

РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛНОВА – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КИМ
АЛЕКСАНДР ВОНГИЕВИЧ

РЕЦИДИВ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО
МОЗГА У ДЕТЕЙ

14.01.18 — нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук, профессор
Хачатрян Вильям Арамович

Санкт-Петербург
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	23
1.1. Общие представления об эпидемиологии, диагностике и лечении нейроэпителиальных опухолей головного мозга с точки зрения высокого потенциала этих новообразований к рецидивированию.....	23
1.2. Диагностика рецидива нейроэпителиальной опухоли головного мозга.....	30
1.3. Кинетика повторного роста нейроэпителиальных опухолей головного мозга.....	40
1.4. Факторы риска рецидива нейроэпителиальных опухолей головного мозга.....	49
1.5. Особенности комплексного лечения пациентов с рецидивом нейроэпителиальных опухолей.....	57
1.6. Резюме.....	68
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	72
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	72
2.2. Методы обследования детей с рецидивом нейроэпителиальной опухоли	79
2.2.1. Методы клинического обследования больного с рецидивом нейроэпителиальной опухоли.....	79
2.2.2. Методы электрофизиологического обследования.....	86
2.2.3. Методы нейровизуализации и оценки структурных характеристик нейроэпителиальной опухоли при рецидиве.....	88
2.2.3.1. Методы дифференциальной диагностики рецидива нейроэпителиальной опухоли.....	97

2.2.4. Методы оценки гистобиологической природы рецидива нейроэпителиальной опухоли.....	103
2.2.5. Оценка кинетики нейроэпителиальной опухоли головного мозга при её рецидиве.....	107
2.2.5.1. Методы волюметрического анализа опухоли.....	107
2.2.5.2. Определение скорости повторного роста опухоли и графическая оценка изменений объема опухоли в динамике.....	113
2.2.5.3. Расчет периода риска развития рецидива нейроэпителиальной опухоли (Collins' law).....	114
2.3. Методы оценки отдаленных результатов.....	115
2.4. Статистическая обработка данных.....	115
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВА НЕЙРОЭПИТЕРИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ.....	117
3.1. Продолжительность безрецидивного периода у пациентов с нейроэпителиальной опухолью	117
3.2. Характеристика бластоматозного процесса у пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухоли	120
3.3. Индивидуальные особенности пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухоли	125
3.4. Клиническая картина рецидива нейроэпителиальной опухоли	128
3.4.1. Функциональный статус пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухолью.....	128
3.4.2. Клиническая манифестация рецидива нейроэпителиальной опухоли	131
3.4.3. Клинические проявления при рецидиве нейроэпителиальной опухоли	131
3.5. Нейропсихологическая оценка детей с рецидивом нейроэпителиальной опухоли	134
3.6. Особенности нейровизуализационной картины рецидивирования нейроэпителиальной опухоли у детей.....	135
3.6.1. Группа пациентов с продолженным ростом нейроэпителиальной опухоли	136

3.6.2. Группа пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухоли	138
3.6.3. Типы роста нейроэпителиальной опухоли при её рецидиве.....	141
3.6.4. Метастазирование по типу M2-4.....	144
3.6.5 Рецидив нейроэпителиальной опухоли и гидроцефалия.....	145
3.6.6. Множественные нейроэпителиальные опухоли	147
3.6.7. Дифференциальная диагностика рецидива нейроэпителиальной опухоли.	149
3.7. Результаты интраоперационной флуоресцентной диагностики с использованием 5-АЛК.....	153
3.8. Оценка гистобиологической природы рецидивирующих нейроэпителиальной опухоли	155
3.8.1. Особенности патоморфологической картины при рецидиве нейроэпителиальной опухоли.....	155
3.8.2. Результаты иммуногистохимического обследования пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухоли.....	159
3.8.3. Молекулярно-генетические особенности рецидива нейроэпителиальной опухоли	159
3.8.4. Малигнизация нейроэпителиальной опухоли при рецидиве.....	160
ГЛАВА 4. КИНЕТИКА ПОВТОРНОГО РОСТА НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ.....	166
4.1 Кинетика рецидива.....	166
4.2 Оценка периода риска развития рецидива (Collins's law) для нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей.....	189
ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ.....	201
5.1. Анализ факторов риска рецидива нейроэпителиальной опухоли среди индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания.....	201
5.2. Факторы риска развития рецидива нейроэпителиальной опухоли среди особенностей бластоматозного процесса.....	203
5.3. Значение показателя пролиферативной активности опухоли (ki-67).....	205

5.4. Молекулярно-генетические особенности нейроэпителиальной опухоли и их возможное влияние на частоту рецидива.....	206
5.5. Влияние хирургических аспектов на развитие рецидива нейроэпителиальной опухоли	211
5.6. Мультифакторный анализ предикторов рецидива нейроэпителиальной опухоли головного мозга у детей.....	218
5.7. Оценка эффективности адьювантных методов лечения и их возможное влияние на частоту рецидива нейроэпителиальной опухоли у детей.....	221
5.8. Сравнительная оценка факторов риска рецидива для отдельных гистологических вариантов нейроэпителиальных опухолей.....	225
5.9. Шкалы прогноза рецидива нейроэпителиальной опухоли у больных детского возраста.....	244
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РЕЦИДИВАХ НЕЙРОЭПИТЕИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ.....	251
6.1. Хирургическая коррекция гидроцефалии у детей с рецидивом нейроэпителиальной опухоли	251
6.2. Предоперационное планирование хирургии рецидива нейроэпителиальной опухоли	252
6.3. Начальный этап повторной операции.....	254
6.4. Повторная краниотомия.....	256
6.5. Основной этап операции удаления рецидива нейроэпителиальной опухоли.....	259
6.6. Методы интраоперационного контроля при удалении рецидива нейроэпителиальной опухоли.....	263
6.6.1. Интраоперационная флуоресцентная диагностика с 5-АЛК.....	263
6.6.2. Интраоперационная нейросонография.....	266
6.6.3. Нейроэлектрофизиологические методы.....	267
6.6.4. Нейроэндоскопия.....	269
6.7. Завершающий этап повторной операции.....	270

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВОМ НЭО ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	274
7.1. Структура группы повторно оперированных детей с рецидивом нейроэпителиальной опухолью.....	274
7.2. Результаты повторных краниотомий у детей с нейроэпителиальной опухолью (125 операций).....	276
7.3. Качество жизни пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухолью после повторных операций.....	279
7.4. Анализ общей выживаемости пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухолью	288
7.5. Многократные рецидивы нейроэпителиальной опухоли головного мозга у детей.....	293
7.6. Ближайшие и отдаленные результаты лечения детей с рецидивом нейроэпителиальной опухолью, которые не были оперированы.....	300
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	308
ВЫВОДЫ.....	322
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	324
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	325
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	361

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	анапластическая астроцитома
АСВП	акустические стволовые вызванные потенциалы
АТРО	атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль
АЭ	анапластическая эпендимома
БРВ	безрецидивная выживаемость
БРП	безрецидивный период
БТШ	белок теплового шока
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВП	вызванные потенциалы
ГБ	gliобластома
ДА	диффузная астроцитома
ДНЭО	дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль
ДСГ	диффузная срединная глиома
ЗЧЯ	задняя черепная ямка
ИГХ	иммуногистохимия
ИПА	индекс пролиферативной активности
ЛТ	лучевая терапия
ЛШО	ликворошунтирующая операция
МБ	медуллобластома
МРТ	магнитно-резонансная томография
НГО	нейронально-глиальная опухоль
НЭО	нейроэпителиальная опухоль
ОА	олигоастроцитома
ОВ	общая выживаемость
ОГМ	опухоль головного мозга
ПА	пилоцитарная астроцитома
ПБ	пинеобластома
ПМА	пиломиксоидная астроцитома
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография

РФП	радиофармпрепарат
СКТ/КТ	спиральная компьютерная томография
СОД	суммарная очаговая доза
СМЖ	спинномозговая жидкость
ТМО	твердая мозговая оболочка
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФД	флуоресцентная диагностика
ХК	хориоидкарцинома
ХСО	хиазмально-селлярная область
ХТ	химиотерапия
Шкала ECOG	шкала оценки функционального состояния больного (Eastern Cooperative Oncology Group)
Э	эпендимома
ЭО	эмбриональная опухоль
ЭЭГ	электроэнцефалография
3D	трехмерное (3-dimensional)
5-АЛК	5-аминолевулиновая кислота
Flair	определенная импульсная последовательность МРТ (fluid attenuated inversion recovery)
Gr. I-IV	степени анаплазии опухоли, от I до IV
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)
MGMT	ген MGMT (06-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза)
PFS	безрецидивная выживаемость (progression free survival)
PD-L1	лиганд к рецептору PD-1 (programmed death-ligand 1)
RANO	response assessment in neuro-oncology
OS	общая выживаемость (overall survival)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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.T., 2016; Pollack I.F., 2019; Renzi S., 2020]. Основной причиной является прогрессия новообразования [Kline C., 2018; Rutka J., 2018; Ritzmann T., 2020].

В структуре опухолей головного мозга ведущее место занимают нейроэпителиальные новообразования (НЭО). По данным разных авторов в детском возрасте они составляют до 90% наблюдений [Albright L., 2017; Pollack I., 2019; Renzi S., 2020]. Результаты их хирургического лечения пока недостаточно удовлетворительные [Шершевер А.С., 2016; Rutka J., 2018; Ritzmann T., 2020].

Общей особенностью всех НЭО является высокая частота рецидивирования или продолженного роста [Rutka J., 2018; Renzi S., 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 в 20% случаев даже доброкачественные глиомы характеризуются прогрессией или рецидивом [Kim A., et al., 2014; Albright L., 2017; Rutka J., 2018].

Указанные явления в сочетании с высоким потенциалом злокачественной трансформации, толерантностью к традиционным методам бластостатической терапии, приводят к тому, что лечение НЭО зачастую сводится к определению тактики при прогрессии новообразования. Продолжительность бессимптомного и безрецидивного периодов и, в конечном итоге, выживаемость больных, во многом определяется своевременной диагностикой и эффективным лечением рецидива опухоли [Renzi S., 2020].

В литературе мало публикаций посвящено изучению предикторов рецидива НЭО среди больных детского возраста. Брать за основу результаты исследований,

полученные для взрослых пациентов, не следует. Многочисленные обстоятельства указывают на существенные отличия в молекулярных основах «взрослых» и «детских» опухолей головного мозга [Song K.S., 2010; Рыжова М.В., 2017; Rutka J., 2018].

Отсутствие достоверной информации о факторах риска рецидива НЭО у детей не позволяет прогнозировать развитие повторного роста опухоли, что в свою очередь значительно ухудшает меры профилактики и 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 et al., 1990; Therasse P., 2000; Park JK, 2010].

С целью изучения динамических изменений биологических систем в медицине применяется метод построения кинетических кривых. Кинетическая кривая - это графическое изображение изменения некоторой величины F , которая характеризует развитие процесса во времени. При этом под величиной F понимают любое свойство, рассматриваемой системы, которое может быть измерено, а результат измерения представлен в виде числа для каждого заданного момента времени [Устинова Л.А., 1982]. Изучение кинетики рецидива НЭО у детей позволит создать условия для лучшего понимания онкогенеза новообразований и разработки рациональной тактики комплексной терапии.

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

Литературные данные и результаты предварительного анализа показали, что степень удаления новообразования является важнейшим предиктором повторного роста НЭО и тотальное удаление опухоли коррелирует с высокой

продолжительностью БРП и ОВ [Ritzmann T., 2020; Navarria P, 2020; Yahanda A., 2020]. Как известно, объем радикальности удаления НЭО определяется локализацией новообразования, степенью вовлечения в опухоль функциональных зон мозга, поэтому наиболее актуальной задачей является разработка новых хирургических подходов с использованием новейших диагностических методов, в том числе, интраоперационного мониторирования двигательных и речевых зон, флуоресцентной нейровизуализации и др. [Berger MS, 2017; Stummer W., 2018; Barbagallo G., 2019; Ritzmann T., 2020; Yahanda A., 2020].

Среди дополнительных факторов риска прогрессирования глиальных опухолей называют повышенный уровень объема мозгового кровотока. В отношении астроцитом этот фактор более достоверный, чем фактор основного объема опухоли [Law M, 2006].

На результат лечения влияет не только радикальность хирургического лечения, но и молекулярно-генетическая «неоднородность» опухоли, которая во многом и определяет склонность к рецидиву [Rutka J., 2018; Pollack I, 2019]. В настоящее время выделяют 4 подгруппы медуллобластомы [Taylor M., 2012], 3 подгруппы глиобластомы, которые имеют различный прогноз и частоту рецидивов [Рыжова М.В., 2015]. Эпендимомы также представляют собой отнюдь не единую группу и с молекулярно-генетической точки зрения принято уже выделять 9 подгрупп [Pajtler K., 2015; Ritzmann T., 2020].

Известно относительно благоприятное течение заболевания у взрослых больных с HGG при наличии мутации IDH1/2. В этом случае отмечается увеличение общей и безрецидивной выживаемости [Navarria P, 2020]. Метилирование гена MGMT также является прогностически благоприятным фактором у пациентов с глиобластомой, увеличивает эффективность адъювантной терапии. Оказалось, что в детском возрасте мутация гена IDH1 и метилирование гена MGMT встречается довольно редко [Рыжова М.В., 2015; Rutka J., 2018].

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

Одним из перспективных направлений при изучении феномена рецидива НЭО является оценка экспрессии белка теплового шока. Ранее было продемонстрировано, что в злокачественных новообразованиях наблюдается повышенная экспрессия шаперона, включая первичную глиобластому [Thorsteinsdottir et al., 2017], опухоли головы и шеи [Stangl et al., 2018] и многих других локализациях [Shevtsov et al., 2020]. А степень анаплазии коррелирует с уровнем экспрессии шаперона [Alexiou et al., 2014; Shevtsov et al., 2020].

Известно, что белок Hsp70 играет важную роль в активации врождённого и приобретенного противоопухолевого иммунного ответа [Guzhova et al., 2013; Shevtsov et al., 2016]. Было также показано, что повышенная экспрессия цитоплазматического Hsp70 коррелирует с увеличенным PFS (HR = 0,374, p = 0.001) и OS (HR = 0,416, p = 0.014) у пациентов с первичной глиобластомой (n = 60) [Lämmer et al., 2019].

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

Коллинз предположил (1955), что можно рассчитать «возраст» опухоли, в случае если скорость её роста будет известной величиной [Collins VP, 1956]. Предложенная им концепция позже стала известна как закон Коллинза [Brown WD, 1995]. Использование кинетических данных применительно к вышеупомянутому закону может лежать в основе разработки системы прогнозирования рецидива НЭО у детей.

Предпринимаются отдельные попытки создания шкал, которые должны способствовать выбору персонифицированной тактики лечения пациентов с рецидивом НЭО. Представленные в литературе бальные 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 возможного срока его возникновения являются весьма важными проблемами. Сравнительная значимость предикторов повторного роста новообразования в сочетании с

особенностями кинетики рецидива НЭО будут лежать в основе персонифицированной системы профилактики и рациональной тактики лечения детей с данным патологическим состоянием.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения детей с рецидивом нейроэпителиальных опухолей (НЭО) головного мозга путем усовершенствования системы прогнозирования и профилактики возобновления 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 пациентов 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 в зависимости от 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 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 послеоперационного периода показал, что повторные нейрохирургические вмешательства не сопровождаются значимым снижением качества жизни у больных детского возраста с НЭО.

Представлен сравнительный анализ исходов у оперированных и не оперированных больных детского возраста с повторным ростом НЭО, в результате которого выявлено, что наличие метастазов, в отличие от тяжелого

состояние 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 побуждает к дальнейшему изучению 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 динамических 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, 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.

Разработанная шкала прогнозирования рецидива НЭО у больных детского возраста может быть использована в клинической практике при оценке прогноза и определении 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 периоде был выявлен 121 случай с повторным ростом НЭО – являющийся объектом исследования. Методология исследования основана на изучении индивидуальных, клинических, нейровизуализационных, патоморфологических, молекулярно-генетических, кинетических характеристик рецидива НЭО головного мозга у больных детского возраста, а также на анализе

течения заболевания, особенностей повторного хирургического лечения, оценке предикторов повторного роста опухоли и эффективности их 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 и эффективного лечения 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 анатомические 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 анатомической 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, анатомическими 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, не зависимо от возраста, гистоструктуры и степени анаплазии новообразования, наличия метастазов, и не ухудшает качество жизни больных по сравнению с предыдущими операциями, однако, нецелесообразно к применению при тяжелом состоянии ребенка (ниже 40 баллов по Lansky).

Личный вклад автора в исследование

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. Диссидент лично принимал участие в обследовании, хирургических вмешательствах (при первичном или повторном удалении опухоли), анализе ближайших и отдаленных результатов лечения у всех пациентов на разных этапах (100%). Автором самостоятельно сформулированы основные положения, написан текст диссертационной работы и автореферат. Личный вклад соискателя подтвержден актом проверки первичного материала.

Степень достоверности исследования

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, 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.

Апробация исследования

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); 34th 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); 36th 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); 10th Congress of the European Association of Neurooncology (Марсель, 2012); VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ (Астана, 2012); 41st 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); 42nd 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); 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 опухолями 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 отделения нейрохирургии для детей «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, нейрохирургического отделения №1 «Федерального центра нейрохирургии» г.Новосибирска, 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.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 337 источников, из них 37 отечественных и 300 зарубежных, приложения. Работа представлена на 373 страницах машинописного текста, содержит 54 таблицы, иллюстрирована 172 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие представления об эпидемиологии, диагностике и лечении нейроэпителиальных опухолей головного мозга с точки зрения высокого потенциала этих новообразований к рецидивированию

Международная классификация опухолей ЦНС ВОЗ от 2007 года выделяла группу опухолей из нейроэпителиальной ткани, которая включала в себя астроцитомы, олигодендроглиомы, эпендимомы, опухоли сосудистого сплетения, нейронально-глиальные опухоли, опухоли pineальной области, эмбриональные опухоли, смешанные формы и другие редкие варианты [163]. В последней редакции данной классификации (2016) изменилась парадигма, авторы сделали акцент на молекулярно-генетических особенностях бластоматозного процесса. Появились новые подгруппы с учетом генетических форм, исчезли или изменили название некоторые варианты новообразований, но основные группы нейроэпителиальных опухолей сохраняются [164].

Последнее десятилетие, как показали эпидемиологические исследования, ознаменовалось ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями, причем преимущественно за счет опухолей ЦНС. Частота первичных церебральных новообразований у детей до 14 лет в 2009-2013 составила 5,47. При этом, в 2/3 случаев – это злокачественные гистотипы [4,26,200].

Результаты комплексного лечения НЭО у детей в целом остаются не удовлетворительными [331]. Смертность составляет 0,7-0,8 на 100 тыс. [114,200,219].

Лишь в последние годы наметилась какая-то положительная, хотя и довольно незначительная, тенденция. Например, 5-летняя безрецидивная (БРВ) и общая выживаемость (ОВ) для HGG составила $25 \pm 8\%$ и $36 \pm 9\%$, соответственно. При этом, для АА и ГБ эти показатели отличались и составили 24

± 11% и 30 ± 16%, соответственно ($P = 0.65$), а ОВ была 34 ± 12% и 35 ± 16%, соответственно ($P = 0.83$) [92]. После субтотального удаления практически в 100% отмечается продолженный рост опухоли через 12-14 месяцев. Таким образом, учитывая, что тотальное удаление эпендимом возможно лишь примерно в 25% случаев, общий прогноз для этих новообразований остается неблагоприятным. В течение 10 лет почти половина детей с эпендимомами умирают, в большинстве случаев вследствие прогрессии опухоли [175].

Результаты лечения детей с более доброкачественными формами НЭО ОГМ, как известно, намного лучше. По разным данным, 5-летний БРП преодолевают нередко более 50% детей, что зависит от многих факторов [69,78,128,190,248,249,318]

Поданным Youland R. с соавт., у детей с LGG 10-летняя БРВ составила 67%, а ОВ – до 90% [321]. У пациентов с ПА эти показатели еще более оптимистичные: 5-летний PFS составляет 85-95%, OS – 93-100%. Однако, речь идет только о группе пациентов после радикального удаления опухоли [83,105,312].

Помимо гистологического типа и степени анаплазии опухоли, на прогноз может также влиять и возраст ребенка с НЭО на момент выявления опухоли. Так, 5-летнее выживание у детей с ОГМ до 1 года составляет 45%, а у больных старше 15 лет – 77% [67].

Общей особенностью всех НЭО в детском возрасте, которая существенно ухудшает прогноз заболевания и считается одной из основных причин летальности, является высокий потенциал данных новообразований к рецидивированию [135,149].

Высокая частота рецидива НЭО определяется рядом факторов, в том числе, степенью ее анаплазии: известно, что чем она выше, тем короче безрецидивный период и хуже прогноз. Однако даже доброкачественные НЭО склонны к повторному росту, при этом, ряд из них характеризуются высокой частотой прогрессии или рецидива [36,91,128,147,171].

Целью обследования детей с НЭО является критический сбор данных, определяющих тактику лечения пациента. При этом, очень важно, на наш взгляд,

при первичной диагностике и подготовке больного к операции, учитывать высокую вероятность рецидива опухоли, а, следовательно, повторной операции.

Несмотря на высказывания в пользу того, что лечение НЭО все больше становится «некирургической» проблемой, на начальном этапе комплексного лечения нейроэпителиальных новообразований «хирургия» является приоритетной [235,311].

Совершенствование микронейрохирургии, достижения в технологическом обеспечении операционной позволяют существенно повысить эффективность нейрохирургических вмешательств, при этом, сохраняя высокий уровень безопасности операций. Как известно, основной целью хирургии опухоли головного мозга является максимальное удаление бластоматозной ткани с минимально возможным нарушением неврологических и психических функций [51,178]. Следует помнить, что хирургически обусловленный неврологический дефицит (двигательный, речевой) сочетается с худшим прогнозом [179]. Но, принимая во внимание, что глиальные опухоли склонны к рецидиву, причем, как правило, этот процесс сопровождается их малигнизацией, стремление к радикальности при хирургическом лечении оправдано. Доказано, что степень удаления новообразования является важнейшим предиктором повторного роста НЭО и радикальное удаление опухоли коррелирует с продолжительностью БРП и ОВ [8,70,83,143,178,180,234,236,254,263,282,318,320].

Важно отметить, что в большинстве случаев НЭО обладают диффузным инфильтративным характером роста, зачастую распространяясь на функционально-значимые зоны мозга, делая крайне затруднительной полную ее резекцию [77]. Выяснив, что бластоматозный процесс распространяется на моторные или речевые зоны мозга, нейрохирург традиционно завершает операцию неполным удалением, заведомо обрекая больного на высокий риск повторного роста опухоли, снижая при этом шансы на выздоровление. Традиционные представления о наличие функционально-значимых зон мозга, согласно классическим знаниям, в настоящее время подверглись дополнениям, позволяющим в некоторых случаях удалять глиальные опухоли из моторных и

речевых зон без перманентного неврологического дефицита, что, несомненно, улучшает результат лечения вообще [88]. У взрослых пациентов и детей старшего возраста применение awake-хирургии позволяет интраоперационно оценивать взаимоотношение опухоли и функциональных зон мозга, что также приводит к радикальности операции даже при вовлечении в бластоматозный процесс с моторных и/или речевых зон без увеличения ее травматичности [82,184,240].

Нельзя не упомянуть в этой связи о субъективных не преднамеренных причинах не радикального удаления опухоли [211]. Остаточная опухолевая ткань может оказаться «замаксированной» сгустками крови, хирургическим материалом, гемостатиком, оказаться подшпателем или в скрытых от зрения углах резекционной полости [211]. Для избежания таких ситуаций необходимо проводить тщательную ревизию полости удаленной опухоли в конце операции, использовать эргономичные хирургические доступы и энцефалотомию, которая позволяет создать наиболее адекватную траекторию хирургических действий и угол обзора для максимальной визуализации [269]. Определенную помощь при хирургическом планировании и проведении операции, позволяющие снизить частоту подобных ситуаций, оказывают современные методы нейровизуализации, в том числе, УЗИ и интраоперационная МРТ, флуоресценция и др. [52,75,78,111,151,159,186,205,215,235,243,247,263]

Несмотря на тотальность удаления НЭО, число повторного роста опухолей остается, однако, достаточно высоким [203]. Поэтому, весьма важным аспектом является строгая периодичность проведения контрольных МРТ-исследований ЦНС, как в ближайшем, так и отдаленном послеоперационном периоде, которую должны соблюдать пациенты после удаления НЭО. Обоснованность тайминга и объема послеоперационной интроскопии (ПЭТ, режим МРТ, использование контраста, дополнительное МРТ спинного мозга и др.) определяется многими факторами: тип НЭО, степень ее анаплазии и локализация, объем удаления (наличие и размер резидальной опухоли), протокол онкостатического лечения, наличие сопутствующей патологии (напр., гидроцефалии), результат

предыдущего исследования, возраст и состояние ребенка (необходимость анестезиологической седации пациента) [28,83,86,302,324].

Анализировать, при этом, следует не только постконтрастные МРТ фазы, но также T1, T2 FLAIR режимы, так как 6% медуллобластом не контрастируются вовсе и только в 46% случаев контрастируется более 2/3 объема опухоли. С другой стороны, необходимо помнить, что в 10% случаев при ранней МРТ (сразу после операции или при интраоперационной МРТ) также возможно выявление неспецифических зон накопления контраста [162]. У взрослых пациентов в клинические стандарты Ассоциации нейрохирургов РФ входит проведения МРТ головного мозга с контрастным усилением в первые сутки после удаления опухоли (оптимальным считается первые двое суток) [1]. Для пациентов детского возраста такие стандарты в РФ пока не приняты.

Таким образом, считается целесообразным максимальное уменьшение неопластической ткани в объеме, т.к. циторедукция приводит к большей эффективности дальнейшего противоопухолевого лечения и увеличению БРП и ОВ больных [23,64,72,144,216].

Рецидив НЭО следует рассматривать не только как повторный рост внутримозговой бластоматозной ткани, но как возобновление заболевания вообще. С позиций фундаментальной онкологии, утверждается, что любая глиальная опухоль, даже самая доброкачественная, с течением времени подвержена анаплазии, т.е. становится злокачественной, однако, «момент озлокачествления» опухоли на сегодняшний день нельзя предсказать и спрогнозировать [23].

У пациентов с интенсивным ежегодным приростом объема опухоли в течение трех лет ожидается статистически достоверная вероятность злокачественной трансформации новообразования. Эти данные были получены среди неоперированных больных с глиомами II ст. анаплазии [93]. Феномен трансформации опухоли в более агрессивную по характеру своего роста и злокачественности, происходящий с течением времени, называют "прогрессией опухоли" [74]. В своей работе мы будем пользоваться термином «малигнизация»,

чтобы не путать с общим понятием «прогрессией» - как рецидивированием опухоли.

По разным данным малигнизация доброкачественных глиальных опухолей у взрослых встречается довольно часто: в 13-86% случаев [43,69,176,180,254]. Но в детской популяции данный феномен описан гораздо реже (2,9%-6,7%) [60183,257].

Злокачественная трансформация описана для большинства low-grade глиом, даже для пилоцитарных астроцитом [290]. Есть мнение о наличии атипичных клеток в доброкачественных НЭО уже на начальном этапе их развития и повторный рост характеризуется возникновением анапластических форм или вторичной глиобластомы, т.е. имеет место стадийность течения патологического процесса от I к IV степени анаплазии [87,122].

Поданным Ohgaki H. и Kleihues P. анапластическая астроцитома через 2 года становится глиобластомой, а прогрессирование доброкачественной глиальной опухоли до глиобластомы происходит в среднем в течение 4-5 лет [196].

Малигнизация описана даже для самых неагрессивных и стабильных НЭО, например, гангиоглиом [46] дизэмбриопластических нейроэпителиальных опухолей (ДНЭО). За последние 10 лет в литературе представлено 8 новых случаев озлокачествления ДНЭО доастроцитом III-IV ст. анаплазии [119,173,221,229]. Увеличение степени анаплазии глиальных опухолей, проще говоря, их озлокачествление, одно из актуальных проблем. Данная особенность нейроэпителиальных новообразований, наряду с высоким потенциалом к продолженному росту, во многом определяет трудности в нейрохирургическом лечении, неудовлетворительные результаты онкостатической терапии и плохой прогноз у данной категории больных. Учитывая этот феномен, некоторые исследователи считают целесообразным применять более агрессивную тактику лечения пациентов с LGG с самого начала, изначально рассматривая их как потенциально злокачественные НЭО [132,293]. С широким внедрением

молекулярно-генетической стратификации НЭО тактика лечения стала более дифференцированной.

Изучение особенностей злокачественной трансформации позволит нам, вероятно, глубже понять основы онкогенеза глиальных опухолей вообще, а также, приблизит к пониманию патогенеза их повторного роста. Здесь важными являются патоморфологические и молекулярно-генетические характеристики бластоматозной ткани, которые оказывают потенциальное влияние на тактику лечения больных с глиомами [314]. Одним из факторов, обуславливающих неблагоприятный прогноз и высокую летальность у пациентов с НЭО, помимо повторного роста и малигнизации, является еще один признак прогрессирования бластоматозного процесса – метастазирование опухоли, которое оказывает значимое влияние на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с НЭО [56,128,232].

Лептоменингиальное распространение НЭО головного мозга при рецидиве заболевания наблюдается до 10% [158,275].

Вопреки устоявшемуся мнению, ЛМД может встречаться и у детей с доброкачественными НЭО, в частности, пилоцитарными астроцитомами [322]. Диагноз лептоменингиальной диссеминации (ЛМД) требует обнаружения опухолевых клеток в СМЖ или присутствия признаков метастазирования на МРТ с контрастированием, либо при КТ-миелографии. Существует феномен неспецифического субдурального накопления контраста на МРТ в раннем после операционном периоде после удаления опухолей ЗЧЯ, чаще после удаления МБ. В сложных случаях дифференциальной диагностики требуется биопсия оболочек мозга [16].

Весьма редким явлением является метастазирование НЭО за пределы краиноспинальной системы (КСС). Истинная частота экстрапаренхиматозного метастазирования у детей и взрослых по-прежнему не известна [13,14,27,295]. В детской популяции наиболее частым источником экстрапаренхиматозного метастазирования являются медуллобластомы (МБ) – от 2 до 20% [3,15,225,295]. На втором

месте указывают герминогенные новообразования и глиобластомы (10% и 7%, соответственно). На эпендимомы приходится до 4% всех ЭМ [225].

Таким образом, когда речь идет о нейроэпителиальной опухоли головного мозга, то, прежде всего, авторы подчеркивают высокий потенциал этих новообразований к прогрессированию, в любом его проявлении (локальный рецидив, метастазирование, малигнизация). С одной стороны, это подтверждает актуальность изучаемой проблемы, с другой стороны, следует принять тот факт, что в большинстве случаев пациент с НЭО будем сталкиваться с перманентным развитием заболевания, несмотря на все усилия по предотвращению этого процесса. И, вероятно, следует считать правомочным утверждение, что лечение пациента с НЭО есть, прежде всего, профилактика рецидива опухоли. От того насколько мы глубже изучим проблему рецидивирования НЭО, кинетику повторного (и первичного) роста данных новообразований, определим предикторы рецидива, адекватно оценим молекулярно-генетический профиль опухоли, персонифицируем хирургическую тактику, будет зависеть общий результат лечения НЭО головного мозга.

1.2. Диагностика рецидива нейроэпителиальной опухоли головного мозга

Рецидив опухоли является важнейшим фактором, определяющим исход заболевания и результат лечения детей с НЭО в целом [135,230,231,259,276]. Поэтому необходимо тщательное послеоперационное наблюдение за больными с целью своевременной диагностики признаков прогрессирования заболевания [231]. Особенно актуально это в связи с бессимптомным проявлением рецидива опухолей в большинстве случаев [287].

Касаясь вопросов терминологии, следует вспомнить особенность в определении термина «рецидив», как общего медицинского понятия – это возобновление болезни после кажущегося полного выздоровления. В отношении

церебральной опухоли, «кажущимся выздоровлением», вероятно, будет являться отсутствие признаков опухолевой ткани по данным МРТ.

В итоге, мы можем характеризовать рецидив новообразования как повторный рост НЭО после его тотального удаления. Продолженным ростом опухоли следует считать возобновление бластоматозного роста после нерадикальной операции [33].

На современном этапе развития нейроонкологии, к сожалению, отсутствуют достаточно объективные критерии, на основании которых можно было утверждать, с каким событием мы имеем дело: рецидивом или продолженным ростом НЭО. Даже после тотального удаления опухоли справедливо ли говорить о её рецидиве, если возобновление роста новообразования, к примеру, отмечено в течение 2-3 месяцев. Следовательно, помимо степени удаления опухоли, вероятно, следует учитывать продолжительность безрецидивного периода.

Таким образом, разделение этих понятий весьма условно и зависит от многих факторов: от достоверности предоставленной медицинской информации (протокол операции, адекватность метода нейровизуализации) до особенностей онкогенеза различных гистологических вариантов опухолей головного мозга.

Специалисты по-прежнему не имеют единого мнения в вопросах диспансерного наблюдения за больными с НЭО с целью ранней диагностики повторного роста новообразований. Например, не выработаны четкие временные интервалы контрольного нейровизуализационного обследования, какой метод интроскопии следует применять, каковы критерии оценки [83,95].

Gunny R.S. с соавт. считают целесообразным проводить МРТ головного мозга детям с доброкачественными астроцитомами мозжечка при неполном удалении опухоли не чаще одного раза в 6 мес. в первые 2 года после операции, затем ежегодно. Если через 5 лет нейровизуализационная ситуация остается неизмененной, то интервал между исследованиями увеличить до двух лет. При этом, авторы отмечают при длительном наблюдении в некоторых случаях регрессирование патологического процесса [112].

Для детей с доброкачественными глиомами (Gr.I) после тотального

удаления опухоли авторы данной работы, на основании полученных ими ретроспективных данных, рекомендуют следующий режим послеоперационного МРТ контроля: 1–3 день, через 3 мес., через 1 год, через 2 г., через 5 и 10 лет [147].

Следует, однако, принимать во внимание, что примерно в трети случаев контрольные МРТ после удаления LGG не имеют практического значения, особенно в интервале от 2 до 10 лет после операции. У указанной доли пациентов тактика не меняется по причине медленного роста новообразования даже в случае обнаружения рецидива [83]. И это ставит под сомнение целесообразность столь частого выполнения МРТ в послеоперационном периоде у детей с LGG, особенно, если процедура требует медикаментозной седации [83,147,324]. Каждое контрольное МРТ обследование неизменно сопровождается стрессом для всей семьи в связи с тревожным ожиданием очередного результата, что также необходимо учитывать [324]. В случаях тотального удаления пилоцитарной астроцитомы мозжечка, как одного из наиболее благоприятных вариантов НЭО, продолжительность послеоперационного МРТ наблюдения, по мнению McAuley E. с соавторами, можно ограничить 2,5-3 годами [90]. Хотя не все авторы с этим согласны [287].

В послеоперационном периоде после удаления глиальной опухоли обязательно выполнение МРТ без и с контрастным усилением в течение 24-72 часов (стандарт), а также выполнение КТ без и с контрастированием (рекомендация) [1,32]. В работе Пронина И.Н. с соавт. показано появление контрастного усиления в зоне хирургических манипуляций после удаления НЭО на 7 сутки, при отсутствии подобных изменений в первые 24 часа после операции, и исчезновение их через 3 месяца [28].

Считается, что существуют определенные особенности контрастирования в области удаленной опухоли в зависимости от времени после операции: первые 24 часа отмечается минимальное кольцевидное контрастирование по краю резекционной полости (гиперинтенсивный сигнал на Т1-ВИ), обусловленное геморрагическим пропитыванием; через 2 суток появляется более выраженное

периферическое усиление на постконтрастных МР изображениях, которое затем может приобретать узелковую структуру. Уменьшение «ложного» контрастирования начинает уменьшаться через 1,5-2 месяца, начиная с периферии. Полное же исчезновение контрастирования может происходить и вовсе в течение года. Поэтому, весьма важной является оценка динамики результатов МРТ не только в первые 3 суток после операции, но и в дальнейшем. Поведение опухоли в первые месяцы является зачастую одним из прогностических факторов. Например, предиктором рецидива low-grade астроцитом является появление и сохранение узелкового накопления контраста (или FLAIR) на МРТ в течение первых 6 мес после операции [86,147].

Использование в раннем послеоперационном периоде современных методов интроскопии позволяет с высокой достоверностью оценить характер остатков патологической ткани в ложе удаленной опухоли. После операции нейровизуализационные исследования рекомендуют проводить по истечении 3 месяцев, так как изменения, вызываемые самой операционной травмой, уже стихают [35].

МРТ в мультифункциональном режиме может быть эффективным инструментом ранней диагностики повторного роста НЭО, в том числе, их возможной анапластической трансформации. Контрастное усиление позволяет лучше идентифицировать признаки проедива опухоли, в этом случае диагностическая эффективность метода может приближаться к 100% [6,287]. В случаях мало- или неконтрастируемых опухолей (ряда доброкачественных НЭО) обязательным является использование FLAIR и T2-режимов [147].

Строгое соблюдение временного регламента при послеоперационном МРТ обследовании детей, оприванных по поводу НЭО головного мозга, является залогом раннего выявления повторного роста опухоли, т.к. в большинстве случаев прогрессия новообразования, особенно на начальных этапах, протекает бессимптомно [299].

Интересные результаты представили немецкие радиологи, изучив МРТ характеристику пациентов с продолженным ростом глиальных опухолей. По их данным, в более чем половине случаев начальным признаком прогрессии НЭО

являлось усиление сигнала СМЖ (в режиме FLAIR) в ложе парциально удаленной опухоли, по сравнению с остальными ликвороодержащими полостями. При этом, в четверти случаев данные изменения предшествовали увеличению солидного компонента НЭО по данным МРТ с контрастированием и выявлялись в среднем на 5 месяцев раньше, а в трети случаев одномоментно со структурными признаками продолженного роста новообразования. Авторы предполагают, что инкапсуляция ложа удаленной опухоли, обусловленное процидивом новообразования, затрудняет обмен СМЖ внутри и вне полости, что приводит к увеличению сигнала на МРТ в режиме FLAIR и предлагают использовать это в качестве раннего предиктора прогрессии НЭО [174]. Некоторые исследователи считают, что использование контраста (гадолиниума) значимо не увеличивает чувствительность МРТ в диагностике рецидива ОГМ у детей, но при этом сопровождается потенциальной токсичностью, и поэтому отдают предпочтение в этих случаях оценке диффузии и использованию режима FLAIR [54].

В большинстве случаев возобновление роста опухоли происходит на месте первично удаленного новообразования, реже встречаются отдаленные от зоны первичного роста рецидивы [175,211,259,279,299]. Дифференцировать в подобных случаях клиническую ситуацию (рецидив, ограниченный метастаз, вторичная опухоль) порой действительно бывает весьма сложно [303].

В случаях со злокачественными НЭО специалисты рекомендуют сочетать церебральную МРТ с исследованием спинного мозга, несмотря на то, что в 97% прогрессирование заболевания обнаруживается в головном мозге. Для МБ и пинеалобластом МРТ спинного мозга является обязательным компонентом послеоперационного динамического контроля [212].

Следует отметить высокую информативность МР-спектроскопии и ПЭТ, особенно в спорных случаях, при дифференциальной диагностике рецидива НЭО [296].

Показано, что при рецидивации ОГМ у детей разной степени анаплазии (II-IV), метаболический профиль по данным МР-спектроскопии остается не измененным [104]. С другой стороны, данные МР-спектроскопии в сочетании с

rCBV-картированием, оценивающим церебральные гемодинамические показатели, являются неоценимыми в случаях злокачественной трансформации опухоли [314]. Например, одним из признаков прогрессирования глиальной опухоли с ее анатомической трансформацией может являться сравнительное повышение уровня холина по данным МР-спектроскопии в сочетании со снижением регионарного мозгового кровотока по результатам МР-перфузии [32,314].

Очаговое повышенное накопление ^{11}C -метионина соответственно изменениям на МРТ в области первичной локализации опухоли отражает наличие жизнеспособной бластоматозной ткани и служит ПЭТ-признаком её продолженного роста. В некоторых случаях данные ПЭТ могут выявить зоны, потенциально опасные в отношении рецидива (прогностически неблагоприятные), которые не обнаружены при МРТ [30,166,237]. По данным Скворцовой Т.Ю. с соавт. чувствительность и специфичность данного метода при дифференциальной диагностике рецидива церебральной опухоли превышает 95% [30].

Псевдопрогрессия опухоли, обусловленная локальными воспалительными (отечными) изменениями, нарушением проницаемости сосудов в зоне удаленной опухоли и увеличением по этой причине патологического сигнала по данным МРТ, иногда не верно трактуется как прогрессия новообразования [57]. Большинство авторов считает, что развитие псевдопрогрессии может происходить в течение 3-8 и даже 12 месяцев после радиотерапии [66,73,188,279,306].

Полагают, что в патогенезе псевдопрогрессии лежит цитотоксический эффект химио-радиотерапии, приводящий к увеличению гематоэнцефалического барьера [228].

Самую большую группу для изучения псевдопрогрессии церебральных опухолей у детей проанализировали Tsang D. с соавт. Авторы считали псевдопрогрессией увеличение объема опухоли более, чем на 10%, минимум в двух плоскостях, в 2-3 последовательных МРТ исследованиях. У 221 пациента с LGG суммарная частота псевдопрогрессии после лечения фракционированным облучением составила 29% для всех пациентов и 43% для пациентов с пилоцитарной астроцитомой. Более чем у 25% пациентов начало

псевдопрогрессии наступило более чем через 1 год после того, как они получили ЛТ, и почти у 30% пациентов потребовалось более 1 года, чтобы псевдопрогрессия стабилизировалась или регрессировала. Те пациенты с псевдопрогрессией опухоли, кому потребовалось инвазивное лечение, как правило, имели пилоцитарную астроцитому и кистозные компоненты при постановке диагноза, и все они имели локализацию опухоли вблизи З желудочка. Примерная частота симптоматической псевдопрогрессии, потребовавшей дополнительного хирургического вмешательства в этой подгруппе составила 24%. Одним из факторов, тесно связанных с псевдопрогрессией, был гистологический подтип (пилоцитарная астроцитома). Следует отметить, что у пациентов с пилоцитарной астроцитомой условная вероятность истинного прогрессирования в момент роста опухоли составила 29,7%, а у пациентов с непилоцитарной астроцитомой – 68,8%. Псевдопрогрессия ассоциировалась с повышением общей и безрецидивной выживаемости [279].

Как уже было отмечено, главной особенностью для псевдопрогрессии то, что она имеет обратимый характер, чаще всего не требует повторного хирургического вмешательства, поэтому дифференциальный диагноз этого состояния очень важен. В ряде случаев, однако, при симптоматическом течении псевдопрогрессии может потребоваться коррекция гидроцефалии или иное декомпрессивное вмешательство. Подобные ситуации чаще описывают при срединной локализации патологического процесса, вблизи З желудочка [267,279].

Радионекроз – это хорошо известное патологическое состояние, развивающееся после лучевого лечения, характеризующееся отеком мозга в зоне удаленной опухоли, так как обычно данная область подвергается наиболее сильному лучевому воздействию [41]. Зачастую радионекроз является следствием псевдопрогрессией при длительном её течении [32]. В зависимости от выраженности нарушений гематоэнцефалического барьера, радионекроз может проявляться различно: от бессимптомного течения до выраженной внутричерепной гипертензии, обусловленной масс-эффектом, с соответствующими МР-данными [24,32]. Большинство лучевых некрозов после радиохирургии

развивается в течение первых 3 лет после лечения. Однако, как правило, это патологическое состояние обычно развивается в течение первых месяцев, например, медиана времени развития лучевого некроза после радиохирургии составляет 4 мес. [32,76]. Таким образом, время развития радионекроза может совпадать с периодом возникновения рецидива НЭО, что делает проблему дифференциальной диагностики особенно актуальной [42]. Особенно, если учитывать, что радионекроз или псевдопрогрессия опухоли выглядят как дополнительная контрастная ткань [24]. Дополнительную информацию в этом случае дает ПЭТ, МР-спектроскопия, МРТ/КТ перфузия, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография [30,32, Шершевер А.С., 2016; 66,23,238].

По данным японских исследователей, высокое накопление радиофарм препарата (РФП) тропного к опухолевой ткани (в частности, ¹¹С-метионина) происходит только в новообразовании и отсутствует в зонах пострадиационных изменений мозга. Индекс накопления РФП при этом должен превышать 1,42 [284].

Анализ эффективности метода ПЭТ в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых поражений ГМ представили Скворцова Т.Ю. с соавт. Авторы исследования выделили 3 группы пациентов в зависимости от результатов ПЭТ с метионином: радионекроз, продолженный рост глиомы, сочетание двух патологических состояний. Индекс накопления РФП выше 1,45 свидетельствовал о наличии опухолевого поражения [11].

Таким образом, своевременное распознавание псевдопрогрессии опухоли и радионекроза весьма важный аспект в диагностике рецидивов НЭО у детей по многим причинам. Во-первых, ошибочное принятие ложной прогрессии опухоли за истинную приведет к прекращению потенциально эффективной адъювантной терапии, которое следовало бы наоборот продолжать. Более того, считается, что развитие псевдопрогрессии является придиктором ответа на онкотерапию и коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью. Во-вторых, пациент с псевдопрогрессией опухоли или лучевым некрозом может быть подвергнут повторной, порой не нужной, нейрохирургической операции. Необходимо

отметить также, что ошибочное вовлечение наблюдений с псевдопрогрессией в общую когорту больных с истинными рецидивами приводит к неверной интерпретации результатов научных исследований по данной теме.

Диагностика рецидива НЭО должна носить комплексный характер. Помимо нейровизуализационных критериев, следует учитывать клиническую картину заболевания, ее динамику. Однако, клиническая манифестация при повторном росте НЭО в большинстве случаев проявляется позднее интроскопических признаков рецидива заболевания [147,287,299].

По данным Острайко О.В., продолженный рост злокачественных глиальных опухолей супратенториальной локализации характеризовался в большинстве наблюдений гипертензионным синдромом (78%). По сравнению с клинической картиной заболевания перед первичной операцией увеличились неврологические симптомы выпадения с 6% до 10%. Автор объясняет клинические особенности продолженного роста супратенториальных анапластических глиом их биологической особенностью и характером роста: по мере прогрессии опухоли от операции к операции новообразование быстрее увеличивается в объеме за счет роста и инфильтрации пограничной с ней мозговой ткани [25].

Рецидив опухоли может сопровождаться возобновлением эпилептических припадков, которые были у больного в период предыдущего лечения. Если эпилептический синдром регрессировал после удаления опухоли, либо стабильно контролировался на фоне противосудорожной терапии, его повторная манифестация или учащение приступов может указывать на рецидив доброкачественной НЭО [199].

В случаях же со злокачественными глиомами супратенториальной локализации, по данным Острайко О.В. (2001), при их продолженном росте имело место уменьшение симптомов раздражения, преобладавших перед первой операцией. Если первичная манифестация заболевания характеризовалась судорожным синдромом у 22 (27%) больных, то при продолженном росте опухоли частота судорожного синдрома снизилась более чем в 2 раза – 10 (12%) наблюдений [25].

Таким образом, ранняя диагностика является во многом залогом более эффективного контроля за рецидивом НЭО. В ряде случаев, однако, детекция прогрессии НЭО вызывает определенные трудности, связанные с необходимостью дифференцировать патологические состояния, схожие по своему клиническому или нейровизуализационному течению. До сих пор отсутствуют общепринятые стандарты по регламенту послеоперационного МРТ наблюдения за пациентами детского возраста с НЭО. Большинство исследований, опираясь, в том числе, на экономические факторы, считают нецелесообразным регулярное проведение МРТ, особенно после 3-5 лет после удаления НЭО. Остается не понятным, как мы объясним себе и родителям детей при запоздалом выявлении рецидива НЭО, если возьмем за основу только экономическую целесообразность при определении алгоритма динамического МР-контроля опухолевого роста. Ведь случаи поздних рецидивов (через 5-10 лет после операции) НЭО хорошо известны и описаны в литературе.

1.3. Кинетика повторного роста нейроэпителиальных опухолей головного мозга

Критической характеристикой любого бластоматозного процесса является его потенциал к увеличению объема. У одних новообразований этот потенциал велик, у других менее активен, и это зависит от множества факторов. Увеличение объема опухоли может происходить как за счет разрастания клеточных структур, так и за счет увеличения внутри- и межклеточной жидкости. В основе продолженного роста церебральной опухоли лежит увеличение клеточного состава бластоматозной ткани за счет активного митотического деления. Следует добавить, что прогрессия опухоли носит автономный характер, а клетки опухоли переходят на так называемый аутокринный или паракринный механизм регулирования своего роста [10].

Это подтверждает сложность данной проблемы, а также то, что онкогенез в настоящее время недостаточно изучен. Важными остаются вопросы: как быстро

растет опухоль головного мозга? Под каким влиянием находится этот процесс? Можно ли выявить какую-либо закономерность в этом процессе?

Единого мнения в отношении скорости увеличения глиальных новообразований до сих пор нет. Ряд авторов утверждает, что этот процесс не имеет постоянства [285]. По их мнению, увеличение объема опухоли не носит вид математической прогрессии с четко известной скоростью и, таким образом, эти показатели невозможно просчитать. Jorge A. с соавт., на основании нескольких собственных наблюдений, предположили, что скорость роста доброкачественной глиомы зависит от её объема и характеризуется кривой гомперца [285].

Другие исследователи считают, что большинство опухолей увеличивает свой объем строго линейно, то есть растут экспоненциально, с постоянной скоростью [20,172].

Необходимо также учитывать постоянное метаболическое, иммунологическое и гормональное влияние, которое может изменить скорость роста бластоматозной ткани, как в сторону ускорения, так и в сторону замедления. При этом, не следует забывать, что одной из характеристик бластоматозного процесса является его «автономность», т.е. относительная потеря контроля над пролиферацией опухоли со стороны организма. Этот феномен больше свойственен для злокачественных новообразований.

Почему важно прогнозировать повторный опухолевый рост? Очевидно, что это необходимо для разработки персонифицированной тактики лечения, с учетом индивидуальных особенностей роста новообразования. Выжидательный подход и клинико-нейровизуализационное наблюдение целесообразно у отдельных пациентов с LGG, а более агрессивный подход – в случае потенциально «активных», с точки зрения рецидива, опухолей [50].

По мнению некоторых авторов, продолженный рост НЭО вскоре после удаления может происходить быстрее, чем до операции [285]. Предполагается, что механизм ускоренного продолженного роста клоногенов, сохраняющихся в хирургически нарушенном слое опухоли, может быть связан с функциональной структурой опухоли и окружающей нормальной тканью [313]. Хирургическое

уменьшение объема опухоли может привести к лучшему доступу цитокинов, кислорода и питательных веществ к остаточным опухолевым клеткам и, следовательно, к их быстрой пролиферации. По мере увеличения объема опухоли доступ цитокинов и питательных веществ будет уменьшаться, и её эффективный рост будет замедляться. Однако существует иная точка зрения о влиянии хирургической агрессии на опухолевый процесс, которая учитывает современное оборудование, применяемое хирургом. В ходе оперативного вмешательства хирург выключает опухоль из процесса кровоснабжения, проводя электро-коагуляцию патологических сосудов, питающих бластоматозную ткань, разрушает полностью или частично матрикс опухоли, подвергает клетки опухоли воздействию ультразвукового дезинтегратора, что приводит к разобщению и некрозу ткани. Хирургическая атака нарушает благоприятную среду опухоли, что приводит к замедлению и частичному прекращению биохимических процессов в оставшихся после инвазии опухолевых клетках.

Современные мультидисциплинарные методы изучения нейроонкологического процесса делают возможным получение знаний о закономерностях динамики роста опухолей *in vivo*, что дает нам фундаментальное понимание биологии заболевания и предпосылки к разработке наиболее адекватной тактики ведения пациента, учитывая индивидуальные особенности течения заболевания [110,182]. Рассматривая опухоль с позиции системного подхода, мы можем описать ее рост как результат непрерывного взаимодействия ряда факторов: митотическая активность, субклональная пролиферация, некроз/апоптоз и длительность клеточного цикла [2,177,262]. Опираясь на сведения об этих факторах в эксперименте, создан ряд математических моделей роста опухоли (Модель Шкипер-Шабель-Уилкокс, Модель Голди-Колдмана, и др.) которые в первую очередь отражают скорость появления мутаций в направлении клинически значимого клеточного разнообразия [126]. Данные модели описывают общую закономерность - экспоненциальный рост и связанная с ним концепция времени удвоения имеют клиническое значение. Для моделей нейроэпителиальных опухолей эта закономерность также справедлива. Наиболее

распространенная модель опухолевого роста, в том числе для ЦНС, модель Гомпертца. Она предполагает первоначальный экспоненциальный рост, однако, по мере роста опухоли время удвоения объема возрастает из-за недостатка питательных веществ, что приводит в гибели бластоматозных клеток, и рост становится линейным, а далее и вовсе достигнет фазы плато [154,191].

Однако на сегодняшний день недостаточно опираться лишь на те исследования прогрессии опухоли, которые оценивают данный феномен изолированно от условий организма, в котором произошла инициация патофизиологического каскада развития опухолевого узла. Ведь на всем протяжении патогенеза онкологического процесса на опухоль воздействует ряд факторов, влияющих на ее поведение. Это внутренние факторы биохимической среды организма «хозяина». Например, активные вещества, производимые нормальными тканями - ответ иммунокомпетентных клеток на тумороспецифические антигены [239]. Помимо интернальных реакций организма влияние на онкологический процесс оказывают внешние факторы. С позиции клинической медицины основной интерес представляет эффект лечебных мероприятий на бластоматозный процесс и его отклик [39,272]. Детальное изучение особенностей динамики опухолевого роста после резекции узла и влияние на него последующей адьювантной терапии позволит в дальнейшем прогнозировать возможные исходы и заблаговременно принимать адекватные решения в тактике ведения больного. С целью изучения динамических изменений биологических систем в медицине последнее время все чаще применяется метод построения кинетических кривых. Кинетическая кривая - это графическое изображение изменения некоторой величины F , которая характеризует развитие процесса во времени. При этом под величиной F понимают любое свойство, рассматриваемой системы, которое может быть измерено, а результат измерения представлен в виде числа для каждого заданного момента времени [22].

Таким образом, изучение кинетики роста церебральных НЭО у детей может создать условия для лучшего понимания онкогенеза данных новообразований и определения оптимального времени их комплексной терапии.

Тип математической функции, называемой кинетической кривой роста, описывает увеличение, и уменьшение количества клеток с течением времени. С помощью подобных кривых возможна оценка связи скорости появления новых мутаций с темпом клинического течения заболевания [214]. Большинство авторов, стремясь отобразить через математические модели, объединяющие экспериментальную и теоретическую составляющие, поведение бластоматозного процесса сходятся в ряде случаев к единому выводу: темп роста опухоли зависит от баланса между митотической активностью, кровоснабжением, субклональной пролиферацией и гибелью (апоптоз или некроз). Существующие модели роста опухоли часто не учитывают влияние экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на сдвиг баланса в ту или иную сторону, что влечет за собой изменение динамики роста опухоли. Такие кинетические модели, базируясь на данных полученных в «стерильных» условиях пролиферативной активности клеток опухоли, при попытке сопоставления с результатами конкретной клинической ситуации могут быть неточны и даже ошибочны. В связи с этим, необходимо рассматривать онкологический процесс через понятийное поле фундаментальных основ термодинамики, как сложную открытую самоорганизующуюся систему.

Большинство кинетических моделей основаны на подгоночных параметрах [189]. Одну из первых подобных моделей бластоматозного роста в эксперименте предложили Skipper с соавтор. (Skipper-Schabel-Wilcox Model) на основе данных наблюдения за экспериментальной серией мышей с лейкемией L1210. Они установили, что прогрессию этой опухоли можно описать экспоненциальным законом:

$$F = F_0 \exp(rt),$$

где F_0 – начальное значение;

F , r – параметр Мальтуса;

aF – текущий размер опухоли.

Величина « r » будет характеризовать вид опухоли до достижения летального объема 1 см³ ($\sim 10^9$ клеток). Однако прогностические показатели данной модели в

далнейшем оказались несостоительны, так как не соответствовали результатам фактического наблюдения [242,253].

Одна из первых попыток изучить рост опухоли человека количественно была проведена в 1956 году Collinsetal. Они отслеживали динамические изменения размеров метастазов различных гистологических групп в легкое с помощью подсчета их диаметров на рентгенологических снимках. Метастазы в легком по скорости роста были разделены на три класса: быстрые, промежуточные и медленные [79]. В 60-х годах вслед за Коллинзом Schwartz M. в своей работе впервые описал на большом материале рентгенологических снимков рака легких линейный экспоненциальный рост опухоли, отраженный в фиксированном времени удвоения размеров опухоли, что являлось основным паттерном неопластической пролиферации на протяжении всего клинического течения опухоли [245]. Экспоненциальный тип роста для опухолей нейроэпителиального ряда впервые предложили в 1983 году Yamashita T. и Kuwabara T. По данным снимкам, выполненных на компьютерном томографе, они показали справедливость принципов, заложенных Schwartz M. для глиом высокой степени злокачественности. В своей работе они отнесли злокачественные глиомы к быстрорастущим опухолям классификации Коллинза [316]. Однако кинетика роста доброкачественных глиом у детей не носит экспоненциальный характер, как отмечают в своих исследованиях Jorge A. Lazareff, Suwinski R. [285]. Rees J. et al. в работе посвященной исследованию кинетики роста LGG резюмируют - прогностически значимым критерием того, будет ли конкретная глиома низкой степени анаплазии претерпевать злокачественную трансформацию, является переход ее медленного роста в резко экспоненциальный [93].

В последующем, применяя экспоненциальную модель роста опухолей в клинических наблюдениях, с развитием методов цитокинетического анализа, стало очевидно, что многие опухоли человека не растут экспоненциально, потому что у них нет постоянного времени удвоения. В связи с этим интерес цитокинетиков сместился на давно известную модель Гомпертца. Еще в 1825 году Benjamin Gompertz описал математическую модель для временных рядов, где рост

медленнее в начале и в конце периода. Изначально она описывала, что уровень смертности экспоненциально снижается с возрастом человека и использовалась в качестве функциональной модели смертности [106]. В 1960-х годах Laird A.K. впервые успешно применил кривую Гомпертца для аппроксимации данных о росте опухолей [154]. Фактически, опухоли - это клеточные популяции, растущие в ограниченном пространстве, где доступность питательных веществ также ограничена [218]. Кривая Гомпертца напоминает несимметричную логистическую кривую, с более пологим правым хвостом и отличается в графическом представлении от экспоненциальной модели. При экспоненциальном росте фиксированное время удвоения означает, что скорость роста относительно размера опухоли всегда остается постоянной, однако при росте по Гомпертцу время удвоения постоянно увеличивается по мере роста опухоли [195]. Биологическая основа роста Гомпертца до сих пор до конца не ясна. Устаревшая, ныне непопулярная концепция заключается в том, что солидная опухоль «перерастает» запас питательных веществ и поэтому не может поддерживать беспрепятственный экспоненциальный рост [97]. Это оспаривается данными о том, что большие опухоли с относительно медленными темпами роста обычно имеют адекватную васкуляризацию, т.к. они могут вызывать неоваскуляризацию, что позволяет им увеличиваться до больших размеров. Новая концепция касается связи между раковой клеткой и ее местной средой, которая включает в себя другие подобные клетки [103].

К сожалению, современные литературные данные по вопросу скорости роста церебральных глиом представлены преимущественно результатами изучения этой проблемы у взрослых пациентов. Например, французские ученые показали, что в 80% скорость роста диффузных глиальных опухолей до момента их злокачественной трансформации остается относительно неизменной и составляет в среднем 4,3 мм в год [172].

Британские радиологи, проводившие динамическое наблюдение за 34 взрослыми пациентами с глиальными опухолями gr.II анаплазии (астроцитомы, олигодендроглиомы и смешанные типы) со средним катамнезом 2,6 года, выявили

средний прирост объема опухоли в 9,2 мл в течение 6 месяцев. Авторы показали, что интенсивность увеличения размера новообразования является самым достоверным признаком анапластической трансформации глиальных опухолей II степени, по сравнению с показателями МР-перфузии, относительным объемом мозгового кровотока, коэффициента диффузии. Для астроцитом, помимо этого, важным прогностическим фактором также являлся относительный объем мозгового кровотока. По их данным, объем опухоли был также единственным независимым прогностическим фактором в отношении продолжительности жизни больного. В тех случаях, когда опухоль превышала в объеме 83,14 мл, вероятная продолжительность жизни больного не превысила 5 лет [58].

Скорость роста опухоли оценивают также по периоду её удвоения. Например, с помощью КТ в динамике авторы одной из работ показали, что это время для доброкачественных глиальных опухолей в среднем составляет 937 дней, для глиобластом – 48 [283].

Основываясь на данных, что 1 см³ опухолевой ткани состоит примерно из 10⁷ опухолевых клеток, Ларькин В.И. с соавт. предлагают даже способ расчета скорости клеточного роста опухоли [17,20].

В связи с активной разработкой новых методов адьювантовой терапии, а также усовершенствованием хирургических методов лечения опухолей ЦНС, потребность в достоверной оценке их ответа на лечение стала еще более критической. Помимо этого, учитывая эволюционные изменения методов медицинской визуализации, наметился парадигмальный сдвиг в определении наиболее важных критериев прогрессии опухоли, ее ответа на лечение, которые могли бы войти в стандарт показаний к повторным хирургическим вмешательствам. Достоверная оценка прогрессии опухоли и ответа на лечение по данным нейровизуализации особенно сложна в нейроонкологии. Это обусловлено тем, что для многих гистологических вариантов опухолей контрастное усиление служит несовершенным критерием оценки истинного объема опухоли, особенно в случаях, когда больной проходит антиангиогенную терапию, влияющую на проницаемость сосудов. Кроме того, большинство нейроэпителиальных опухолей

у детей имеют нечеткие границы, следовательно, определение истинного размера по данным нейровизуализации в данном случае будет затруднено.

С целью динамической оценки волюметрических показателей церебральных новообразований был определен ряд линейных и объемных измерений гиперинтенсивного МР-сигнала на постсубтракционных изображениях. MacDonald с соавт. (1990) предложили планиметрический метод измерения (2D метод), при этом, увеличение размера опухоли более, чем на четверть, или появления нового очага свидетельствует о повторном росте. Данные критерии помимо показателей размеров опухоли также учитывали изменения дозировки кортикостероидной терапии, а также динамику неврологического статуса больного. Критерии MacDonald имеют ряд ограничений, в первую очередь, они не учитывают псевдопрогрессию, а также псевдоответ - наблюдаемый эффект антиангиогенной терапии, при которой уменьшается проницаемость сосудов уже через 1-3 дня после старта терапии, и, следовательно, снижается контрастное усиление при динамической нейровизуализации, что искажает истинное снижение опухолевой нагрузки. А также, применимы только для контрастпозитивных опухолей. Однако, критерии MacDonald более предпочтительны для оценки динамики нейроонкологического процесса, чем одномерные измерения (1D), особенно при неправильной форме опухоли [168].

В последнее время получило большое распространение определение волюметрических данных опухоли при помощи формулы для измерения объема эллипсоида (3D): $S = 4/3\pi \times abc$, где: a, b и c – три радиуса опухоли. Указанный метод включен в критерии RANO – оценка ответа на лечение в нейроонкологии [307]. Недостаток метода будет проявляться при опухолях, имеющих неправильную, сложную стереометрическую форму, а также при наличии кистозного компонента, который не будет исключен из общего объема. В итоге, возвращаясь в клиническую ситуацию, врач не имеет представления об истинном размере солидного компонента церебрального новообразования.

Коллинз с соавторами (1955) предположили, что можно рассчитать «возраст» опухоли, если скорость её роста будет известной величиной. На основе

анализа случаев рецидива у пациентов с опухолью Вильмса было отмечено, что период возникновения повторного роста не превышал возраст пациента к моменту первой операции + 9 месяцев [79].

Ограничением для подтверждения принципа Коллинза может являться недостаточная продолжительность катамнеза. Однако, по данным OtthM. и ScheinemannK. (2018), которые представили результаты системного анализа публикаций, посвященных рецидивам НЭО головного мозга у детей, в литературе не описано ни одного случая истинного повторного роста опухоли по истечении 10 лет после операции [201].

1.4. Факторы риска рецидива нейроэпителиальных опухолей головного мозга

В литературе представлены данные о многих факторах, которые могут быть расценены как предикторы рецидива НЭО головного мозга. Например, к прогностическим маркерам повторного роста церебральных новообразований относят следующие особенности: возраст ребенка; степень анаплазии опухоли; ряд молекулярно-генетических характеристик (мутации IDH1/2, BRAF V600E, H3F3A K27M, экспрессия Hsp70 и др.); локализация опухоли; степень удаления новообразования; особенности противоопухолевой терапии и др.[62,298,303].

Количество публикаций, посвященных проблеме рецидива НЭО головного мозга у больных детского возраста в литературе не столь велико, как посвященных взрослым пациентам. Nahed B. с соавторами при литературном поиске в основных медицинских ресурсах научных работ, посвященных рецидивам LGG, за 22 года обнаружили всего 23 доступные для анализа публикации, при этом, 19 из них были посвящены химиотерапии детей с рецидивом доброкачественных глиальных опухолей. Поэтому, многие аспекты проблемы рецидивирования глиальных и других церебральных новообразований известны нам только по «взрослым» сериям [189].

Переносить результаты исследований взрослых больных на детскую популяцию можно только в ограниченных случаях, а лучше избегать. Многочисленные факторы указывают на существенные отличия в молекулярной биологии «взрослых» и «детских» опухолей головного мозга. Например, в детском возрасте мутации гена TP53 в случаях пилоцитарных астроцитом очень редки, в тоже время среди взрослых, наоборот, мутации в этом опухоль-супрессорном гене являются одними из наиболее частых, причем у астроцитом всех степеней. Глиобластомы у взрослых также отличаются от таковых у детей, при этом, среди последних отмечается более благоприятное течение и прогноз [62,258]. Геномные изменения, стимулирующие злокачественную трансформацию глиобластом, например, амплификация EGFR, очень редко наблюдаются у детей, в отличие от взрослых. [65,198,258,288].

Среди дополнительных факторов риска прогрессирования глиальных опухолей указывают повышенный уровень относительного объема мозгового кровотока. В отношении астроцитом этот фактор, по мнению авторов, оказался даже более достоверным, чем фактор основного объема опухоли [156]. Следует отметить, что бластоматозная ткань не увеличивается в объеме более, чем на 1-2 мм^3 , без новообразованных сосудов. В настоящее время представления о механизме ангиогенеза основываются на гипотезе «баланса»: считается, что его инициирование в опухоли является результатом сдвига равновесия между проангиогенными и антиангиогенными стимулами. Единственный общий для всех, положительно регулирующийся ангиогенный фактор – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [11].

Однако, как показали исследования, маркеры ангиогенеза, такие как эндотелиальная пролиферация и экспрессия VEGF не являются предикторами раннего рецидивирования, в частности, пилоцитарных астроцитом [152].

Изучая гистологические образцы при первой и последующих операциях глиальных опухолей, многие исследователи сталкиваются с маркерами анаплазии уже на начальных стадиях бластоматозного процесса. Например, мутации, затрагивающие гены на разных уровнях сигнального каскада, в частности TP53

(кодирующего белок p53), рецептора EGFR, вовлеченных в контроль клеточного цикла [131]. Подобные мутации встречаются во вторичных глиобластомах в 30%, редко при первичной глиобластоме, однако не встречаются одновременно [242]. Но эта мутация выявляется в 2/3 опухолей, предшествующих глиобластоме [241]. Известно, что одним из онкомаркеров на молекулярном уровне является высокое содержание нуклеолина, активность теломеразы. Ряд работ показал, что повышенная экспрессия данного катализатора наделяет опухолевые клетки возможностью бесконечного неконтролируемого деления. Неясно, при этом, элонгация теломер, выявляемая при рецидиве ряда НЭО, является следствием реактивации теломеразы, либо первичная опухоль изначально имела повышенную активность этого фермента [45].

Следует, однако, отметить, что молекулярно-генетические характеристики «взрослых» и «детских» НЭО могут отличаться, в ряде случаев, довольно серьезно [233]. Например, ряд авторов отмечают относительно благоприятное течение заболевания у пациентов с глиомами при наличии мутации IDH1/2 [9,160]. В этом случае отмечается статистически значимое увеличение общей и безрецидивной выживаемости у взрослых больных. В тоже время, для LGG не все авторы разделяют это мнение [189, 211]. Метилирование гена MGMT является прогностически благоприятным фактором у пациентов с глиобластомой, увеличивает эффективность адъювантной терапии, в том числе, и у детей [85,160]. У пациентов с рецидивом LGG также отмечается увеличение выживаемости при наличии метилирования MGMT [301]. В детском же возрасте мутация гена IDH1 и метилирование гена MGMT встречается довольно редко [9,29]. Вероятно, именно генетические отличия обусловливают более низкую эффективность химиотерапии с применением бевацизумаба у детей с рецидивами злокачественных глиом, в отличии от взрослых пациентов [192].

Одним из перспективных направлений является изучение белка теплового шока и его возможная роль в генезе рецидива НЭО. Ранее было продемонстрировано, что в злокачественных новообразованиях наблюдается повышенная экспрессия шаперона, включая первичную глиобластому

(Thorsteinsdottir et al., 2017), лейкемию (Hantschel et al., 2000), остеосаркому (Uozaki et al., 2000), опухоли головы и шеи (Stangl et al., 2018) и многих других локализациях (Shevtsov et al., 2020). А степень анаплазии коррелирует с уровнем экспрессии шаперона (Alexiou et al., 2014; Shevtsov et al., 2020).

Высокий уровень присутствия шаперона в цитоплазме клеток объясняется его цитопротективной ролью, регуляцией внутриклеточного белкового гомеостаза (протеостаза), а также противоапоптотической функцией (Hartl et al., 2002; Schmitt et al., 2007). Различные стрессорные воздействия в опухолевом микроокружении (например, гипоксия, ацидоз, и т.д.) индуцируют транслокацию белков теплового шока в ядро клетки, где они поддерживают собственный синтез в аутокринной петле регуляции (Velazquez et al., 1984; Knowlton et al., 2000; Kodiha et al., 2005).

Известно, что белок Hsp70 играет важную роль в активации врождённого и приобретенного противоопухолевого иммунного ответа (Multhoff et al., 1997; Gehrmann et al., 2003; Guzhova et al., 2013; Shevtsov et al., 2016). Белки теплового шока (HSPs) с молекулярной массой приблизительно 70 и 90 кДа обладают способностью стимулировать противоопухолевый иммунный ответ либо в качестве носителей антигенных пептидов, которые могут быть перекрестно представлены молекулами основного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, либо в качестве природных иммуногенов (Srivastava et al., 1986; Ullrich et al., 1986; Srivastava et al., 2002). В зависимости от наличия АТФ и АДФ члены семейства белков теплового шока HSP70 обладают способностью высвобождать и связывать опухолеспецифические антигены. Кросс-презентация опухоль-ассоциированных антигенов молекулами МНС I класса, в свою очередь, приводит к активации CD8⁺ цитотоксического Т-клеточного ответа. Так многочисленные доклинические модели показали, что вакцинация HSP-пептидными комплексами, очищенными от опухолевых, но не нормальных клеток, способна опосредовать специфический и защитный иммунитет против аутологичных опухолей (Shevtsov et al., 2016).

Было также показано, что повышенная экспрессия цитоплазматического Hsp70 коррелирует с увеличенным PFS (HR = 0,374, p = 0.001) и OS (HR = 0,416, p = 0.014) у пациентов с первичной глиобластомой (n = 60) (Lämmer et al., 2019).

По сей день, несмотря на значительный прогресс в изучении гистобиологии церебральных опухолей, в том числе на молекулярно-генетическом уровне, исследователи не могут остановиться на определенных прогностических факторах повторного бластоматозного роста [8]. Считается, что рост и прогрессия глиальной опухоли возможны только в условиях утраты апоптического механизма, т.е. когда изменен баланс между процессами пролиферации и апоптоза. К ключевым механизмам нарушения данного равновесия в глиомной клетке относят мутации p53, PTEN, активация АКТ, амплификация MDM2, амплификация или мутация EGFR и PDGFR, ослабление апоптических FAS и TNF сигналов [11,120,304].

Благодаря развитию молекулярной генетики обнаружено большое количество значимых маркеров НЭО. Преимущественно изучены мутации в генах глиальных новообразований [9]. В том числе, выявлен ряд мутаций, которые ответственны за степень «агрессивности» фенотипа церебральных опухолей. Например, у 2\3 пилоцитарных астроцитом мозжечка выявляется слияние генов BRAF-KIAA1549. Данный маркер связывают с более благоприятным течением заболевания у детей с ПА мозжечка, значимо продолжительным безрецидивным периодом и высокой продолжительностью ОВ [121].

В качестве прогностических факторов прогрессии глиом у детей изучались также возраст, пол, локализация и гистологический подтип опухоли [36,84,94, 261,269,274,297].

Хорошо известно, что определенные гистологические виды НЭО имеют определенную среднюю частоту рецидива. К примеру, средняя частота рецидивов астроцитомы мозжечка у детей 9–28,7%, интракраниальных эпендимом у детей – до 70%, частота прогрессии медуллобластом – до 40%, опухолей сосудистых сплетений – до 25% [56,109,128,241,299,300].

Локализация опухоли имеет двойственное влияние на прогноз и риск рецидива. С одной стороны, расположение или распространение бластоматозной ткани на функционально-важные зоны мозга являются серьезным препятствием для полного ее удаления [261]. С другой стороны, было доказано, что независимо от степени радикальности операции, глиобластомы чаще рецидивируют и/или прогрессируют, если в патологический процесс вовлечена субвентрикулярная зона. Это может объясняться высокой пролиферативной активностью клеток в субэпендимарном слое. Общая выживаемость среди детей с HGG при их распространении в субвентрикулярную область также значимо ниже.

Причем, вскрытие соответствующего желудочка при удалении подобных новообразований, как это считалось ранее, не влияет на послеоперационное течение (PFS и OS) и прогноз [38]. Специалисты неоднократно отмечали также, что НЭО супратенториальной локализации (независимо от степени анаплазии) имеют более благоприятное течение по сравнению с опухолями ЗЧЯ в отношении продолжительности безрецидивного периода. Причем, для LGG больших полушарий это даже не связано с радикальностью операции [155,270].

К числу предикторов рецидива НЭО относят не полное удаление опухоли [8,50,84,94,145,160,261,297]. Причем именно тотальное удаление бластоматозной ткани считается яфактором, достоверно влияющим на более продолжительный безрецидивный период у пациентов с НЭО [160,297]. Отмечено, что при субтотальном удалении новообразования продолжительность PFS будет уже значимо ниже [133].

Хотя и этот фактор не всеми авторами однозначно принимается как строгий предиктор. Как ни странно, менее значимое влияние степени удаления опухоли на частоту её прогрессирования отмечено у злокачественных НЭО, в частности, медуллобластом или анапластических эпендимом [134,175,303].

Полнота резекции НЭО зависит в свою очередь, в том числе, от особенностей ее роста [193]. При инвазивном характере распространения бластоматозной ткани возможность ее радикального удаления значительность уменьшается, что увеличивает риск повторного роста НЭО [261,297].

Для медуллобластом, как и для всех других НЭО, рекомендуемым является радикальное удаление опухоли, это входит в стандартное комплексное лечение данных новообразований, однако, при сравнительной оценке влияния степени резекции медуллобластомы на дальнейший прогноз и риск прогрессирования заболевания (продолжительность OS и PFS) статистическая значимость данного фактора не была выявлена в молекулярных группах WNT, SHH, группе 3 [273].

Большинство исследований указывает на то, что даже в случаях с низко дифференцированными глиомами отмечается увеличение продолжительности безрецидивного периода по мере увеличения степени тотальности операции, в том числе повторной [8,62,153,157,160,178,317].

По понятным причинам, когда речь идет о злокачественных опухолях, сложно вычленить при анализе только хирургический аспект, как фактор, влияющий на продолжительность безрецидивного/безпроцедивного периода или общую выживаемость больного.

Одной из причин разнообразия исходов лечения (развитие повторного роста опухоли или стабильное течение заболевания) и прогноза, несмотря на наличие одних и тех же факторов риска, вероятно, является молекулярно-генетическая «неоднородность» НЭО. В частности, выделяют три молекулярные подгруппы глиобластом у детей, которые имеют различный прогноз [29]; 4 подгруппы медуллобластомы: WNT, SHH, группа 3 и группа 4 [220,271,273,302]. Эпендимомы также представляют собой отнюдь не единую группу и с молекулярно-генетической точки зрения принято уже выделять 9 подгрупп эпендимом. Для детского возраста характерными являются три из них: PF-EPNA, PF-EPNB и ST-EPN-RELA. Известно, что прогноз у детей с супратенториальными и субтенториальными эпендимомами существенно отличается [204,270]. При изучении профиля метилирования ДНК у детей с пилоцитарными астроцитомами обнаружены определенные варианты данных новообразований с разным клиническим поведением в отношении рецидива, что, вероятно, позволит в будущем также выделять отдельные подгруппы ПА у детей [40].

В литературе сохраняется также терминологическое многообразие, когда речь заходит о степенях удаления опухоли, что не может влиять на точность оценки данного фактора. Если условно принять, что глиальную опухоль можно удалить полностью, то необходимо придерживаться единой классификации степени радикальности удаления НЭО. В российской литературе традиционно градация степеней удаления опухоли мозга включает тотальное, субтотальное, частичное. Тотальным считают удаление, если отсутствует контрастное усиление при МРТ (КТ) в первые 24 часа. Субтотальным считают удаление опухоли, если ее оставшаяся часть не превышает 15%, частичным – когда оставшаяся часть новообразования варьирует от 15 до 75% [28,31]. В англоязычной литературе встречается термин тотальное, близкое к тотальному, субтотальное, парциальное.

На наш взгляд, не менее важным является объем резидуальной опухоли. С этим согласны и другие авторы [107]. Интересны данные, полученные Gupta D. с соавт., касающиеся продолженного роста крациофарингиом. Авторы статьи отметили, что в большинстве образцов удаленной опухоли выявлялись фрагменты мозговой ткани при тотальном или близком к тотальному удалению опухоли [113]. Очевидно, указанный критерий может быть использован при оценке полноты резекции НЭО, но требует довольно тщательного изучения.

Общепризнанным фактом, когда речь заходит о повторном росте НЭО, является зависимость ее частоты от степени злокачественности новообразования. Существует корреляция частоты рецидива НЭО со степенью анаплазии НЭО и гистотипом опухоли [8,160]. Мацко Д.Е. и Коршунов А.Г. считают, что сроки наступления рецидивов и продолжительности жизни больных после операции четко коррелируют со степенью злокачественности опухоли [21].

Очевидно, что при оценке продолжительности безрецидивного/безпроцедивного периода необходимо учитывать другие прогностические критерии.

Результаты молекулярно-генетических исследований бластоматозной ткани указывают на факторы, определяющие биологическое поведение опухоли [160]. Например, при изучении прогностической значимости аномалий хромосомы 17 у

180 больных с медуллобластомами, Коршунов А.Г. с соавт. выявили эти аберрации в 41% случаев. По их данным, отмечена корреляция аномалий хромосомы 17 в биоптатах медуллобластомы с неблагоприятным клиническим течением [18].

К прогностическим маркерам продолжительности БРП и ОВ, ответа на терапию относят индекс пролиферативной активности опухоли (ki-67) [86,116, 123,160].

О гетерогенности бластоматозной ткани хорошо известно. Было установлено, что среди неоднородной гетерогенной популяции клеток наиболее важными являются те, которые индуцируют возобновление роста опухоли у иммунодефицитных животных [117,130]. Был показано, что высокая экспрессия CD133 является предиктором рецидивирования глиобластом, ассоциируясь, в том числе, с более коротким безрецидивным периодом [251].

Таким образом, изучению факторов риска рецидива НЭО уделялось достаточно внимание в литературе, но в основном речь шла о взрослых пациентах. Среди пациентов детского возраста данная проблема освещена в меньшей степени, при этом, анализ предикторов рецидива НЭО проводился на небольших сериях наблюдений и, как правило, включал отдельные факторы. Отсутствует, как правило, системный мультифакторный анализ, сочетающий индивидуальные особенности детей, характеристики бластоматозного процесса и важные аспекты хирургического/адьювантного лечения.

1.5. Особенности комплексного лечения пациентов с рецидивом нейроэпителиальных опухолей

Несмотря на очевидные успехи последних лет и появление новых методов лечения, повторный рост НЭО остается актуальной и широко обсуждаемой проблемой, а выбор оптимальной тактики лечения – предметом постоянных дискуссий на протяжении многих лет [101,167]. Существуют отдельные рекомендации или опции в отношении некоторых аспектов данной проблемы [1].

Подтвердив диагноз рецидива опухоли, специалист должен предложить больному и его родственникам адекватную лечебную тактику, на основе анализа многих факторов: состояние ребенка, гистоструктура и степень злокачественности опухоли, локализация и тип роста новообразования, метастазирование, продолжительность БРП и эффективность противоопухолевой терапии.

При определении тактики лечения детей с рецидивами ОГМ необходимо ответить на ряд вопросов, в том числе, оправдано ли повторное удаление опухоли, увеличит ли это выживаемость, а главное улучшит ли повторная операция качество жизни больного? Весьма актуальные, несмотря на давность публикации, вопросы ставит R.Packer в статье, посвященной проблеме лечения опухолей ствола мозга в случае их прогрессирования после стандартных методов лечения. Следует ли любого пациента с прогрессирующей опухолью подвергать лечению? Какие аргументы за то, что это лечение будет полезным и если да, то как продолжительно? Существуют ли стандартные методы лечения при рецидиве? Если таковых стандартов нет, то будет ли рациональным использовать некие инновационные методики? [202].

Предпринимаются попытки создания определенных шкал, которые должны лежать в основе выбора персонифицированной тактики лечения пациентов с рецидивом НЭО. Представленные в литературе подобные бальные системы основаны на оценке возможных предикторов и предложены для взрослых пациентов со злокачественными глиомами [208,209].

При наличии небольшого резидуального фрагмента опухоли или незначительных признаках продолженного роста у детей с доброкачественными НЭО возможно использование выжидательной тактики [50,161]. Однако, в литературе нет по-прежнему четких критериев применения стратегии «wait&see» для детей с НЭО различной степени анаплазии и гистотипа.

На сегодняшний день, благодаря активному внедрению технологий в медицину, в лечении НЭО, в том числе, рецидивов, применяют ряд инновационных методов (TTF – электрическим полем), либо пытаются оценить эффективность давно существующих, но усовершенствованных способов

противоопухолевого лечения (онколитическая вирусная терапия и др.) [100,108,146].

Базовыми методами лечения рецидивов НЭО у детей, однако, являются те же, что и при первичной опухоли. Ряд авторов не обнаружили достоверное влияние повторной хирургии на продолжительность жизни у пациентов с рецидивом НЭО и рассматривают необходимость в резекции рецидивной опухоли лишь для повторного гистологического анализа, определения молекулярного профиля опухоли и исключения её малигнизации [98,233]. К тому же, большинство пациентов, помимо повторного удаления опухоли, получают адьювантную терапию, поэтому очень сложно определить истинное влияние повторной хирургии на общий результат лечения у этой категории больных [71,289].

Таким образом, в отношении тактики лечения рецидивов/процедивов НЭО единого мнения среди исследователей в литературе не отмечено. Стандартов в лечении больных с рецидивами НЭО в РФ не существует [1]. Обществом детских нейрохирургов РФ был издан сборник клинических рекомендаций, один из разделов которого посвящен хирургическому лечению НЭО у детей, в том числе, некоторым особенностям повторных операций при рецидивах НЭО [34].

В большинстве случаев повторные краниотомии при удалении рецидива глиальных новообразований, в т.ч., злокачественных НЭО, не сопровождаются достоверным увеличением periоперационных осложнений, по сравнению с первичными операциями, значимо не ухудшают «качество жизни» больных, способствуя стабилизации их состояния [71,89,211], причем, независимо от количества повторных операций [148]. Хотя не все авторы согласны с этим. HooverJ. с соавт., проведя сравнительный анализ 323 операций у 131 взрослого пациента с рецидивом глиальных опухолей, сделали заключение об увеличении количества осложнений с увеличением количества повторных вмешательств. Отметив, при этом, что повторные операции сопровождаются увеличением продолжительности жизни пациентов [127].

Однако, большинство авторов считает, что потенциальная польза повторной операции существенно превышает риски, связанные с неврологическими осложнениями, с которыми можно столкнуться после операции. В частности, распространенным последствием хирургии НЭО субтенториальной локализации у детей, в том числе повторных операций, является синдром задней черепной ямки или мозжечковый мутизм, однако, учитывая, что данные последствия со временем регрессируют, то выбор в пользу повторной операции, связанной с увеличением общей и безрецидивной выживаемости, очевиден [211].

Аргументом против повторной операции при продолженном росте злокачественных НЭО может являться то, что диссеминация бластоматозных клеток, обусловленная хирургическим вмешательством, рассматривается как возможная причина метастазирования [53,63].

Вероятно, пациенты при повторной операции будут подвергаться большему риску лептоменингальной диссеминации бластоматозных клеток. Однако в одном из последних исследований, проведенных KawaguchiT. С соавт., не получено достоверного различия в частоте и времени выявления МТС после первичной и повторных операций ($p=0,68$). Авторами сделан вывод, что наличие МТС значительно ухудшает прогноз и выживаемость больных, но повторная операция не является тому причиной и, следовательно, не приводит к ухудшению состояния детей с рецидивом НЭО [142].

По мнению Острейко О.В., повторное удаление опухоли при продолженном росте злокачественной глиомы является эффективным способом, позволяющим улучшить состояние у более половины больных (67%). При этом, однако, автор уточняет, что с точки зрения повторного хирургического лечения, идеальным является пациент с достаточно большим интервалом после предшествующей операции, в возрасте моложе 40 лет при хорошем функциональном состоянии (60 баллов и выше по шкале Карновского), при отсутствии метастазов и прорастания бластоматозной тканью ствола мозга [25].

KawaguchiT. С соавт. считают, что у пациентов детского возраста повторная операция также является предпочтительным и эффективным методом лечения

рецидивов злокачественных НЭО, хотя и должна проводиться в сочетании с адьювантными способами лечения. Для хорошего результата лечения и сохранения PS необходимо максимальное удаление опухоли с минимальной травматизацией. При этом, авторы обращают внимание, что повторная операция актуальна лишь до появления признаков метастазирования [142]. С этим согласны и другие авторы, которые показали значимое отличие в результатах лечения детей с рецидивом МБ. Наличие лишь локального рецидива опухоли достоверно ассоциируется с лучшим прогнозом, по сравнению со случаями локального рецидивирования и/или метастазирования по типу M2-3 [56].

Зависимость результата лечения больных с НЭО от степени удаления опухоли сохраняется и для повторных операций. Авторы немногочисленных публикаций, посвященных преимущественно взрослым пациентам, указывают на увеличение продолжительности жизни у больных с НЭО после повторной хирургии рецидива [125,206]. Причем, Uppstrom T. с соавт. выявили, что в отношении общей выживаемости пациентов с доброкачественными глиомами более значимым фактором оказался остаточный объем после повторного удаления, чем радикальность первичной операции [292]. При частичном удалении злокачественной глиомы во время повторной операции отмечается достоверно более низкая продолжительность жизни больных (12 мес), чем при тотальном или субтотальном (24,2 мес и 30,2 мес соответственно) [25]. Довольно существенная разница OS отмечена также среди детей с рецидивом эпендимомы, которым проводилось и не проводилось повторное удаление опухоли: 5-летняя выживаемость в 38,1% случаев против средней выживаемости в 8,7 мес, соответственно. Если же повторная операция характеризовалась тотальным удалением новообразования, то 5-летний период OS и вовсе достигал 58% [299].

Однако, оценить изолированную роль лишь повторной хирургии, по понятным причинам, можно только среди доброкачественных НЭО [55].

Интуитивно, можно предположить, что подобная взаимосвязь все же должна присутствовать. С одной стороны, в случаях с солидными опухолями других органов это считается доказанным фактом [129,319]. С другой стороны,

известно, что в большинстве случаев продолженный рост НЭО начинается в границах предыдущего опухолевого узла, там, где присутствует наибольшее число онкоклеток [255]. Поэтому максимальная (повторная) резекция бластоматозной ткани должна способствовать увеличению эффективности онкостатической терапии и увеличивать продолжительность безрецидивного периода [64,72,144,216].

McGirt M. J. С соавт., проанализировав результаты повторного хирургического лечения злокачественных астроцитом, выявили достоверное влияние степени удаления опухоли на продолжительность общей выживаемости взрослых пациентов, независимо от возраста, их состояния и степени анаплазии (III или IV) [178]. В детской популяции были получены схожие результаты у больных с пилоцитарными астроцитомами [55].

Таким образом, усилия должны быть направлены на увеличение радикальности операций, в том числе повторных. И основной проблемой в данном случае является повышение «визуализации» опухолевой ткани во время операции, определение анатомической доступности и физиологической дозволенности на пути к радикальному удалению новообразования. Проблемы удаления новообразований, распространяющихся в функционально-значимые области мозга, при рецидиве НЭО, как известно, становятся более актуальными, т.к. усугубляются послеоперационными и постлучевыми изменениями. Поэтому повышению радикальности и безопасности повторных операций в подобных случаях способствует использование интраоперационного картирования [176].

Известным методом интраоперационного контроля в хирургии церебральных новообразований является нейросонография. Данный способ активно применяется при повторных операциях и, в целом, авторы отмечают его эффективность. Результаты интраоперационной УЗ оценки резидуальной бластоматозной ткани достоверно не отличаются от результатов первичных операций, хотя и далеки от 100%. Количество ложноотрицательных случаев составляет 27%. Наиболее «сложными» в диагностическом плане оказались

глиальные новообразования, которые довольно часто не имеют четких границ и обладают изоэхогенностью [266].

Проблема уточнения границ бластоматозного процесса при его повторном росте является еще более актуальной, чем при первичной операции. К описанной ранее проблеме дифференцировки глиальной опухоли от мозговой ткани, в общем, присоединяются послеоперационные и пострадиационные изменения, как самой опухоли, так и окружающих тканей. Вдобавок, изменяется нормальная топографическая анатомия зоны интереса после предыдущего лечения. Разрабатываются новые способы интраоперационной оценки степени распространения опухолевого процесса, к которым относится, в частности, метод флуоресценции, показавший свою эффективность у пациентов детского возраста [48,49,102,217,264].

Данную методику метаболической навигации в последнее время стали применять и при удалении рецидивов НЭО. Первые результаты показали, что при рецидиве астроцитомы эффект флуоресценции присутствует в большинстве случаев, но носит гетерогенный характер [5].

В 2014 году был представлен результат совместного европейского исследования экспертов по изучению безопасности и эффективности 5-АЛК у пациентов младше 18 лет с церебральными новообразованиями, в том числе, с рецидивирующими НЭО. Полученные данные оказались схожими с результатами применения 5-АЛК у взрослых больных: применение препарата (20 мг/кг веса) не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами. Наибольший флуоресцентный эффект был получен у детей с низкодифференцированными супратенториальными НЭО, в том числе, при рецидиве [264].

Уменьшить вероятность ложноположительного флуоресцентного результата позволяет сочетанное использование иных методов интраоперационного контроля (УЗИ, ВП, МРТ) [140,210,265]. Наличие только флуоресцентного свечения опухолевой ткани не должно быть определяющим при определении объема хирургических манипуляций, особенно при распространении бластоматозной ткани в функциональные зоны мозга [187].

После повторной операции или в случае нецелесообразности её проведения (локализация опухоли в функционально-значимой зоне, множественные метастазы, отказ от повторной операции и др.), прибегают к адьювантным методам лечения.

Дискутируемым вопросом является возможность проведения повторной лучевой терапии у детей при рецидивировании ОГМ, особенно у пациентов раннего возраста. В литературе не встречалось четких указаний на минимальный срок, после которого можно проводить безопасно повторное облучение головного мозга у ребенка с ОГМ. проводили повторное лучевое лечение детям с прогрессированием злокачественных глиальных опухолей в среднем через 9 мес. и, при этом, не отметили значимую токсичность [185]. Tsang D. с соавт. также отметили безопасность повторного облучения детей с рецидивом эпендимомы в среднем через 9 мес. [277]. При повторном облучении детей с диффузными опухолями ствола мозга рекомендуемые дозы должны зависеть от давности первичного курса лучевой терапии: если между курсами прошло 6-12 месяцев, то суммарная доза не должна превышать 30,6 Гр (17 фракций); после 12 мес от первого курса – СОД может равняться 36 Гр (20 фракций) [278].

Учитывая возрастные ограничения для проведения радиотерапии в детском возрасте, вполне обоснованна полемика при решении вопроса о проведении ее повторных курсов, особенно в случаях НЭО, наиболее чувствительных к лучевому воздействию, например, глиобластомы или медулло бластомы [37]. Результаты повторного облучения пациентов детского возраста со злокачественными НЭО в случае их рецидивирования показали безопасность и эффективность [280]. Несмотря на немногочисленность исследуемых групп, авторы указали на эффективность повторной радиотерапии в группе детей с рецидивами, в том числе, после повторного удаления опухоли [278]. Следует отметить, при этом, что наиболее значимый эффект достигнут в отношении МБ т.н. «стандартного риска» [47,308,185]. После 2016 года стали появляться работы, анализирующие результаты повторной радиотерапии детям с рецидивом МБ в зависимости от молекулярно-генетической группы. В целом, также указывающие

на эффективность повторного облучения для локального контроля прогрессии опухоли [281].

Результат мета-анализа работ, посвященных рецидивирующем злокачественным глиомам у детей показал, что наиболее продолжительная выживаемость отмечена после повторной лучевой терапии, по сравнению с другими методами противоопухолевого лечения (в том числе, таргетной иммунотерапии) [149]. Не исключено, что определенную роль здесь мог сказать и возрастной аспект, так как в группу повторного облучения должны были входить дети только старшего возраста, у которых прогноз в целом обычно всегда несколько лучше.

Повторная радиотерапия/радиохирургия является наиболее перспективным направлением при комплексном лечении рецидива эпендимомы, особенно при сочетании с повторной хирургией [223,246,276,277,278]. Причем это актуально при различных М-стадиях заболевания с приемлемой токсичностью [246].

Основным недостатком лучевой терапии является негативное влияние на последующее развитие ребенка, эндокринную дисфункцию [259,278]. Оценка нейрокогнитивного статуса у детей с НЭО, подвергшихся радиотерапии/радиохирургии, указывает на возможное нарушение адаптивного поведения, снижение успеваемости в школе, снижение IQ [137]. Указанные изменения преобладают в первые 5 лет после облучения, хотя многие авторы выявляют нейрокогнитивную дисфункцию и в более поздние сроки [194,309,325].

В связи с этим, большие надежды возлагаются на протонную терапию, подчеркивая её большую эффективность и сравнительно малую нейротоксичность по сравнению с фотонной терапией, что особенно актуально в случае повторного облучения детей с рецидивом НЭО. Однако, необходимы дальнейшие исследования влияния протонного облучения на эндокринную и нейрокогнитивную функцию детей на достаточно большом клиническом материале с длительным катамнезом [169,170,181].

Результативность радиотерапии имеет ряд особенностей. В частности, Vanden Bent с соавт. обнаружили, что безрецидивная выживаемость выше у

пациентов с LGG, которые подверглись облучению сразу после первой операции, по сравнению с теми, которые перенесли этот метод лечения только в период прогрессии заболевания [294]. Общая выживаемость, при этом, достоверно не отличалась в обеих группах. Это подтверждают и другие исследователи [118,141, 294]. OS у пациентов с рецидивом LGG, которые подверглись повторному облучению, в среднем составляет 21-23 мес. [250]. Не следует при этом забывать о существующем риске развития радиоиндуцированных опухолей и малигнизации доброкачественных НЭО из-за лучевого воздействия. Поэтому назначение радиотерапии/радиохирургии, особенно повторной, пациентам с рецидивом доброкачественных НЭО должно быть взвешенным и осторожным [292].

По своей сути комплексное послеоперационное лечение рецидива НЭО это есть продолжение дальнейшего онкостатического лечения бластоматозного заболевания (т.е. НЭО), которое прерывалось для повторного хирургического лечения, повторной циторедукции опухолевой ткани, с целью повышения эффективности адъювантного лечения. По мнению Улитина А.Ю. с соавторами, эффективность лекарственной терапии при опухолевом поражении ЦНС зависит от морфологической характеристики первичной опухоли, состояния больного и его возраста, чувствительности опухоли к химиопрепаратам, распространенности опухолевого процесса, молекулярно-генетическим параметрам [33].

При повторном росте злокачественных НЭО, особенно после кратных нейрохирургических вмешательств, основным бластостатическим методом является химиотерапия. Продолжают внедряться все новые препараты, схемы, пути введения, комбинации с иммунотерапией, радиотерапией и другими способами подавления бластоматозного процесса.

Одним из наиболее изученных и применяемых химиопрепаратов при продолженном росте злокачественных глиальных опухолей (АА, ГБ) является темозоломид. Среди взрослых пациентов с повторным ростом АА при применение данного химиопрепарата в 45% случаев продолжительность безрецидивного периода составляет 6 месяцев; для ГБ подобный ответ выявлен лишь у 20% больных [323,324].

Темодал используют также при рецидивах МБ/ПНЭО, в том числе, у детей. В 42,5% случаев был получен положительный ответ разной степени выраженности при использовании данного химиопрепарата на фоне приемлемой токсичности [68]. Значимый ответ был получен при использовании схемы ТОТЕМ (темодал+топотекам) у детей при рецидиве МБ, темодала и этопозида у детей с прогрессией злокачественных глиальных опухолей и медуллобластомы [213, Ruggiero A., 2020].

Учитывая тот факт, что темодал является методом выбора при ХТ злокачественных глиальных опухолей (в частности, ГБ), то не совсем понятно есть ли смысл и можно ли применять его вновь при повторном росте опухоли. Вероятно, это зависит от времени последнего использования препарата. Впрочем, в случае ГБ, когда продолжительность жизни в среднем не превышает 18 месяцев, возобновление бластоматозного роста за данный короткий интервал времени уже может свидетельствовать об отсутствии эффекта на применяемый препарат и необходимо изменение лечебной тактики в любом случае.

Химиотерапия активно применяется при рецидиве LGG, в том числе, темодал. Taal с соавт. получили полный или частичный ответ в более половины случаев при терапии темозоломидом, при этом, значимого влияния на результат метилирования MGMT выявлено не было [268]. Kaloshi с соавт. получили схожие результаты применения темодала у взрослых больных с рецидивом LGG, но также отметили противосудорожный эффект данной терапии [138]. Непродолжительное, но достоверное увеличение выживаемости среди больных с рецидивом глиомы выявлено при интрапатоморальном использовании BCNU после повторной операции [59]. Винбластин показал свою эффективность у детей с рецидивирующими и резистентными формами LGG в качестве альтернативы лучевой терапии [115].

В литературе также представлены результаты применения других схем химиотерапии у пациентов с рецидивом LGG. Показала свою эффективность PCV терапия, карбоплатин, препараты нитрозомочевины [139,150,256].

В комплексном лечении детей с рецидивом эпендимомы наибольшую эффективность показали цисплатин и этопозид.

Среди перспективных методов лекарственной терапии, как при первичном, так и при повторном росте НЭО, в литературе обсуждается эффективность применения таргетных препаратов. Одним из распространенных в начале 2000-х годов являлся бевацизумаб, который показал свою эффективность вначале у взрослых пациентов со злокачественными глиальными новообразованиями, а затем стал использоваться и у детей. Преимущественно препарат применяли у детей именно с рецидивирующими НЭО, чаще всего в сочетании с другими химиопрепаратами, например, с иринотеканом или ломустином. Бевацизумаб блокирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), приводя к нарушению васкуляризации бластоматозной ткани, тем самым приводя к торможению её роста. Авторы отмечали на определенный период времени устойчивый контроль за течением заболевания, увеличение безрецидивной выживаемости при моно- или полихимиотерапии с использованием данного препарата у детей с рецидивирующими церебральными НЭО разной степени анаплазии, в том числе, доброкачественными глиомами [80,115,192,207]. Следует также отметить, что применение бевацизумаба при повторной лучевой терапии сопровождается значительным снижением частоты радионекроза и отека мозга [96].

1.6. Резюме

Современный подход к диагностике и лечению детей с ОГМ, вообще, и с НЭО, в частности, должен в первую очередь учитывать вероятность прогрессирования бластоматозного процесса.

Актуальность изучения этой проблемы подтверждается многочисленными работами в литературе. Они поднимают отдельные аспекты проблемы. Однако, мы не встретили системного представления вопросов патогенеза, ранней диагностики, профилактики и лечения детей с рецидивом НЭО. Не достаточно

также изучены вопросы кинетики НЭО у детей, особенно при повторном бластоматозном росте.

Несмотря на увеличение общей выживаемости детей с рецидивами НЭО вдвое с 2006 года по сравнению с более ранним периодом, данный показатель в среднем остается еще крайне низким, а рецидив опухоли ЦНС является основной причиной смерти среди детей с онкологическими заболеваниями [149].

Диагностика продолженного роста или рецидива интракраниальных новообразований – сложная задача, требующая комплексного подхода к постановке диагноза и высокого профессионализма специалистов, так или иначе связанных с этой проблемой [30].

Наиболее важными в прогностическом плане факторами, влияющими на общую выживаемость больных с НЭО, являются возраст ребенка, гистотип и степень анаплазии, размер опухоли и радикальность ее удаления [70,78,180,190,236,244,249,318].

В настоящее время большинство нейрохирургов и онкологов единодушно считают, что опухоль должна быть удалена totally. Результаты многочисленных исследований этой проблемы явственно указывают на увеличение безрецидивного периода при повышении радиальности удаления НЭО [8,287]. Степень радикальности операции, при этом, имеет огромное значение для всех НЭО, но особенно для LGG, когда возможен процесс злокачественной прогрессии опухоли при рецидиве. Для медуллобластом и эпендимом критическим объемом резидуальной опухоли считается 15 мм^3 [227].

P. Steinbok призывает не забывать о высокой частоте неврологического дефицита, о риске которого забывают в погоне за «радикальностью», и считает целесообразным ограничиться субтотальным удалением в сомнительных случаях, при распространении бластоматозного процесса в функциональные зоны [260]. В подобных случаях считается более разумным использовать «second-look» тактику, чем вызывать перманентный послеоперационный дефицит у пациента [246].

В детском возрасте, особенно у пациентов младше 3 лет, стремление к тотальному удалению опухоли оправдано отсутствием возможности в проведении

лучевой терапии. Поэтому для достижения этой цели можно разбивать хирургическое лечение на этапы [12].

Как было сказано ранее, большинство НЭО требуют послеоперационной терапии. Вероятно, одним из путей улучшения результатов лечения НЭО, в том числе, уменьшения частоты рецидивов/процидивов данных новообразований является разработка эффективных методов адьювантной терапии. Существующим стандартом для послеоперационного лечения злокачественных глиальных опухолей является радиотерапия и/или химиотерапия. Однако, учитывая сложности в определении общей выживаемости больных, на настоящий момент нельзя однозначно говорить о том, что использование современной цитостатической терапии изменяет общую выживаемость этих больных. В настоящее время разрабатываются инновационные методы воздействия на бластоматозный процесс с учетом современных достижений в молекулярной биологии, методы иммунотерапии и др.

Эффективный план лечебных мероприятий невозможен без учета индивидуальной чувствительности опухоли. Одним из критериев эффективности лечения ОМ является увеличение безрецидивного интервала. Для различных гистологических типов НЭО внедрены в практику различные критерии чувствительности новообразования к тем или иным методам адьювантной терапии, что в итоге будет позволять прогнозировать развитие повторного роста опухоли. В основе этих методов лежит оценка молекулярно-генетических особенностей неопластического процесса в каждом конкретном наблюдении.

Одним из перспективных на настоящий момент является определение популяции больных с НЭО, потенциально чувствительных к таргетным препаратам, на основании определения предиктивных молекулярных маркеров.

К сожалению, на настоящий момент молекулярный профиль альтераций в основных сигнальных каскадах, являющихся мишениями для уже существующих таргетных препаратов, остается недостаточно изученным [99].

Своевременная диагностика рецидива является одним из основополагающих факторов, влияющих в конечном итоге на эффективность лечения

детей с НЭО. Для раннего выявления начальных признаков возобновления неопластического процесса необходима разработка и строгое выполнение правил диспансерного наблюдения, которое включает динамическое клиническо-нейровизуализационное обследование пациентов после удаления опухоли.

Более раннее выявление рецидива опухоли позволит выбрать оптимальный персонализированный вариант лечения. В некоторых случаях, возможно, необходимо будет провести коррекцию ранее предложенного лечебного плана.

Проспективные рандомизированные исследования, непосредственно оценивающие эффект повторной операции при рецидивирующих глиальных опухолях у детей, в литературе не представлены. Однако имеющиеся на эту тему публикации в подавляющем большинстве приводят доказательства преимущества данного подхода (активной хирургической тактики), особенно в случаях повторного максимального удаления опухоли. Таким образом, хирургия, вероятно, останется важной опцией при лечении рецидивирующих НЭО у детей. Помимо циторедуктивного эффекта, повторная операция в данном случае может играть важную роль в получении образца бластоматозной ткани при повторном ее росте. При стремительном развитии молекулярной генетики это особенно важно, так как позволит обнаружить вероятные специфические мутации, которые не были выявлены или были еще не известны в период проведения первичной операции. Это позволит, с одной стороны, лучше понять природу прогрессирования НЭО, с другой стороны, разработать вероятно более эффективные способы лечения прогрессирующих глиом, в том числе, таргетную терапию, иммунотерапию, новые химиопрепараты.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Диссертационная работа основана на результатах обследования и лечения 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. На момент её завершения база данных насчитывала 457 пациентов детского возраста с нейроэпителиальными новообразованиями головного мозга.

Основную группу наблюдений, соответствующую критериям включения, составил 121 пациент в возрасте до 18 лет (средний возраст $6 \pm 4,6$ лет) с рецидивом нейроэпителиальной опухоли головного мозга в разные сроки после её удаления. Показатель повторного роста НЭО составил 26,5%. Для высокодифференцированных НЭО показатель прогрессии составил 18,9%, для низкодифференцированных – 38,9%. В анализ не включены 22 пациента с неполным катамнезом (9) и умершие в раннем послеоперационном периоде (13) больные.

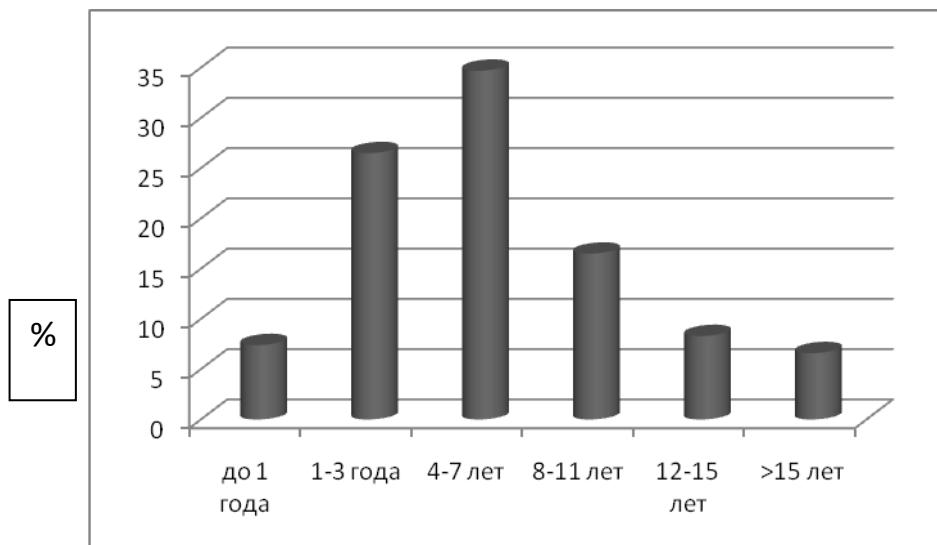


Рисунок 1 – Распределение всех пациентов с прогрессией НЭО по возрасту

Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рисунке 1.

Пациентов мужского пола было несколько больше, чем женского: 65 (53,7%) и 56 (46,3%), соответственно.

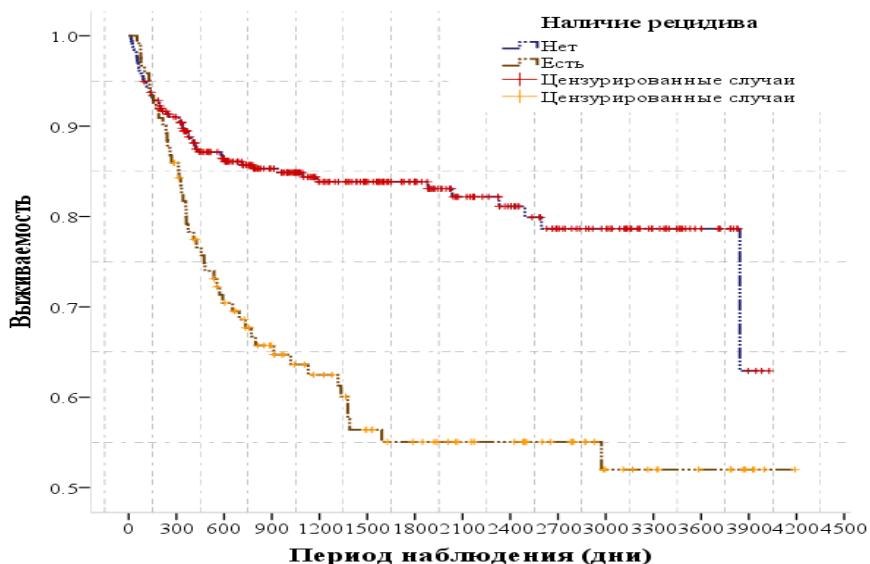
Критерии включения: возраст больных до 18 лет, церебральная локализация опухоли, нейроэпителиальный тип новообразования (обязательная хирургическая верификация гистологического диагноза), рецидив/процедив бластоматозного процесса.

В группу нейроэпителиальных опухолей включены: астроцитомы и олигодендроглиомы, эпендимомы, нейронально-глиальные опухоли, новообразования pineальной области и сосудистого сплетения, эмбриональные опухоли. Завершающие этапы диссертационного исследования проходили в период формирования и выхода в свет новой редакции гистологической классификации опухолей ЦНС (ВОЗ, 2016). Несмотря на то, что в ней отсутствует отдельное выделение нейроэпителиальных опухолей, которое было при предыдущем варианте (ВОЗ, 2007), мы считаем, что принцип единства гистологического происхождения остается основополагающим при изучении биологического поведения опухоли, особенно, когда речь идет о прогрессировании бластоматозного процесса.

Проводился как общий, так и раздельный сравнительный анализ внутри каждого гистологического варианта НЭО. Таким образом, выявляли частные и общие закономерности гистобиологического поведения НЭО при рецидиве.

В работу вошли наблюдения с прогрессией бластоматозного процесса, под которым мы понимали его рецидив (после тотального удаления опухоли), продолженный рост (при нерадикальной операции) и/или метастазирование по типу M2-4 (единичные узловые формы метастазирования).

Рисунок 2 наглядно иллюстрирует взаимосвязь между развитием рецидива НЭО и выживаемостью.



	χ^2	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24.07	1	0.000001

Рисунок 2 – Кривая выживаемости больных с НЭО в зависимости от рецидива опухоли (n=457)

Практически среди всех гистологических типов НЭО были отмечены случаи прогрессии. В таблице 1 представлено распределение всех пациентов с рецидивами НЭО по мере увеличения удельного веса внутри каждого гистологического типа.

Таблица 1 –Структура пациентов с прогрессией НЭО

Вариант НЭО	Количество случаев с рецидивом	
	Абс.	%*
1	2	3
Диффузная астроцитома	8	15,7
Нейронально-глиальные опухоли	8	17,8
Олигоастроцитомы	2	22,2
Пилоцитарная астроцитома	27	23,1
Медуллобластома	15	24,6
ПиломиксOIDная астроцитома	8	30,8
Другие эмбриональные опухоли	6	35,3

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Анапластическая астроцитома	9	36,0
Глиобластома	7	46,7
Эпендимомы	15	48,4
Пинеобластома	3	50,0
Хориоидкарцинома	3	60,0
АТРО	8	72,7
Диффузная срединная глиома	2	100,0
Всего (абс.)	121	

* удельный вес среди пациентов данного гистологического варианта

В группе пациентов с рецидивом НЭО проведен анализ следующих факторов и особенностей:

- индивидуальные особенности пациентов (возраст, пол, особенности перинатального периода);
- характеристика бластоматозного процесса (гистотип НЭО, степень анаплазии и пролиферативная активность, локализация опухоли, нейровизуализационная характеристика новообразований при его повторном росте, кинетика и скорость повторного роста НЭО в зависимости от гистотипа и степени анаплазии опухоли)
- продолжительность общей и безрецидивной выживаемости в разных подгруппах пациентов (в зависимости от возраста, гистоструктуры НЭО, степени анаплазии, локализации опухоли, степени удаления, экспрессии БТШ);
- частота повторного роста в разных подгруппах в зависимости от индивидуальных особенностей, перинатального периода, тяжести состояния перед операцией, особенностей течения заболевания (тип манифестации, длительность заболевания), характера бластоматозного процесса (гистологическая группа, степень анаплазии, локализация опухоли, размер опухоли, структура опухоли, наличие метастазов, наличие и выраженность гидроцефалии), степени удаления опухоли;
- характер клинических проявлений при повторном росте новообразования, в том числе, в сравнении с клиникой дебюта заболевания;

- нейровизуализационная характеристика и особенности рецидива/ продолженного роста опухоли, кинетика нейроэпителиальной опухоли головного мозга у детей при первичном и повторном росте.
- эффективность адъювантной терапии в зависимости от гистотипа опухоли, примененного протокола лечения, времени начала онкостатической терапии после операции.

Таким образом, перечисленные выше факторы легли в основу изучения феномена «прогрессия нейроэпителиальной опухоли головного мозга у детей» в результате которого были выделены особенности рецидивирования и предикторы прогрессии НЭО, представлены некоторые показатели кинетики данного вида новообразований у детей.

В таблице 2 представлены данные о противоопухолевом лечении, которое получили пациенты с НЭО на дорецидивном этапе.

Таблица 2 – Вид противоопухолевого лечения у пациентов с НЭО до наступления рецидива

Вид лечения	Пациенты с рецидивом НЭО	
	Абс.	%
Удаление опухоли	118	97,5
Биопсия опухоли	3	2,5
Химиотерапия	31	25,6
Лучевая терапия	5	4,1
Комбинированное лечение	27	22,3
Адъювантная терапия не проводилась	58	47,9
Всего	121	100

Пациенты с продолженным ростом НЭО после биопсии, при выполнении «second-look» хирургии закономерно были исключены из анализа при изучении феномена повторного роста новообразований. Данные наблюдения учитывались при исследовании эффективности адъювантной терапии или для оценки хирургических особенностей повторных вмешательств для удаления НЭО, а

также при изучении кинетики церебральных нейроэпителиальных опухолей у детей.

В эту группу вошли результаты анализа 125 повторных операций, структура которых представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Тип и кратность повторных нейрохирургических операций у детей с нейроэпителиальными опухолями

Название операции	2 операция	3 операция	4 операция	Итого
Удаление рецидива	64	14	1	79
«Second-look» операции	35	-	-	35
Удаление метастаза	3	4	-	7
Удаление радионекроза	1	-	-	1
Удаление «второй» опухоли	2	-	-	2
Удаление эпиочага	1	-	-	1
Всего	106	18	1	125

Степень радикальности удаления опухолевой ткани оценивали по совокупности данных из протокола операции и результата МРТ в первые 24-72 часа после операции. Тотальным удалением считалось полное отсутствие опухоли при контрольной нейровизуализации в указанные выше сроки. Субтотальным – удаление до 90-95% общего объема опухоли, частичным – удаление менее 50%. Выделяли также подгруппу с близким к тотальному удалению опухоли, когда при контрольной МРТ выявлен незначительный фрагмент остаточного новообразования не более 5% или краевое накопление контраста неузелковой формы.

Все повторные операции были направлены на удаление локального рецидива опухоли или узлового метастаза, либо на резекцию резидуальных фрагментов новообразования по решению совместного консилиума с онкологами и радиотерапевтами. Последний вариант вмешательств в нашей практике именовался «second-look» операциями. Они включали не только удаление остаточной части опухоли после химиолечения, но также повторные

операции пациентам, прибывшим из других клиник, где по техническим причинам или вследствие выраженного интраоперационного кровотечения, их полное удаление оказалось не выполнимым. В этих случаях решение о проведении повторного удаления принимали исходя из уже имеющегося гистологического диагноза, состояния ребенка, соответствующего протокола противоопухолевой терапии.

В 4 наблюдениях гистологическое исследование удаленной патологической ткани не выявило её связи с первичной опухолью. В одном случае был обнаружен радионекроз, в другом – изменения, характерные для эпилептического очага (что также подтверждено данными электрокортиографии), в двух остальных была обнаружена опухоль иной нейроэпителиальной гистоструктуры вне зоны первичного очага.

Несмотря на различия в интерпретации показаний к их применению, основы повторной хирургической техники были едины, и мы посчитали возможным объединить их в группу для изучения феномена «повторная хирургия у детей с НЭО».

Для оценки особенностей повторных операций у детей с НЭО головного мозга был проведен сравнительный анализ следующих факторов:

- особенности повторных операций по удалению опухоли (разрез мягких тканей, способ краниотомии, доступ к новообразованию, рассечение и ушивание твердой мозговой оболочки, интраоперационное сопровождение, особенности идентификации бластоматозной ткани, степень радикальности, частота коррекции гидроцефалии, частота осложнений в послеоперационном периоде)

- влияние результата повторных операций на продолжительность БРП и ОВ;
- состояние детей до и после повторных операций (в том числе многократных) (осложнения, качество жизни больных).

В контрольную группу вошли все пациенты, у которых рецидив НЭО не был выявлен за анализируемый период времени. Мы исключили из группы сравнения наблюдения с гистологическими вариантами НЭО, которых не

оказалось в основной группе (рецидивов), например, с хориоидпапилломами, олигодендроглиомами и др.

2.2. Методы обследования детей с рецидивом/процедивом нейроэпителиальной опухоли

Как в случае с первичными опухолями головного мозга, важным этапом диагностики рецидивирующих НЭО является тщательное комплексное дооперационное обследование, включавшее оценку состояния больного, изучение особенностей повторного бластоматозного роста, дифференциальную диагностику рецидива/процидива НЭО с постлучевыми изменениями или превдопрогрессией опухоли, оценку особенностей предыдущего лечения у детей с повторным ростом НЭО.

Обследование пациентов с рецидивом НЭО, на наш взгляд, целесообразно осуществлять, в том числе, в сравнении с данными, полученными при анализе этой же группы больных при первичной диагностике.

Методы обследования пациентов с рецидивом НЭО принципиально не отличаются от диагностики первичных внутримозговых новообразований у детей. Очевидно, однако, что в некоторых случаях, учитывая уже имеющиеся индивидуальные первичные сведения об опухоли и ее особенностях, обследование пациентов с подозрением на рецидив новообразования может быть более конкретным и не включать весь спектр первичной диагностики НЭО, которые представлены в данной главе.

2.2.1. Методы клинического обследования больного с рецидивом нейроэпителиальной опухоли

Неврологический статус

Несмотря на рутинное использование нейровизуализационных, электрофизиологических и др. современных методов диагностики, которые в подавляющем

большинстве случаев подтверждают диагноз «Опухоль головного мозга», нельзя недооценивать важность точной и своевременной оценки неврологического статуса ребенка. Это не менее актуально и для пациентов с подозрением на повторный рост НЭО.

Оценивали особенности клинической манифестации ОГМ, продолжительность времени между начальными проявлениями и подтверждением диагноза, клиническую картину заболевания на дооперационном этапе в зависимости от персональных особенностей (возраст, пол, общее состояние) и характера бластоматозного процесса (гистотип, степень анаплазии, локализация, размер). В группе пациентов с повторным ростом НЭО также оценивали особенности начала рецидива заболевания и дальнейшей клинической картины, в том числе, в сравнении с первичными проявлениями.

Изучение анамнеза обязательно включало оценку течения перинатального периода у матери ребенка с опухолью головного мозга. Проводилась оценка акушерского анамнеза: количество беременностей, особенности течения и т.п.

Неврологический осмотр сводился к выявлению общемозговых, очаговых признаков поражения головного мозга, их структуры, выраженности и характера в течение развития заболевания и в динамике. К проявлениям повышенного внутричерепного давления относили головную боль, тошноту, рвоту, гиподинамию, гипофазию. Локальные неврологические симптомы выпадения или раздражения зависели от локализации опухоли.

В зависимости от расположения опухоли и направления ее роста у пациентов отмечались нарушения двигательной функции. При подозрении на повторный рост НЭО мог выявляться рецидив моторных нарушений, который, к примеру, регрессировал после первой операции. Снижение мышечной силы определяли по балльной шкале от 0 до 5. Для объективной оценки изменений мышечного тонуса, в том числе, сравнительного анализа в до-и послеоперационном периоде, использовали хорошо известную шкалу Эшворта (4 степени).

Отмечали нарушения поверхностной и глубокой видов чувствительности. Проводили при возможности оценку сложных видов чувствительности. У

маленьких детей о наличии степени нарушения поверхностной чувствительности судили по реакции на болевой раздражитель, лечебные манипуляции.

Исследование функций краиальных нервов является важным диагностическим критерием и дает предположение об источнике роста опухоли, возможной локализации и распространении повторного роста.

При диагностике рецидива опухоли ЗЧЯ важной является оценка мозжечковых функций. Выделяли преимущественное поражение червя и\или полушарий мозжечка, что соответственно проявлялось статической и\или динамической атаксией.

При описании эпилептического синдрома выделяли структуру припадков, их частоту и периодичность, структуру предвестников, ауры, характер послеприпадочных выпадений, эффект противосудорожной терапии. Важным считалось выявление фокального компонента пароксизма и динамики послеприпадочных выпадений. Актуальной является оценка эпилептического синдрома у детей с рецидивом НЭО в случае его наличия на начальном этапе заболевания. Известно, что возобновление пароксизмальных проявлений может указывать на рецидив опухоли.

У ряда пациентов отмечались те или иные нейроэндокринные изменения. Для их оценки проводили сбор жалоб и анамнеза, внешний осмотр ребенка (оценка трофики, выраженности подкожной клетчатки, росто-весовых показателей, гармоничности полового развития), изучали показатели гемодинамики, результаты лабораторных исследований. Объективизация эндокринопатии проводилась путем определения уровня гормонов гипофиза в крови и моче.

Нейропсихологическая оценка

Основной целью нейропсихологического обследования являлось изучение картины нейропсихологических нарушений у детей с НЭО головного мозга при рецидиве, а также их динамика на фоне повторного хирургического лечения и в

отдаленном периоде. Изучение анамнеза развития и этапное нейропсихологическое тестирование позволяет оценить влияние повторного бластоматозного поражения на функционирование пораженных зон мозга, проследить динамику функционирования ВПФ при удалении опухолей разной локализации, установить степень влияния повторных хирургических вмешательств на качества жизни детей с НЭО.

Основным принципом при подборе нейропсихологических методик являлся принцип синдромного нейропсихологического анализа Выготского-Леонтьева-Лурия [Э.Г. Симерницкая и соавт., 1978-1985; Н.К. Корсакова, Л.И. Московичюте, 1988; Л.И. Вассерман и соавт., 1997; Л. С. Цветкова, 1998; Е.Д. Хомская, 2002]. В контексте специфики формирования мозговых структур в детском возрасте вместо термина «синдром» мы сочли логичным использование термина «симптомокомплекс».

Нейропсихологическое исследование для детей 4-17 лет с рецидивом НЭО включало комплекс методик, разработанный А. Р. Лурия и соавт.

Изучены уровень активности, степень ориентированности, особенности эмоционального статуса ребенка, исследовали двигательные и высшие корковые функции. Полное тестирование прошли не все пациенты, так как у многих имелся выраженный неврологический дефицит (парезы, атаксия, глазодвигательные нарушения) и/или тяжелое общее состояние. Для оценки праксиса применяли пробы на реципрокную координацию, переключение пальцев и динамический праксис. Зрительно-пространственные функции оценивали при помощи теста Бендер на копирование фигур, стереогноз - пробой расставления стрелок на часах (с 9 лет). При исследовании речи использовали пробы на артикуляцию, описание сюжетных картин; повторение сложных слов и словосочетаний, называние предметных изображений; задания на понимание инвертированных и лексико-грамматических конструкций. Динамику речи изучали с помощью направленных ассоциаций.

Психологическое обследование детей 0-3 лет проводилось с помощью «Опросника определения умственного развития детей раннего возраста»,

рекомендованного кафедрой детской психиатрии ЦОЛИУ. Оценивали уровень адаптации, речи, социализации, мелкой и крупной моторики. В его основе лежит процентное отношение психического возраста ребенка к его хронологическому возрасту на момент исследования. Это позволяло определять в динамике степень сформированности или нарушения отдельных сфер развития, а также общего коэффициента развития.

Оценка качества жизни пациентов

Оценка (сохранение) качества жизни является одним из основных критериев, лежащих в основе определения тактики лечения детей с рецидивом НЭО. Поэтому пациентам до и после повторных операций проводилась комплексная оценка функционального статуса.

Качество жизни пациентов всесторонне обследовалось с применением шкалы Ю.А.Орлова («Шкала оценки качества жизни ребенка с поражением ЦНС» для детей 4-17 лет (Орлов Ю.А. 2002г)). Оценка 100-80 соответствовала «хорошему качеству жизни», т.е. ребенок был практически здоров, посещает детсад или школу. Оценка 75-50 означала «удовлетворительное качество жизни», имели место ограничения трудоспособности, обучаемости, требовалась посторонняя помощь. Оценка в 45-30 баллов свидетельствовала о «плохом качестве жизни». Сумма в 30 баллов соответствовало вегетативному статусу (таблица 4).

Таблица 4 –Шкала качества жизни (Орлов Ю.А., 2002)

Критерии	Количество баллов
1	2
Психическая деятельность	
Норма	10
Выраженное снижение памяти	5
Дезинтеграция психической деятельности	0

Продолжение таблицы 4

1	2
Двигательные функции	
Норма	10
Нарушение стояния, координации, парез (но может ходить)	5
Паралич, грубые нарушения стояния, координации (невозможность ходьбы)	0
Зрение и слух	
Норма	10
Снижение зрения или слуха, слепота (глухота) на один глаз)	5
Слепота и (или) глухота	0
Речевые функции	
Норма	10
Значимая афазия	5
Отсутствие продуктивной речи	0
Эпилептические приступы	
Нет	10
Редкие генерализованные (или частые очаговые)	5
Частые генерализованные	0
Домашняя адаптация	
Самообслуживание по возрасту	25
Требуется частичная посторонняя помощь	15
Требуется постоянная помощь (уход)	5
Не может находиться в домашних условиях (стационар, сиделка)	0
Общественная адаптация	
Полная обучаемость	25
Ограниченнная обучаемость	15
Не способен к обучению (нетрудоспособен)	5
Не способен к самостояльному существованию	0
Общий балл	

Для оценки качества жизни детей раннего возраста была использована адаптированная шкала Ю.А. Орлова для детей 0-3 лет с заболеваниями ЦНС (Зиненко Д.Ю., 2004). Она включает в себя анализ психо-речевого и двигательного развития, зрительного и слухового восприятия. Также на суммарную оценку влияет наличие эпилепсии и уровень социальной адаптации. Нормальным качество жизни ребенка считалось при сумме баллов выше 24; хорошим – 16-23 баллов; удовлетворительным – 11-15 баллов; менее 10 баллов – как неудовлетворительное качество жизни (таблица 5).

Таблица 5 – Шкала качества жизни для детей 0-3 лет

Объект оценки	Качественная характеристика	Количество баллов
1	2	3
Психические функции	Норма	5
Речь, память, внимание	Умеренная задержка	4
	Выраженная задержка	3
	Грубая задержка	2
	Отсутствие развития	1
	Двигательные функции	
Двигательные функции	Норма	5
	Умеренная задержка (может ходить)	4
	Парез, нарушения координации (может передвигаться с помощью)	3
	Грубый парез, паралич, атаксия (не может сам)	2
	Отсутствие двигательных навыков	1
Зрительные и слуховые функции	Зрение и\или слух сохранены	5
	Снижение слуха или зрения (коррекция возможна)	4
	Выраженное снижение (частичная атрофия)	3
	Некорректируемое нарушение слуха или зрения	2
	Слепота и /или глухота	1
Эпилептические приступы	Приступов нет	5
	Нет приступов на фоне антiconвульсантов	4
	Редкие приступы (или частые фокальные)	3
	Частые полиморфные	2
	Медикаментозно-резистентная эпилепсия	1
Социальная адаптация	По возрасту	5
	Требуется помочь в освоении навыков, может учиться новому	4

Продолжение таблицы 5

1	2	3
	Требуется постоянная помощь	3
	Не может быть вне стационара	2
	Вегетативное состояние	1
Общий балл		

Также суждение о качестве жизни пациента до и после комплексного лечения рецидива НЭО основывалось на результатах опроса по международной шкале оценки общего функционального состояния онкологического больного (ECOG) (таблица 6).

Таблица 6 – Шкала ECOG ВОЗ

Статус пациента	Баллы
Активность в норме	0
Симптомы заболевания присутствуют, но состояние ближе к нормальному	1
Более 50% времени проводит вне постели, но иногда нуждается в отдыхе	2
Более 50% дневного времени нуждается в пребывании в постели	3
Не способен к самостоятельному обслуживанию, прикован к постели	4

Анализ результатов лечения включал сравнительную оценку состояния больных, соответственно вышеперечисленным шкалам, до и после первичной и повторной операций, в ближайшем и отдаленном периодах.

2.2.2. Методы электрофизиологического обследования

Важную информацию в дооперационном периоде несли результаты электрофизиологических обследований – ЭЭГ, ВП. В зависимости от полученных данных принимали решение об их использовании во время операции.

Обязательным являлось их контрольное проведение в послеоперационном периоде (ближайшем и отдаленном).

Электроэнцефалографическое исследование

ЭЭГ являлась важным компонентом обследования больных с НЭО. Она проводилась всем пациентам с эпилептическим синдромом, в том числе, в разные сроки до и после операции. ЭЭГ проводили на цифровым электроэнцефалографе Nichon Kohden, Мицар с международным распределением электродов «10-20». Выделяли локальные и вторичные изменения биопотенциалов, которые регистрировались на отдалении от опухолевого узла. Локальные медленные волны отводились от зоны, окружающей опухоль и испытывающей длительное ее воздействие. Для уточнения области очаговых изменений использовали функциональные нагрузки.

При расположении опухолевого процесса в больших полушариях головного мозга в топическом отношении важным являлась дифференцировка эпилептогенного и эпилептического очагов. В таких наблюдениях проводили также интраоперационную электрокортикографию.

Вызванные стволовые потенциалы

Из методов электрофизиологической диагностики наибольшее распространение в клинической практике получили акустические стволовые вызванные потенциалы. Они значительно стабильнее, воспроизводимее и имеют меньшую вариабельность. В нашей работе данная методика проводилась 85 пациентам: всем больным с ОЗЧЯ, также в некоторых случаях с НЭО III желудочка, базальных ганглиев.

При регистрации вызванных потенциалов, в том числе акустических стволовых, важной является стандартизация места установки электродов на голове пациента для получения сравнимых результатов. Применили следующее

расположение: 2 активных электрода на скальпе в симметричных центральных областях справа и слева от вертекса (Cd и Cs); 2 референтных электрода на медиальной поверхности мочки правого и левого уха. Для заземления один электрод – на лобной области по средней линии, дополнительный электрод - на запястье.

Акустические стимулы подавали монаурально (отдельно на правое и левое ухо) и бинаурально. На протяжении одного обследования каждое ухо исследовали не менее 2 раз до получения четко воспроизводимого паттерна акустических стволовых вызванных потенциалов. Регистрацию паттерна АСВП и при монауральной и при бинауральной стимуляции производили одновременно с ипси- и контрлатеральной стороны (поэтому для диагностических исследований необходимо, как минимум, двухканальное регистрирующее компьютерное устройство) при использовании полосы пропускания фильтров от 100 до 2000 Гц, что позволяло достаточно уверенно исключить "шумы" биологического и инструментального происхождения. Для получения стабильной формы АСВП усредняли 2000 ответов (чтобы повысить отношение сигнал/шум).

2.2.3. Методы нейровизуализации и оценки структурных характеристик нейроэпителиальной опухоли при рецидиве

Важным компонентом комплексного обследования больного с рецидивом НЭО перед операцией являлась объективная оценка особенностей опухолевого роста. Уточняли характер опухоли: локализацию, размер, структуру, тип и направление повторного роста опухоли, вероятную гистобиологическую природу новообразования (при подозрении на малигнизацию или бидермальный характер неопластического процесса), степень вовлечения функциональных и витальных зон мозга, сосудисто-нервных образований, а также, сопутствующие изменения головного мозга (наличие, тип и степень дислокации, наличие и выраженность гидроцефалии), в том числе, после первичного вмешательства. Основными

методами, позволяющими оценить указанные особенности, являлись распространенные и более современные методы нейровизуализации: УЗИ, СКТ, МРТ, ПЭТ, при выполнении которых использовались те или иные программы. Для интраоперационной верификации бластоматозной ткани, с целью адекватной её визуализации при отсутствии границ или необходимости дифференцировать с неопухолевыми изменениями, с успехом применялся методика флуоресценции с 5-АЛК.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование для оценки бластоматозного процесса в дооперационном периоде выполнено 18 детям с прогрессией НЭО в возрасте до 3 лет и 67 больным во время операции удаления рецидива НЭО (рисунок3).

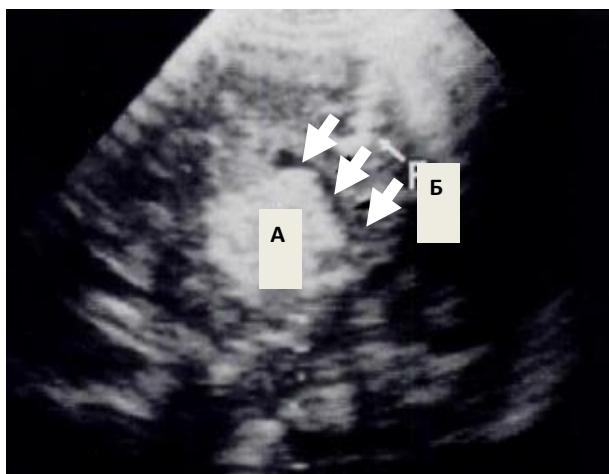


Рисунок 3 – УЗИ-картина (а - опухоль, б - фалькс) и МРТ б-го С. 3 лет (и/б 430-2010). Диагноз: продолженный рост анапластической астроцитомы левого зрительного бугра. Умеренно выраженная гидроцефалия. Стрелками указана ликворная щель, указывающая на неполную окклюзию ликворопроводящих путей, что объясняет невыраженный характер водянки. Рядом видна полость от предыдущего вмешательства

УЗИ проводилось с помощью аппарата EsaoteMylab и позволило у новорожденных и детей грудного возраста определять локализацию, размер и

структуру новообразования, выявлять сопутствующую гидроцефалию и оценивать степень выраженности гипертензионно-гидроцефального и дислокационного синдрома.

У детей старшего возраста, при опухолях ЗЧЯ, новообразованиях небольшого размера, однако, их УЗ-диагностика была порой затруднена и требовала проведения более информативных методов нейровизуализации (КТ, МРТ). Косвенным признаком продолженного роста НЭО в некоторых случаях являлось появление или прогрессирование гидроцефалии.

В раннем послеоперационном периоде УЗИ позволял в ряде случаев исключать осложнения. При наличии трепанационного или трефинационного дефекта данный метод информативен и у больных старшего возраста.

В случае вовлечения в бластоматозный процесс крупных сосудистых коллекторов и для оценки собственной сосудистой сети опухоли больным проводились дуплексное сканирование церебральных сосудов. Данный метод обследования позволял также выявить и оценить выраженность внутричерепной гипертензии неинвазивным способом.

Компьютерная томография головного мозга

Использовали стандартные укладки для визуализации супратенториальных и субтенториальных структур с получением срезов в интервале 4, 8, 10, 15, 20 мм параллельно орбитоментальной линии под углом 10 - 15°. Для определения характера бластоматозного процесса дополнительно вводилось контрастное вещество (омнипак, омнискан). КТ являлось незаменимым методом при оценке жидкостных компонентов опухоли, кальцификатов, при исследовании характера и выраженности гидроцефалии.

У 47 детей с рецидивом/процидивом НЭО выполнено СКТ головного мозга, в большинстве случаев – с контрастированием (рисунок 5). Обследование проводили на томографе Brilliance 6SPhillips.

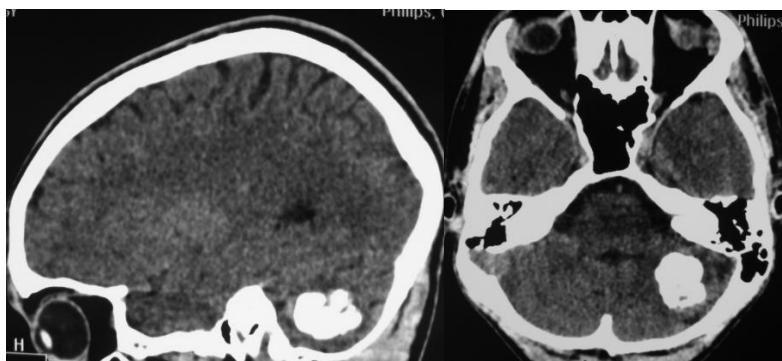


Рисунок 4 – СКТ 6-ного Л., 16 лет (и/б 1314-2010). Дз: Пилюцитарная астроцитома левой гемисфера мозжечка. Определяется кальцификация фрагмента опухоли. Через 4 года после операции развился рецидив опухоли, который уже не сопровождался подобной кальцификацией. Мы встретили два подобных случая выраженной кальцификации пилюцитарных астроцитом мозжечка

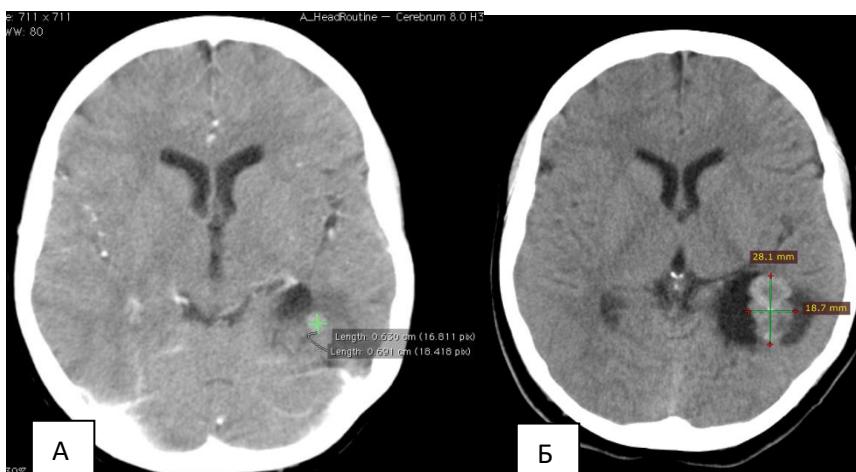


Рисунок 5 – СКТ 6-ной М., 9 лет (и/б 3186-2010). Рецидив эпендимомы левого бокового желудочка. На КТ головного мозга с контрастом через 3 года после операции выявляется небольшой фрагмент новообразования до 1 см в диаметре (А); на КТ с контрастом через 8 лет после первой операции отмечается увеличение опухоли в два раза (Б)

У пациентов с рецидивом/процидивом НЭО трехмерная СКТ-реконструкция черепа позволяла оценивать состояния костного лоскута,

особенности его консолидации, наличие костных дефектов и их конфигурацию для определения тактики повторной краниотомии (рисунок 6).



Рисунок 6 – СКГ в режиме 3Д б-го М., 4 лет (и/б 8916-2009). Диагноз: рецидив ПА мозжечка. Отмечается краевой остеолизис костного лоскута после операции

Магнитно-резонансная томография

МРТ проводили всем пациентам с повторным ростом НЭО. МР-исследование осуществляли на аппарате GE «SignaExite 1,5Т», Simens 3Т. Метод позволяет получать изображения структур мозга и новообразования в трехмерной плоскости, что значительно облегчает выбор хирургической тактики. При оценке результатов МРТ желательно сравнивать и учитывать данные, полученные на предыдущих этапах лечения.

МРТ проводилась для морфометрической и структурной оценки новообразования: определяли место исходного роста, вектор распространения прогрессирующей опухоли, наличие кистозного компонента, наличие дислокационных и постгеморрагических изменений.

По структуре рецидивирующей опухоли выделяли:

I. Солидные НЭО, когда бластоматозная ткань представлена лишь тканевым компонентом, либо с незначительными по объему мелкими кистами.

II. Кистозные НЭО, когда новообразование на 2/3 и более было представлено жидкостным компонентом.

III. Кистозно-солидные НЭО, когда соотношение солидного и кистозного компонентов примерно равное.

Использование контрастного вещества (гадолиний) позволяло оценить нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера неопластическим процессом. Некоторые МР-признаки могли свидетельствовать о возможной малигнизации опухоли при её прогрессии.

При МРТ исследовании получали стандартные взвешенные изображения Т1 и Т2, постконтрастные снимки в трех проекциях.

МРТ после операции проводили в первые сутки (24-72 часа) после операции для исключения ложноположительных результатов и объективной оценки остаточной опухоли. При несоблюдении указанных сроков возможна неверная интерпретация полученных результатов.

Тотальным удалением считалось отсутствие признаков бластоматозной ткани на Т1 постконтрастных изображениях МРТ, Т2-FLAIR. В подгруппу с близким к тотальному удалению включены те случаи, при которых по данным МРТ отмечалось (сохранялось) после операции линейное накопление контраста или незначительные фрагменты опухоли неузловой формы по краю резекционной полости. В остальных случаях речь шла о субтотальном или частичном удалении.

При МРТ бластоматозный процесс обязательно необходимо оценивать в режиме Flair. Особенно в случае подозрения на рецидив/продолженный рост опухоли. Только сочетание Flair с постконтрастным изображением можно полноценно судить о характере глиальной опухоли (рисунок 7).

Анизотропия с низким коэффициентом диффузии по периферии солидного компонента опухоли, как известно, соответствовала низкодифференцированным глиомам, АА и ГБ.

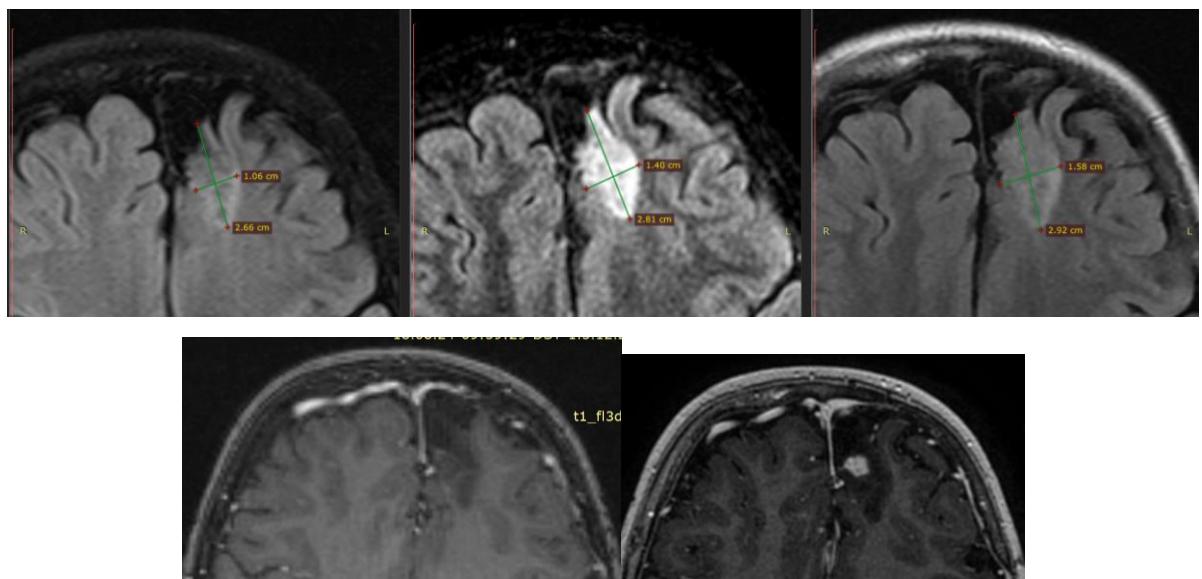


Рисунок 7 – МРТ 6-ного В., 9 лет (и/б 7203-2017). Дз: Пилоцитарная астроцитома правой лобной доли. Первый ряд рисунков в режиме Flair указывает на постепенное увеличение опухоли. А при последнем МРТ появился очаг накопления контраста (второй ряд снимков). Пациент оперирован повторно и гистологическое исследование подтвердило наличие опухоли

Доброкачественные астроцитомы характеризовались повышенной диффузией. Низкий коэффициент диффузии периферийных участков злокачественных глиальных опухолей объяснялся гиперцеллюлярностью и высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. В случаях НЭО ЗЧЯ у детей, ограниченная диффузия была более характерной для медуллобластомы, чем эпендимомы.

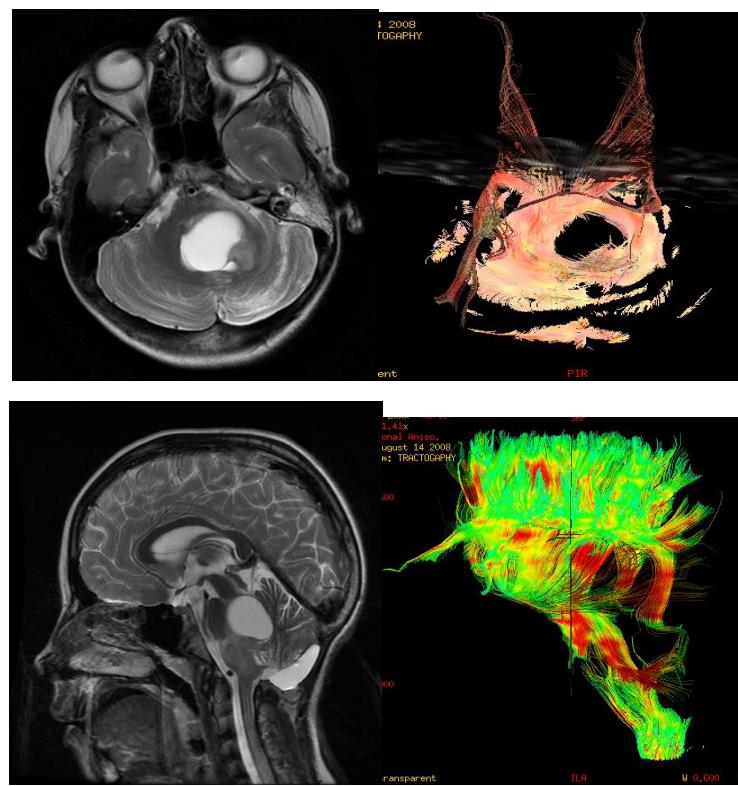


Рисунок 8 – МР трактография б-ной А., 7 лет (и\б 1496-2008). Дз: продолженный рост экзофитно-стволовой опухоли (пилоцитарная астроцитома). Отмечается смещение и частичное разрушение трактов проводников ствола мозга, ножек мозжечка

Еще одним диагностическим методом, основанным на ДВ МРТ, который применялся в нашей работе на этапе предоперационного планирования, являлась трактография. Данная методика позволяла картировать проводящие пути головного мозга *invivo* и использовалась для оценки взаимоотношения опухоли с проводниками белого вещества. У пациентов с прогрессией НЭО трактография не менее полезная методика, чем при первичной диагностике, так как позволяет не только оценивать связь проводников с бластоматозной тканью, но также лучше их визуализировать в толще рубцовых или других неопухолевых изменений (рис. 8).

Выделяли смещение, вовлечение, отек, и разрушение проводящих путей опухолью. Это весьма важная информация для предоперационного планирования.

DTI демонстрация кортикоспинальных путей, является полезным дополнением к интраоперационному картированию проводящих путей (рисунок 9).

При повторном росте НЭО, когда анатомические изменения на фоне предыдущей операции и адьювантной терапии более выражены, фМРТ использовалась для определения границ функциональных зон мозга. Функциональное МРТ позволяло в случае необходимости изменять место краниотомии, ее объем, хирургический доступ, которые были использованы при предыдущей операции.

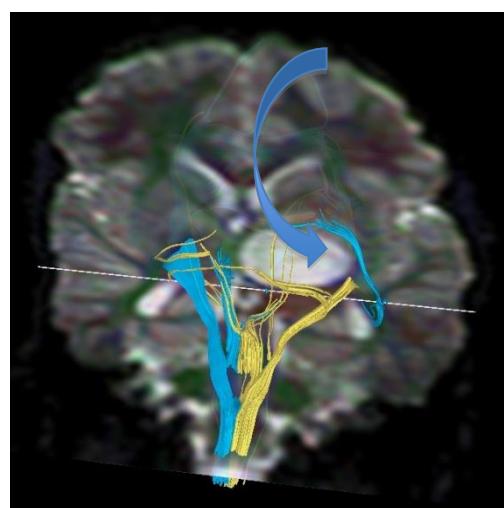


Рисунок 9 – МРТ трактография 6-ной К., 7 лет (и/б 3147-2008). Д-з: Фибриллярно-протоплазматическая астроцитома левого таламуса. Заключение: учитывая данные, полученные в результате МР-трактографии (признаков разрушения трактов не получено, оттеснение трактов патологическим образованием латерально) удаление опухоли проводилось контралатеральным доступом (указано стрелкой)

Позитронно-эмиссионное томографическое исследование (ПЭТ)

ПЭТ исследование проводили на позитронно-эмиссионном томографе PC 2048-15B (Scanditronix) и гибридном позитронно-эмиссионном сканере, совмещенным с КТ (PET\CTDiscovery 710 GE. В качестве радиофармпрепарата использовали ^{11}C -метионин (рисунок 10).

Данное исследование заключается в неинвазивной оценке уровня метаболизма соответствующего изотопа. В кровяное русло пациента вводили радиофармпрепарат и по интенсивности накопления его в исследуемой ткани оценивали вероятную гистоструктуру и степень анаплазии опухоли. Интенсивность радиофармпрепарата в области накопления сопоставляли с симметричным участком контрлатерального полушария и соседними тканями.

В нашей работе ПЭТ использовали для дифференциальной диагностики опухоли с патологическими образованиями головного мозга иной природы.

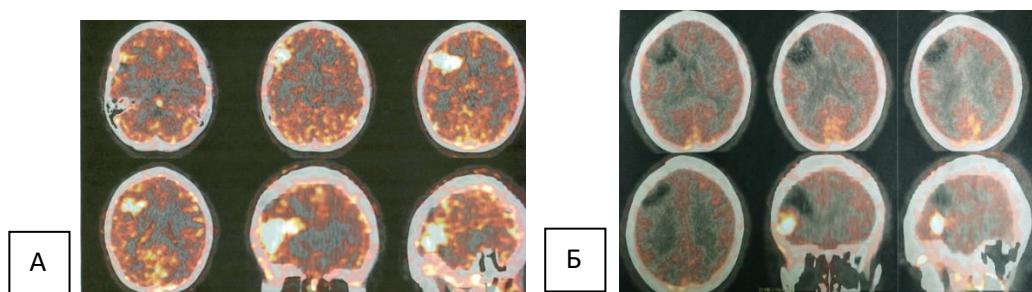


Рисунок 10 – Б-ной П., 11 лет (и/б 2248-2012). Диагноз: Астроцитома II ст.анапл. Эпизиндром. Операция в 2012 г. – субтотальное удаление опухоли. А - ПЭТ с метионином до операции; Б - ПЭТ через 3 года после операции – признаки продолженного роста опухоли (в правой лобной доле определяется очаг патологически повышенного захвата РФП (ИН 2,35) размерами 27x23x24 мм, совпадающий с участком измененного МР-сигнала)

2.2.3.1. Методы дифференциальной диагностики рецидива нейроэпителиальной опухоли

В ряде случаев требуется дифференцировать истинную прогрессию НЭО от иных патологических состояний, которые очень похожи по своему внешнему виду и даже клиническому течению на рецидив опухоли. Поэтому нейровизуализационное обследование пациентов с подозрением на рецидив НЭО должно включать в себя дифференциальную диагностику с неопухолевыми изменениями головного мозга, которые могут являться «масками» повторного роста опухоли.

Рецидив опухоли следует дифференцировать от нескольких патологических ситуаций: псевдопрогрессия опухоли, лучевой некроз, рубцовые изменения, избыточное накопление контрастного вещества по границе удаленной опухоли (при несоблюдении сроков выполнения контрольного МРТ исследования), гранулема инородного тела. На дохирургическом этапе помочь в дифференциальной диагностике могут оказаться различные режимы и программы МРТ, ПЭТ. При интраоперационной верификации неопластической ткани свою эффективность показал метод флуоресценции с 5-АЛК.

Псевдопрогрессия опухоли

Смысл указанного патологического состояния раскрывается отчасти в его названии. При развитии данного состояния отмечается изменение характеристик бластоматозного процесса под воздействием, как правило, химиолучевого лечения.

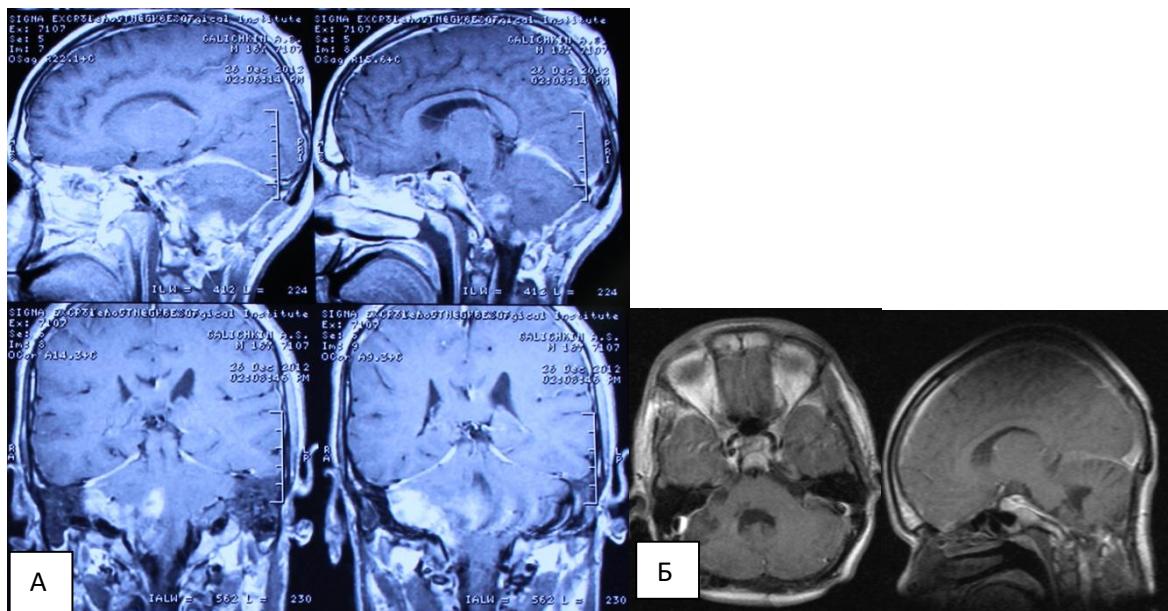


Рисунок 11 – Б-ной Г., 15 лет (и/б 2944-2012). Дз: Анапластическая астроцитома с экзофитно-стволовым ростом. Состояние после комплексного лечения (удаление опухоли + ЛТ). МРТ контроль через 3 мес после облучения выявлял участки накопления контраста в ложе удаленной опухоли, которые были расценены как постлучевые (А). При МРТ с контрастом через 6 месяцев после ЛТ зон накопления контраста не отмечалось (Б)

При этом речь не идет об истинном его прогрессировании, а лишь об изменении МР-характеристик (усиление контрастирования, отечности, увеличение размера опухоли). Данное состояние связывают чаще всего с радиационным воздействием на ткань опухоли и прилежащих участков мозгового вещества, с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Внедрение новых программ МР исследования оказалось особенно полезным при дифференциальной диагностике продолженного роста НЭО с постлучевыми, поствоспалительными изменениями, псевдопрогрессией опухоли (рисунок 11).

В некоторых случаях МРТ в режиме FLAIR позволяла предположить риск прогрессирования опухоли (WintersteinM., соавт., 2010). При изменении сигнала ликвора из ложа удаленной опухоли в режиме FLAIR сокращали интервал между контрольными интроскопическими исследованиями для раннего выявления рецидива НЭО (рисунки 12,13).

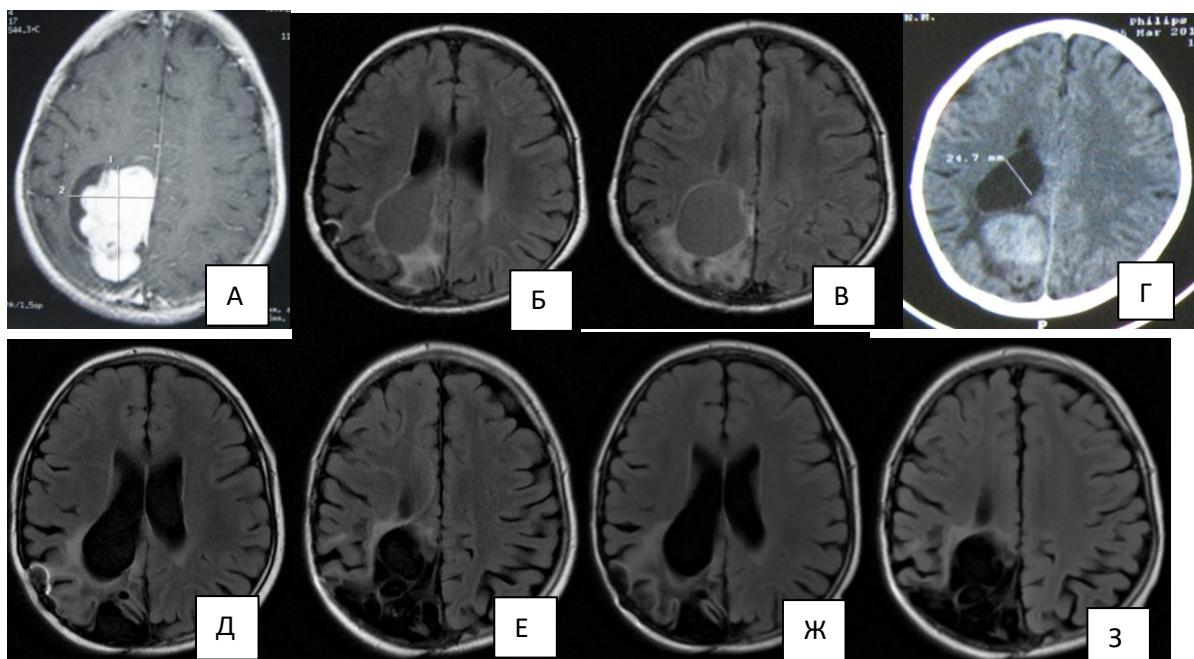


Рисунок 12 – Нейровизуализационное обследование в динамике б-ной А., 7 лет. Дз: злокачественная плеоморфная ксантоастроцитома правой теменной доли. Рецидив новообразования. А – МРТ до начала лечения (T1 постконтрастное); Б-В – МРТ FLAIR через 6 мес после тотального удаления опухоли (изменение сигнала от ложа удаленного новообразования); Г – рецидив опухоли через 9 месяца после операции (СКТ); Д-З – МРТ FLAIR через 1 и 1,5 года после повторной операции (рецидива нет)

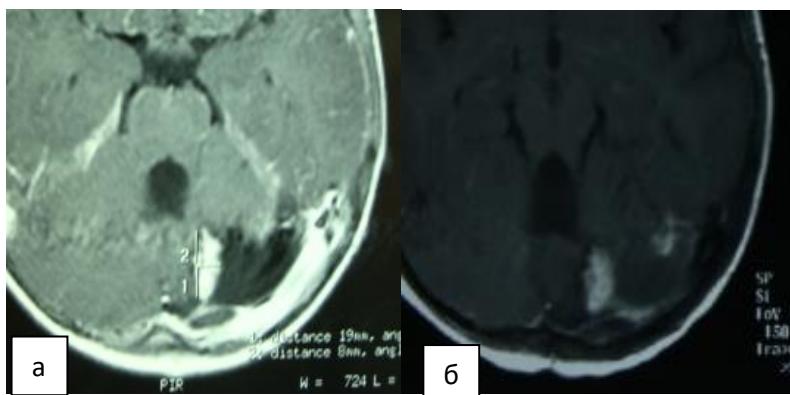


Рисунок 13 – Б-ной Г., 6 лет(и/б 3097-2009). Дз. Пиломиксойдная астроцитома мозжечка. МРТ ГМ с контрастированием через 6 мес (а) и 2 года (б) после операции. Через 2 года (б) отмечается изменение сигнала от содержимого полости после удаления опухоли, по сравнению с предыдущим МРТ (а), а также контрастирование по краю данной полости. Заключение – продолженный рост опухоли

При идентификации опухолевой ткани дополнительную информацию может принести МР-спектроскопия. Наряду с ПЭТ, МР-спектроскопию используют в качестве метода дифференциальной диагностики опухолей головного мозга с небластоматозными поражениями, в том числе с постишемическими, пострadiационными, демиелинизирующими процессами.

Например, среди общих признаков, характерных для новообразований астроцитарного ряда, выделяли снижение пика N-ацетиласпартата, небольшое повышение пика креатина, значительное повышение пика холина и лактата. С возрастанием степени злокачественности астроцитомы увеличивалось содержание последних, а также снижение или исчезновение пика N-ацетиласпартата (рис.14).

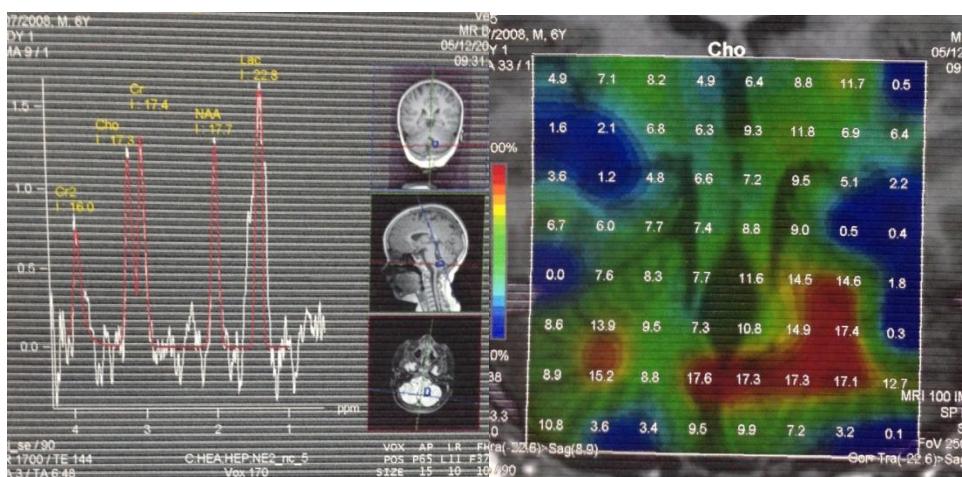


Рисунок 14 – МР-спектроскопия. Б-ной С., 6 лет (и/б 899-2013). Дз: продолженный рост анатомической эпендимомы 4 желудочка.

Эффективным методом при дифференциальной диагностике рецидива и неопухолевых поражений является ПЭТс метионином (рисунок 15).

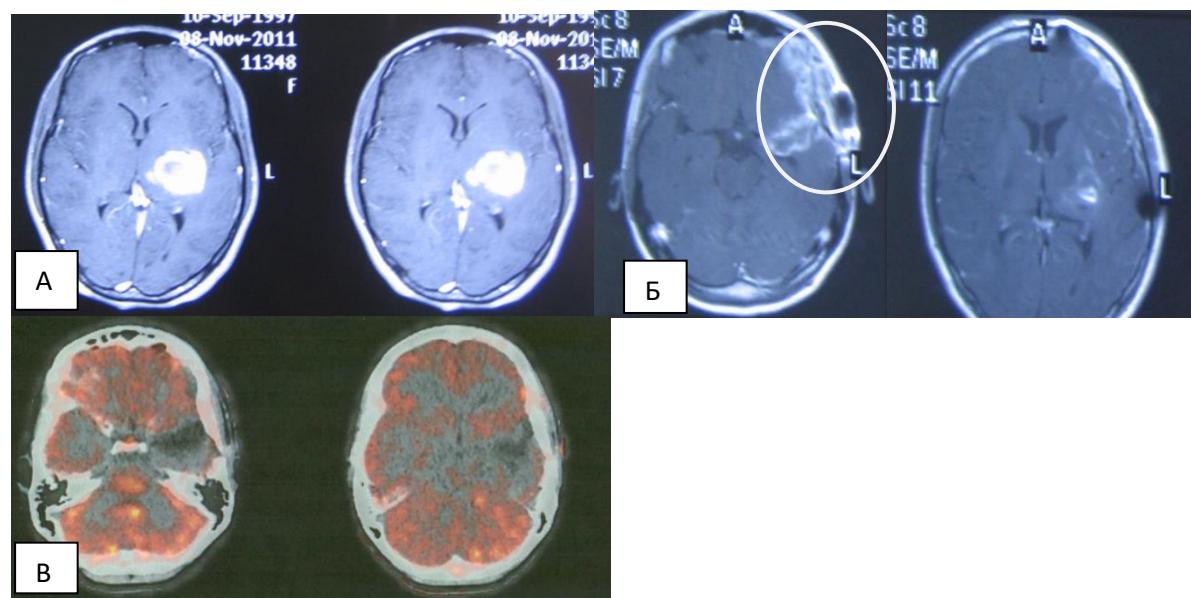


Рисунок 15 – МРТ и ПЭТ с метионином б-ой А., 13 лет (и/б 1188-2008). Дз: Анатомическая астроцитома левого зрительного бугра (А). Состояние после субтотального удаления опухоли и курса лучевой терапии. При контрольной МРТ головного мозга с контрастированием отмечается накопление последнего в левой лобной доле и вдоль операционной раны (отмечено кругом) (Б). По данным ПЭТ, однако, в указанной зоне накопления РФП не выявлено (В)

Ложноположительные результаты МРТ

В некоторых случаях дифференциальная диагностика может потребоваться при несоблюдении рекомендуемого временного регламента контрольной нейровизуализации после удаления НЭО. Накопление контрастного вещества в ложе удаленной опухоли может быть ошибочно принято за остаточную бластоматозную ткань, если МРТ выполнено позже 72 часов после операции (рисунок 16).

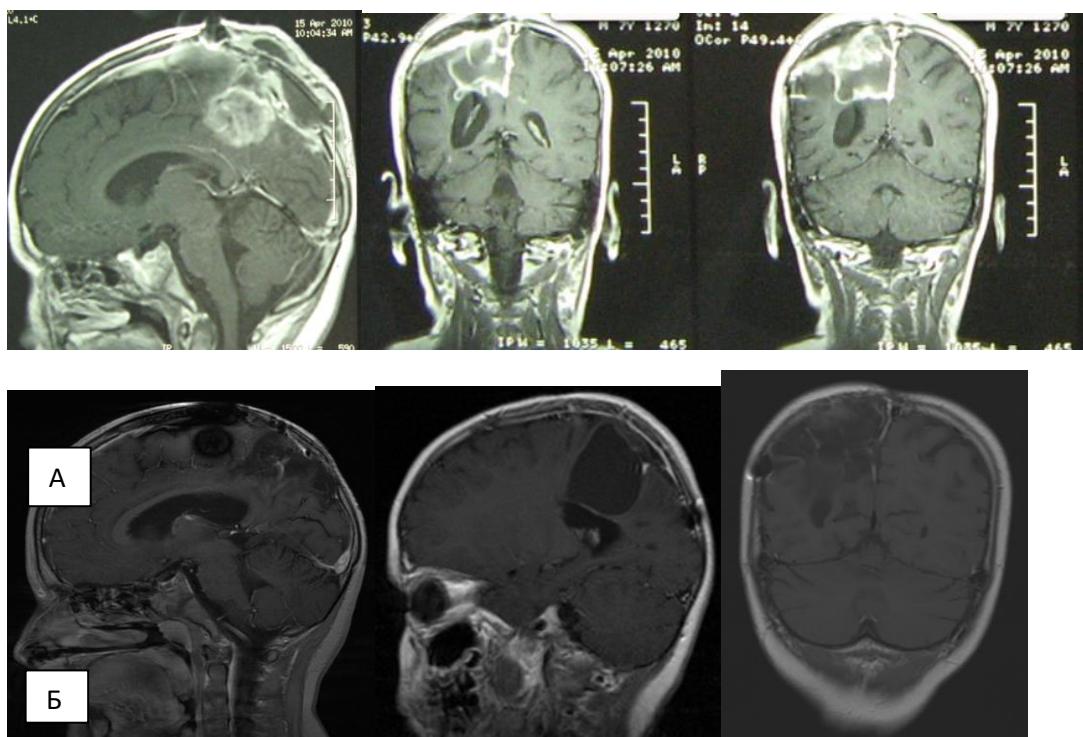


Рисунок 16 – Б-ной К., 13 лет (и/б 3017-2009). А. МРТ с контрастом через 2 недели после операции (удаление АТРО правой теменной доли) – определяется интенсивное накопление контрастного вещества по периферии ложа удаленной опухоли. Б. МРТ с контрастом через 3 месяца после операции – зон накопления контраста не определяется – рецидива новообразования нет (артефакты от краниофиксиков).

Флуоресцентная диагностика опухоли

Способность опухолевых клеток аккумулировать протопорфирин IX, который является фотосенсибилизатором, используется для интраоперационной визуальной верификации бластоматозной ткани для более полного её удаления. 5-АЛК является экзогенным индуктором этого процесса.

Проведение ФД для больных детского возраста одобрено Этическим комитетом РНХИ им. проф. А.Л Поленова. Согласно клиническому протоколу, пациент принимал 5-АЛК содержащий препарат «каласенс», 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).

В течение суток после операции больного обязательно ограничивали от воздействия света.

2.2.4. Методы оценки гистобиологической природы рецидива нейроэпителиальной опухоли

Гистологическая классификация нейроэпителиальных опухолей

Окончательный гистологический диагноз устанавливали на основании микроскопического анализа образцов удаленной опухоли. В 270 случаях было дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование образцов опухоли, в том числе, повторное при рецидиве новообразования.

На завершающих этапах исследования стандартная оценка гистоструктуры НЭО дополнялась результатами молекулярно-генетического исследования, в том

числе, при наличии доступного архивного гистологического материала, в ряде наблюдений с глиальными опухолями определяли наличие IDH мутаций, MGMT.

Новая классификация опухолей ЦНС основывается не только на данных гистологического анализа, лежащих в основе всех предыдущих редакций, но также на молекулярно-генетических характеристиках новообразования. В результате, обновленный вариант классификации пополнился рядом генетических вариантов, существовавших ранее гистотипов опухолей головного мозга. В частности, в группе «нейроэпителиальных опухолей» предложено выделять подгруппы глиом в зависимости от наличия или отсутствия IDH мутации, RELA-fusion-позитивную форму эпендимомы, олигодендроглиомы с или без 1p/19q-коделеции. Появился новый вариант «диффузная срединная глиома Н3 K27M-мутантный тип», протоплазматические и фибрillлярные астроцитомы объединены в диффузную астроцитому, исчез термин «примитивная нейроэктодермальная опухоль».

Таким образом, новая классификация опухолей головного мозга была учтена на завершающих этапах диссертационного исследования. Определенная часть наблюдений (при наличии доступных гистологических образцов) была пересмотрена с точки зрения молекулярно-генетической оценки, в том числе, в референтных гистологических лабораториях. Полученные данные были использованы при сравнительном анализе, результаты которого представлены в соответствующих разделах диссертации.

По степени анаплазии выделяли НЭО 4 видов. В основе данного распределения лежала общеизвестная классификация Daumas-Duport, которая учитывает следующие микроскопические признаки: степень целлюлярности, ядерный или клеточный полиморфизм, эндотелиальную пролиферацию, митозы и некрозы [Daumas-Duport C. соавт. 1988].

Дополнительную оценку гистологической природы НЭО проводили при помощи иммуногистохимического метода. Пролиферативную активность опухоли оценивали по индексу ki-67 (рисунок 17). Осуществляли также в ряде случаев измерение частоты мутации гена p53, уровня апоптоза в ткани опухоли.

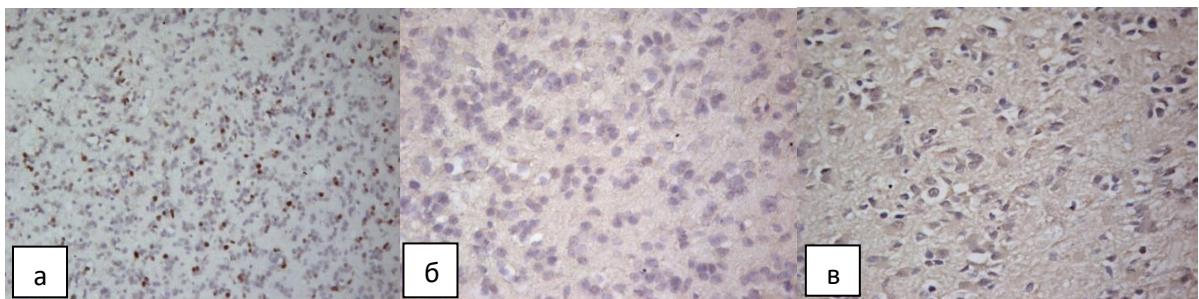


Рисунок 17 – Б-ной В., 6 лет. Д-з: медуллобластома мозжечка. Результат иммуногистохимического исследования опухоли, подтверждающий гистологический диагноз: Ki-67 (индекс пролиферативной активности) – 20% (а); GFAP (gliальный фибриллярный кислый протеин) (б); NSE (нейронспецифичная энолаза) (в).

Иммуногистохимический анализ экспрессии белка теплового шока Hsp70

Отдельным этапом исследований оценивалась экспрессия 70 кДа белка теплового шока Hsp70 согласно ранее разработанному протоколу (Stangle et al., 2018). Серийные срезы парафиновых блоков (4 мкм) пациентов с опухолью глиального ряда (N = 53) нагревали в микроволновой печи в течение 30 мин в буфере (DAKO, Wientheid, Германия, cat# S1699) для демаскирования эпитопов антител. Неспецифическое связывание блокировали инкубацией в белковом блокирующем растворе (5% v/v кроличья сыворотка/ фосфатно-солевой буфер (ФСБ) (REAL antibody diluent, DAKO cat S2022) в течение 60 мин. Срезы промывали в ФСБ (Sigma Aldrich, Сент-Луис, США) после каждого этапа. После ночной инкубации при температуре 4°C с мышьяным моноклональным антителом cmHsp70.1 (Multimmune GmbH, Мюнхен, Германия; разведение 1 : 500 в фосфатно-солевом буфере /1%-ый раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА)) и промывки срезы инкубировали с антимышьяным полимером Envision+ System меченным перокси-дазой хрена (DAKO cat# K4001), а затем проводили реакцию 3,3 диаминобензидинового (DAB+) хромогена (DAKO cat K3468) (продолжительностью 4 минуты) для всех процедур окрашивания. Ядра были окрашены гематоксилином-эозином (H&E). Полученные срезы были заключены в

среду Eukitt (Sigma cat# 03989). При анализе экспрессии шаперона Hsp70 были также включены положительный (опухоли плоскоклеточного рака гортани FaDu) и отрицательный (окружающие нормальные ткани) контроли.

По интенсивности окрашивания срезы опухоли были разделены по следующей шкале: очень слабое (оценка 0), слабое (оценка 1), промежуточное (оценка 2), сильное (оценка 3). Поскольку все эукариотические клетки содержат Hsp70, очень слабая картина окрашивания (оценка 0) также наблюдалась в окружающих нормальных тканях. Оценка ИГХ по интенсивности Hsp70 проводилась тремя независимыми нейропатологами. Для каждого среза оценивали не менее пяти репрезентативных опухолевых полей. По интенсивности окрашивания более 50% опухолевых клеток образцы были разделены на две подгруппы: (1) низкая экспрессия Hsp70 (шкала 0-1); (2) высокая экспрессия Hsp70 (шкала 2-3) (рисунок 18).

Шкала	Низкий уровень экспрессии Hsp70		Высокий уровень экспрессии Hsp70		Кол-во больных (N)
	0	1	2	3	
Пиоцитарная астроцитома (G1)					27
Диффузная астроцитома (GII)					13
Анапластическая астроцитома (GIII)					7
Глиобластома (GIV)					6

Рисунок 18 – Оценка уровня экспрессии белка теплового шока Hsp70 в опухолях глиального ряда. Шкала, 200 мкм.

Дополнительно оценивалась интенсивность экспрессии маркёра PD-L1. Срезы инкубировали с кроличьим поликлональным антителом против PD-L1 (разведение 1: 100). Состояние экспрессии PD-L1 оценивали с использованием световой оптической микроскопии срезов. Положительным считалось окрашивание более 5% раковых клеток (окрашивание цитоплазмы или плазматической мембранны) на маркёр PD-L1 (Ishii et al., 2015). Экспрессия PD-L1 была оценена независимо двумя нейропатологами с более чем 90% конкордантностью. В зависимости от количества клеток экспрессирующих PD-L1 опухоли были разделены на две подгруппы: (1) низкая экспрессия (<10%); (2) высокая экспрессия (>10%).

2.2.5. Оценка кинетики нейроэпителиальной опухоли головного мозга при её рецидиве

2.2.5.1. Методы волюметрического анализа опухоли

Методика построения виртуальной 3D-модели опухоли

Кинетика роста опухоли определялась подсчетом двух параметров: волюметрического – количественного и пространственного – качественного/количественного в предоперационном, постоперационном и отдаленных периодах. Для определения данных характеристик использованы системы полуавтоматического режима 3D-моделирования анатомических объектов InVesalius®, 3D-Slicer® на платформе Windows. Данный софт является бесплатным медицинским программным обеспечением (ПО), используемым для создания виртуальных реконструкций структур организма человека. На основе двумерных изображений (2D), полученных с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии, ПО генерирует виртуальные трехмерные модели, соответствующие заданным анатомическим образованиям, с функцией автоматического определения их объема. Используемый программный продукт

работает с первичными данными формата DICOM (англ. Digital Imaging and Communications in Medicine - отраслевой стандарт создания, хранения, передачи и визуализации медицинских изображений и документов обследованных пациентов), которые уже получены ранее при обследовании пациента на компьютерном или магнитно-резонансном томографе.

На первом этапе была сформирована база данных результатов изображений МРТ пациентов с опухолями головного мозга до оперативного вмешательства, через 24-48 часов после операции, далее в динамике через каждые 3-6 месяцев. МРТ головного мозга выполнялись с использованием стандартных головных катушек современных аппаратов медицинской визуализации, включающие импульсные последовательности T1 - T2 ВИ, FLAIR, контрастное усиление (что соответствует критериям RANO), толщина срезов 1-5 мм. Полученные серии 2D-изображений МРТ сохранялись в DICOM формате. Качество и точность построенных 3D-моделей зоны интереса напрямую зависят от качества полученных первичных нейровизуализационных данных, в связи с чем, в ходе динамического наблюдения через родителей врачам МРТ диагностики передавались необходимые критерии выполнения исследования, о которых указано выше.

Второй этап включал в себя импортирование (загрузку) полученных 2D-изображений в используемое для 3D-моделирование ПО. При этом весь каталоговый путь до файла DICOM должен именовался латиницей, что требуется для адекватного импорта. Далее выполнялась регистрация медицинских изображений в ПО. В связи с тем, что опухоли разной гистологической природы и степени анаплазии имеют разную специфику визуализационного отклика на МР-изображениях, для сегментации отбирались режимы последовательностей с наиболее отчетливой визуализацией границ зоны интереса – опухоли. После импортирования изображений система преобразовывала выбранную последовательность в аксиальный, сагittalный и фронтальный срезы в соответствующих окнах.

Сегментация выполнялась в полуавтоматическом режиме, в связи с тем, что в настоящий момент не существует полностью автоматизированной системы, которая способна строго дифференцировать границы солидного компонента нейроэпителиальных опухолей от окружающей ткани головного мозга и других морфологических изменений онкологического процесса (перитуморозный отек, некрозы, кровоизлияния, кисты). Для оптимизации процесса 3D-моделирования в панели «свойства маски» был выбран тип маски «пользовательская», с последующей настройкой границ покрытия маской зоны интереса, которая охватывает зону на всех срезах. В панели «ручное редактирование» подбирались оптимальные для каждой конкретной зоны интереса параметры кисти, в зависимости от размеров и формы опухоли.

Далее при помощи графического планшета проводилась ручная коррекция сегментации, ограничивая солидный компонент опухоли от окружающей ткани.

После чего при помощи функции «создать поверхность» получили 3D-модель опухоли (рисунок 19).

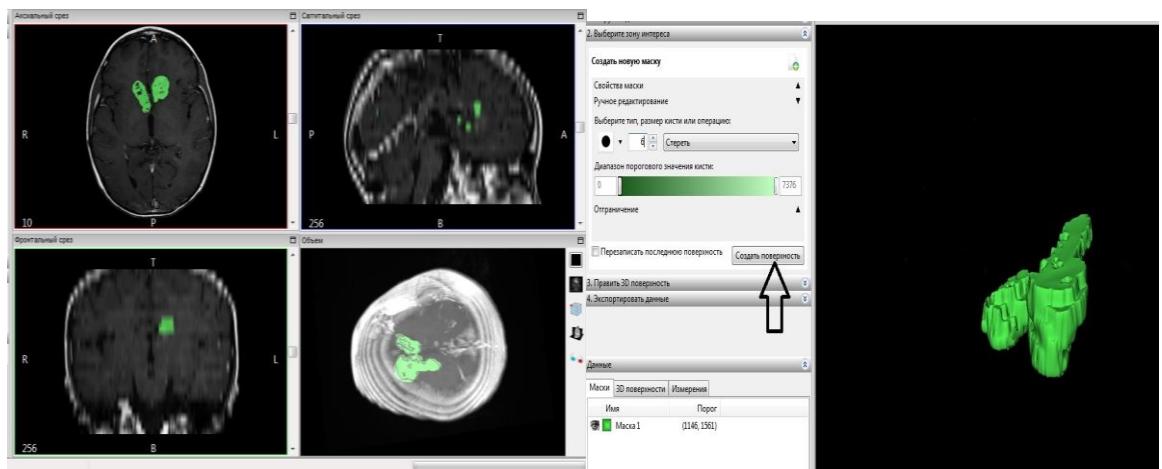


Рисунок 19 – 3D-модель опухоли

Вычисление объема опухоли (в мм^3 , с дальнейшим переводом в см^3) произведено автоматическим подсчетом количества вокселов в зоне интереса

С целью отображения пространственного расположения опухоли и дальнейшего измерения ее кинетических свойств после построения 3D-модели опухоли выполнялась функция «Volume Rendering».

Автоматически выставлялись оси прямоугольной системы координат (рисунок 20).

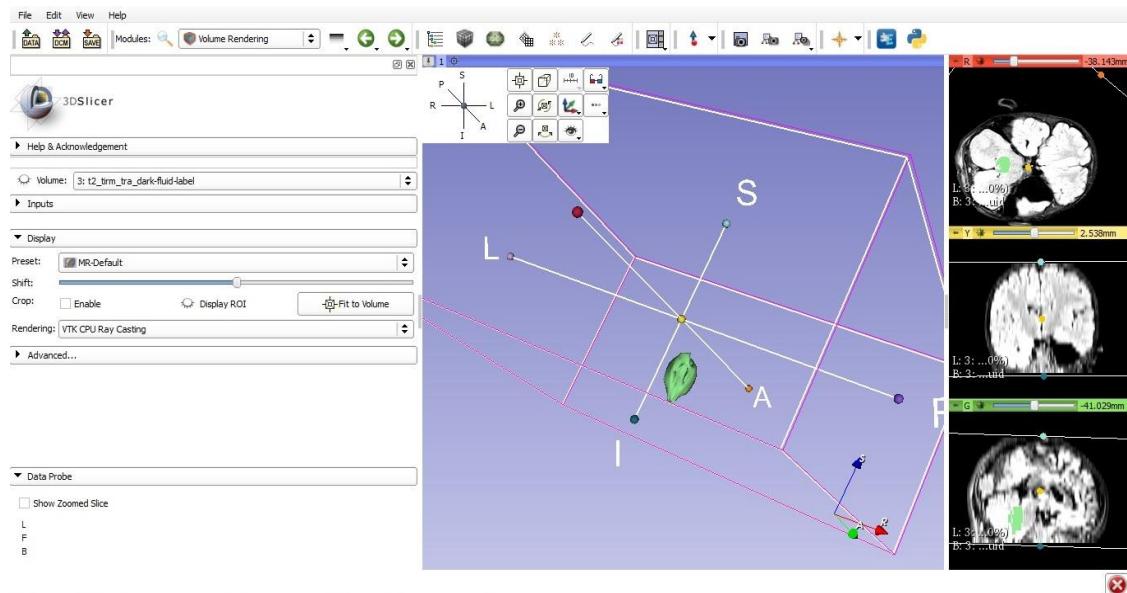


Рисунок 20 – Пространственное расположение опухоли в прямоугольной системе координат

Волюметрический анализ рецидива НЭО

Расчет объема опухоли проводили на основе результатов МРТ (в редких случаях - КТ) головного мозга после введения контраста. При этом, форма новообразования условно принималась за эллипсоид (Park J., соавт., 2010).

Таким образом, для расчета объема бластоматозной ткани применялась формула вычисления объема эллипсоида:

$$V = \frac{4}{3} \pi \times a \times b \times c$$

где a - радиус по оси x ;

b - радиус по оси y ;

c - радиус по оси z ;

V – объем опухоли (см^3).

Измерение радиусов проводили на томографических срезах с максимальным диаметром опухоли в трех плоскостях (аксиальной, фронтальной, сагиттальной) (рисунок 21).



Рисунок 21 – МРТ (Т1 постконтрастное изображение в 3 плоскостях) б-го Л., 12 лет (и/б 4112-2015). Дз: Анапластическая астроцитома правой височной доли.

$V_{\text{оп}} = \frac{4}{3} \pi \times \frac{5,57}{2} \times \frac{4,77}{2} \times \frac{8,69}{2}$; объем опухоли, согласно расчетам, составил 120,8 см³

2D –измерение

Определялся срез с наибольшим размером опухоли, далее прокладывались две линии: первая - проходящая через самый длинный диаметр, вторая - через самый длинный перпендикулярный диаметр. Затем два полученных значения перемножались (Рисунок 22).

$$S = A \times B \text{ (см}^2\text{),}$$

где А, В – диаметры.

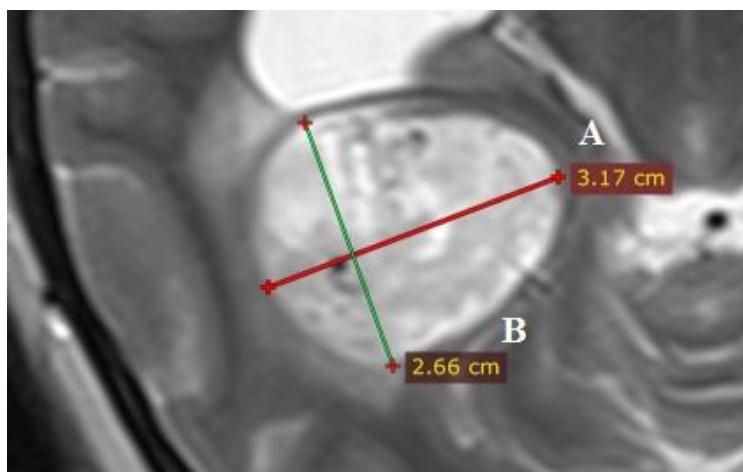


Рисунок 22 – Определение размера опухоли двумерным измерением.

Измерение объема по трем диаметрам

Производилось измерение трех ортогональных диаметра опухоли – в сагиттальной, аксиальной и фронтальной плоскостях с последующим вычислением произведения трех полученных величин:

$$V = A \times B \times C \text{ (см}^3\text{)},$$

где: A, B и C – три диаметра (рисунок 23).

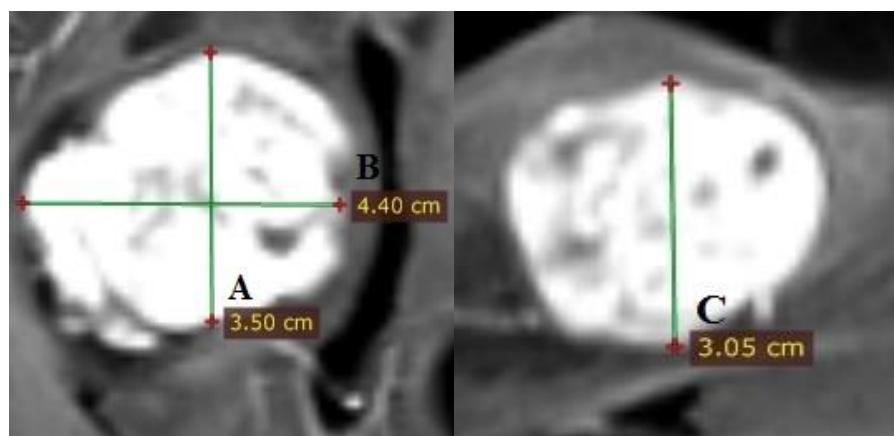


Рисунок 23 – Определение размеров опухоли по трем ортогональным диаметрам

Степень удаления (резекции) опухоли (EOR) определяли по следующей формуле:

$$EOR = \frac{(PTV - RTV)}{PTV} \times 100\%$$

где PTV - это объем опухоли до удаления;

RTV - объем остаточной опухоли (Grabowski M., с соавт., 2014).

2.2.5.2. Определение скорости повторного роста опухоли и графическая оценка изменений объема опухоли в динамике

После определения волюметрических показателей опухоли путем виртуального 3D-моделирования всей серии МР-снимков для каждого пациента

выборки создавалась таблица измерений объема опухоли в динамике (Таблица 1). Далее определялась скорость роста опухоли по формуле

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

где V_T – конечный размер опухоли (см^3);

V_0 – исходный размер опухоли (см^3);

T – промежуток времени (сут.).

Конечный размер опухоли (V_T) определялся по данным МР-исследования перед повторным лечением (операция, адъювантная терапия) или в случае выжидательной тактики или смерти больного по данным последнего МР-исследования.

Исходный размер опухоли (V_0) определялся по данным первого МР-исследования после первого хирургического лечения.

Промежуток времени (T) путем вычисления разницы дат между МР-исследованиями, которые использовались для определения V_T и V_0 в данном случае.

Таблица 7– Пример сводной таблицы измерений объема опухоли в динамике

Дата	Объем (см^3)
17.06.2015	0,084
28.11.2016	0,537
31.03.2017	0,653
04.05.2018	1,934
06.08.2018	2,678
Средняя скорость роста = 0,0026 $\text{см}^3/\text{сут}$	

Визуальная оценка характера волюметрических изменений опухоли проводилась построением графической диаграммы с маркерами, используя данные таблицы измерений объема опухоли в динамике, с шагом по оси абсцисс 2 мес (рисунок 24).

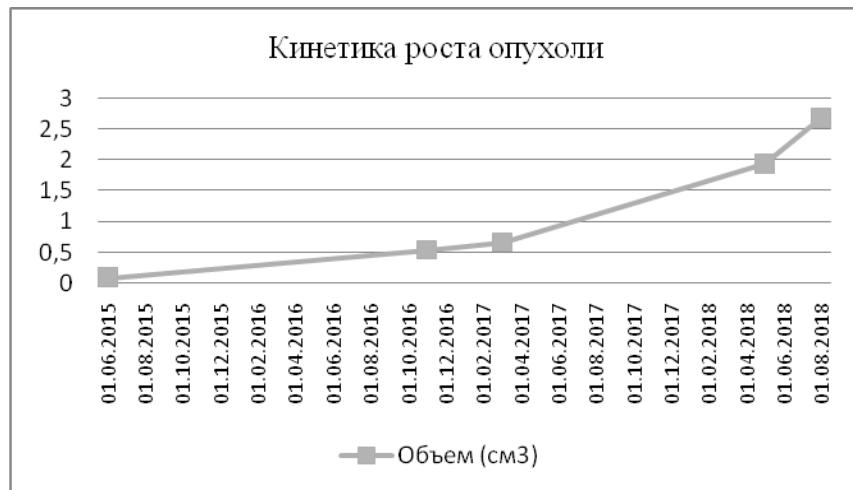


Рисунок 24 – График кинетической кривой рецидива опухоли

2.2.5.3. Расчет периода риска развития рецидива нейроэпителиальной опухоли (Collins' law)

Согласно закону Коллинза, можно рассчитать вероятный период, в течение которого после удаления опухоли следует ожидать возникновение рецидива.

Формула Коллинза:

Период риска развития рецидива = возраст ребенка к моменту диагноза + 9 месяцев

2.3. Методы оценки отдаленных результатов

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.

Оценку отдаленных результатов проводили путем контрольного клинико-интроскопического обследования больных в разные сроки после операции. Результаты обследования получены при повторной госпитализации больных в клинику, при амбулаторном обследовании, посредством электронной почты по каналам телемедицины (МРТ в формате DICOM, заключение невролога,

окулиста, нейропсихолога, нейрохирурга). Те больные, которые обследовались и/или повторно оперированы в других нейрохирургических стационарах, предоставляли выписной эпикриз, протокол операции, результаты повторного гистологического анализа, данные нейровизуализации. Состояние больных также оценивали путем рассылки специальных опросников-анкет, которые заполнялись родителями детей или взрослыми пациентами самостоятельно. Состояние пациентов с длительным бессобытийным течением заболевания далее оценивалось по телефону или по электронной переписке с заполнением специальных анкет.

2.4. Статистическая обработка данных

Основная база данных была создана в формате Excel. Статистический анализ осуществлялся с помощью статистических пакетов IBM SPSS Statistics 22 и STATISTICA 7.0. При первичном и разведочном анализе был проведен анализ вида распределения количественных показателей. В связи с выявленным сильным отличием этих распределений от нормального для дальнейшего анализа таких показателей были использованы методы непараметрической статистики (критерии Манна-Уитни и Вилкоксона), а при описании их характеристик использовались медианы и квартили.

При анализе ассоциаций между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена, а для качественных, дискретных показателей — метод χ^2 и точный критерий Фишера.

Кумулятивный риск развития рецидива, а также выживаемость больных в зависимости от различных предикторов демонстрирован с помощью графиков Каплана-Мейера.

Для выявления статистически значимых независимых предикторов, влияющих на риск развития рецидива и выживаемость больных, были использованы пошаговые варианты многомерных регрессионного,

дискриминантного и логистического регрессионного анализов. Сравнение результатов и выбор порогов отсечения проводились с помощью ROC-анализа.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВА НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

В данной главе представлены результаты обследования детей с рецидивом/продолженным ростом НЭО головного мозга. Учитывая, что данная когорта пациентов была отобрана на определенном (прогрессия) этапе бластоматозного процесса (не инициальном), в исследование включен также анализ особенностей течения заболевания до момента развития повторного роста опухоли (предрецидивный период). На наш взгляд, это позволит получить более полное представление об исследуемой популяции и изучаемом феномене.

3.1. Продолжительность безрецидивного периода у пациентов с нейроэпителиальной опухолью

Кумулятивный 5-летний риск развития рецидива/процедива у пациентов с доброкачественными НЭО (Gr. I-II) составил 22%, а при злокачественных формах НЭО (Gr. III-IV) — 67% (медиана — 48 мес).

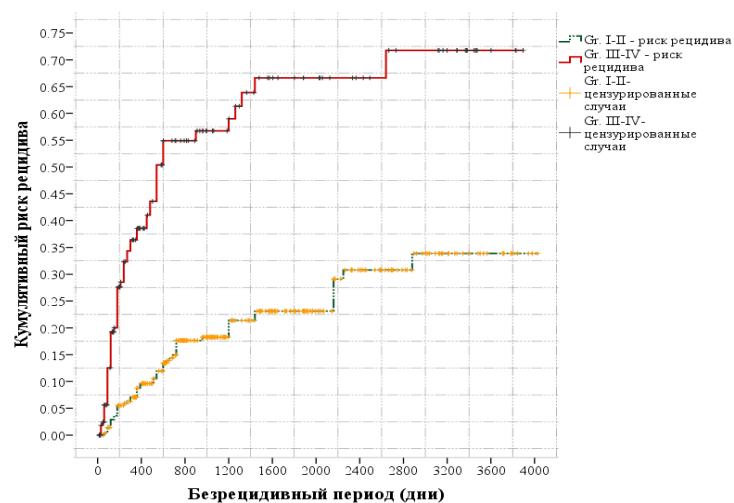


Рисунок 25 — Кривая, отражающая кумулятивный риск развития рецидива/процедива у пациентов с НЭО (n=457)

Одной из важных составляющих при изучении популяции пациентов с повторным ростом новообразований является оценка безрецидивной выживаемости. Несомненно, данный критерий отличался у больных в зависимости от гистологического варианта НЭО и степени анаплазии. В данном разделе мы представляем показатели продолжительности безрецидивного периода в исследуемой группе больных во всей группе и в зависимости от гистологического типа НЭО.

Средняя продолжительность безрецидивного периода в основной группе составила 496,74 сут (М 496,74; Мe 270,0; max 2880, min 30)

В 59,5% случаев повторный рост 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 (рисунок 26).

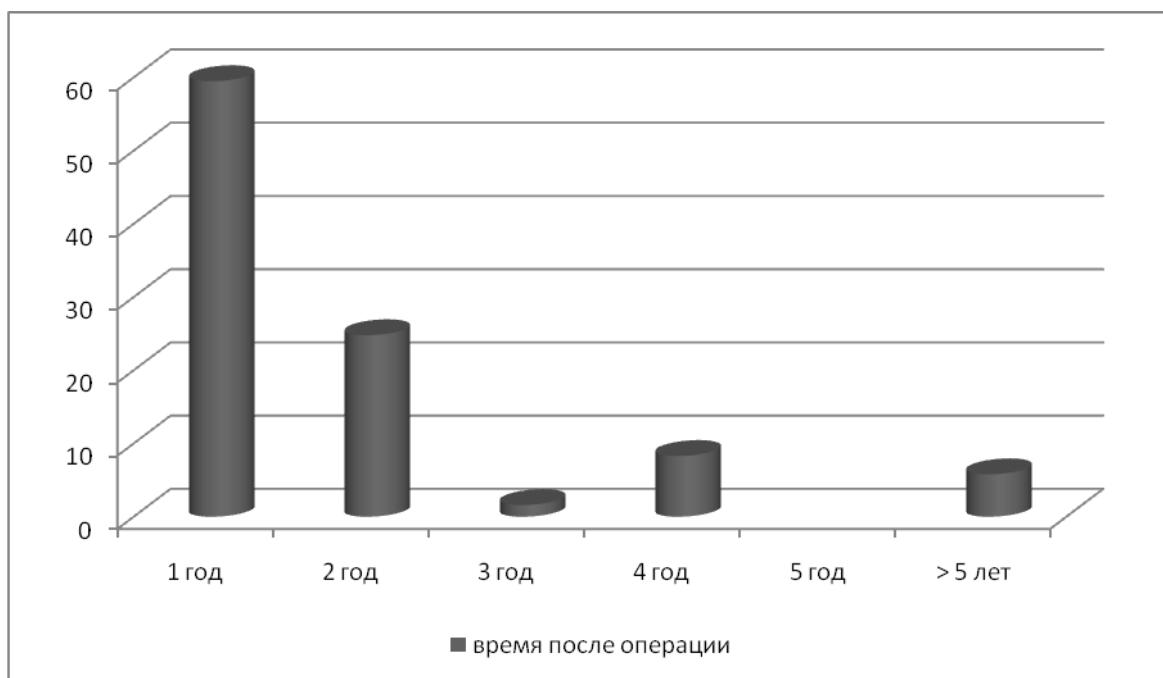


Рисунок 26 – Распределение частоты возникновения рецидива/процедива НЭО (n=121) по годам в послеоперационном периоде

При анализе сроков выявления рецидива/процедива у детей с НЭО разной степени злокачественности были получены следующие данные: в первый год

после операции повторный рост НЭО I ст. анаплазии диагностирован в 16,7%, НЭО II ст.анаплазии – в 15,3%, НЭО III ст.анаплазии – в 25%, НЭО IV ст.анаплазии – в 43% случаев. На следующий год рецидив НЭО I ст. анаплазии отмечен у 43,3%, НЭО II ст.анаплазии – у 16,7%, НЭО III ст.анаплазии – у 20%, НЭО IV ст.анаплазии – у 20% больных. Третий год после операции был отмечен рецидивами НЭО I и III ст. анаплазии поровну. На 4 года после операции повторный рост НЭО I ст. анаплазии обнаружен в 20%, НЭО II ст.анаплазии – в 40%, НЭО III ст.анаплазии – в 10%, НЭО IV ст.анаплазии – в 30% случаев. По прошествии 5 летнего периода после удаления опухоли возобновление её роста было выявлено у 71,4% пациентов с НЭО I ст. анаплазии, у 14,3% - с НЭО II ст.анаплазии и 14,3% – с НЭО IV ст.анаплазии.

Таким образом, удельный вес злокачественных и относительно доброкачественных НЭО менял свое взаимоотношение по мере увеличение продолжительности времени после операции. В более отдаленном послеоперационном периоде преобладал рецидив/процедив доброкачественных новообразований, в ближайшем послеоперационном периоде, наоборот, чаще диагностировали повторный рост низкодифференцированных опухолей (рисунок 27)

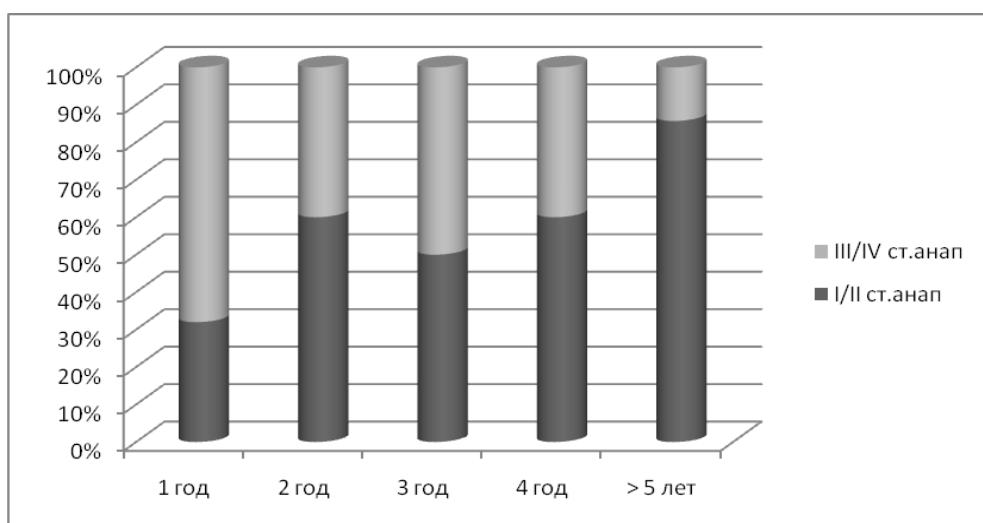


Рисунок 27 – Удельный вес случаев повторного роста среди пациентов с НЭО разной степени анаплазии в разное время после операции (объяснение в тексте)

3.2. Характеристика бластоматозного процесса у пациентов с рецидивом/процедивом нейроэпителиальной опухоли

За указанный период наблюдения повторный рост опухоли был выявлен в различных гистологических группах НЭО, кроме пациентов с хориоидпапилломами и олигодендроглиомами. При этом, 55,4% случаев относятся к больным со злокачественными формами НЭО, а 44,6% наблюдений – к доброкачественным НЭО (табл. 8).

Таблица 8 – Структура пациентов с прогрессией НЭО по гистологическому типу и степени анаплазии

Степень анаплазии	Гистотип	Кол-во		Итого	
		Абс.	%*	Абс.	%
1	2	3	4	5	6
I	Пилюцитарная астроцитома	27	23,1	33	27,3
	Гангиоглиома	2	10,5		
	Десмопластическая инфантильная гангиоглиома	1	25		
	Десмопластическая инфантильная астроцитома	2	66,7		
	Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	1	11,1		
II	Пиломиксоидная астроцитома	8	30,8	21	17,3
	Олигоастроцитома	1	12,5		
	Нейроцитома	1	33,3		
	Диффузная астроцитома	8	15,7		
	Эпендимома	2	33,3		
	Экстравентрикулярная нейроцитома	1	100		
III	Анапластическая эпендимома	13	52	26	21,5
	Анапластическая астроцитома	9	36		
	Анапластическая олигоастроцитома	1	100		
	Хориоидкарцинома	3	60		

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6
IV	Глиобластома	7	46,7	41	33,9
	Медуллобластома	15	24,6		
	АТРО	8	72,7		
	Пинеобластома	3	50		
	Другие эмбриональные опухоли	6	35,3		
	Диффузная срединная глиома	2	100		
Всего		121		121	100

* удельный вес в группе с данным гистотипом

Распределение пациентов с рецидивом/продолженным ростом НЭО в зависимости от локализации опухоли представлено на рисунке 28.

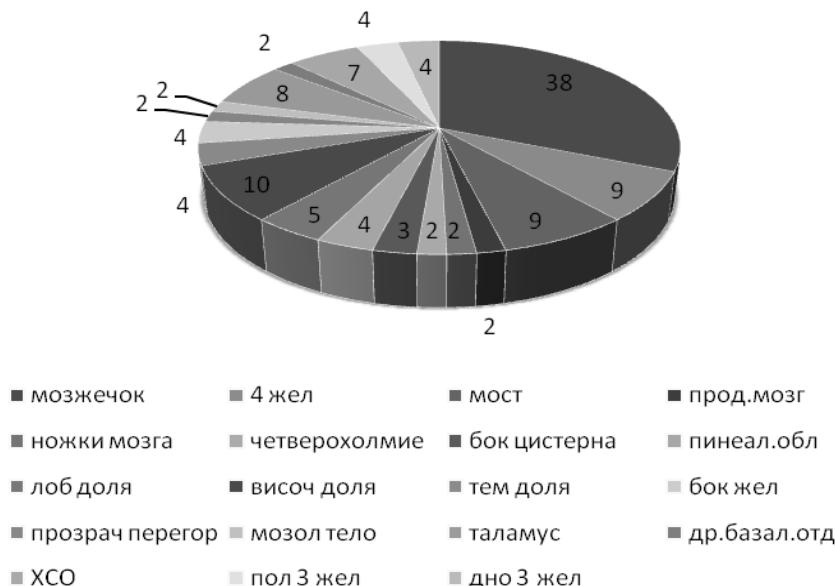


Рисунок 28 – Распределение пациентов с рецидивом/продолженным ростом НЭО по локализации опухоли

Несколько чаще речь шла об опухолях ЗЧЯ – 69 (57,5%). При этом, в более половины случаев из них повторный рост 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 (56,7%) случаях новообразование располагалось по средней линии или имело значительное распространение на срединные структуры мозга; левостороннюю локализацию опухоли имели 27 пациентов, правостороннюю – 42.

Диффузные астроцитомы имели примерно равномерное суб- и супратенториальное распространение: в ЗЧЯ выявлено 4 случая, супратенториально — 5. Пилюцитарные астроцитомы располагались чаще в ЗЧЯ: опухолей мозжечка было 11 наблюдений, ствола мозга – 4. Супратенториальные ПА локализовались в ХСО и гипоталамусе у 8 пациентов, в проекции больших полушарий – у 4, в том числе, в одном наблюдении — в подкорковых ганглиях. Пиломиксоидные астроцитомы в 4 случаях располагались в мозжечке, в двух — в ХСО, еще в двух — имели полушарную локализацию. Повторный рост глиобластомы выявлен среди пациентов с опухолью ЗЧЯ в трех случаях, а в 4 — при супратенториальном расположении новообразования. Среди пациентов с рецидивом/процедивом нейрональных и смешанных нейронально-глиальных опухолей было 6 пациентов I ст. анаплазии (15,8%), двое опухолями II ст. анаплазии (40%). Все случаи данного гистологического варианта НЭО имели супратенториальную локализацию опухоли. Рецидив/процедив среди эпендимарных новообразований II ст. анапл. составил 33,3%, среди анапластических эпендимом — 52%. Субтенториальных новообразований в этой группе было 12 наблюдений, супратенториальных — лишь 3. Среди пациентов с повторным ростом АТРО 5 имели локализацию в ЗЧЯ, трое — супратенториальную. Другие эмбриональные опухоли (кроме МБ и АТРО) все (5 наблюдений) располагались супратенториально. У всех трех пациентов с рецидивом/процедивом хориоидкарциномы новообразования располагались супратенториально и имели тесную взаимосвязь со стенками боковых желудочков, хотя в одном наблюдении опухоль не локализовалась непосредственно в его проекции.

Как видно из графика (рисунок 29) распределение пациентов с повторными НЭО по первоначальному объему опухоли имело три пика.

Обращает на себя внимание, при этом, что удельный вес пациентов с рецидивом НЭО начинает преобладать по мере увеличения объема новообразования.

Сравнительный показатель среднего объема опухоли при повторном росте и первичной диагностике в наиболее многочисленных гистологических вариантах НЭО и в зависимости от расположения опухоли по отношению к тенториуму представлены в таблице 9.

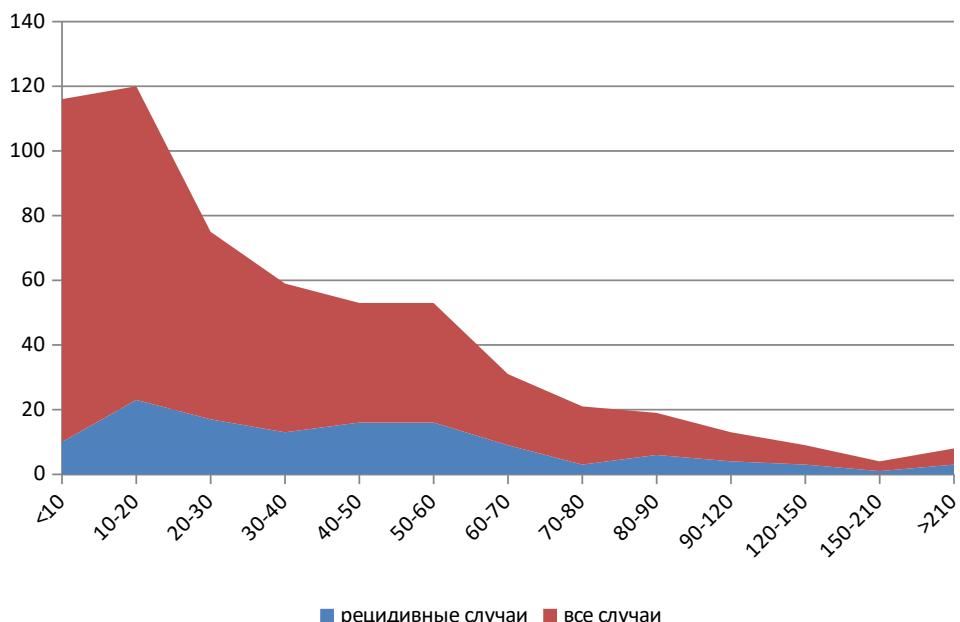


Рисунок 29 – Кривая иллюстрирует удельный вес пациентов с повторным ростом НЭО внутри каждой подгруппы в зависимости от объема новообразования

Таблица 9 – Показатели объема опухоли у пациентов с повторным ростом и первичной опухолью

	Первичная опухоль	Повторный рост опухоли
	Медиана (см ³)	Медиана (см ³)
1	2	3
Диффузная астроцитома	25,5	4,0
Анапластическая астроцитома	42,0	38,2
Глиобластома	22,9	15,6
Пилюцитарная астроцитома	43,6	17,1

Продолжение таблицы 9

1	2	3
Эпендимома	45,1	5,1
Нейронально-глиальная опухоль	17,3	17,3
Эмбриональная опухоль	35,6	35,2
ПМА	41,9	15,8
ЗЧЯ	36,6	25,3
Супратенториальные НЭО	41,4	7,1

Видно, что среди наиболее злокачественных вариантов НЭО и при расположении опухоли в области ЗЧЯ разница между средним объемом новообразования меньше.

В 48 (39,7%) наблюдениях на разных этапах лечения были выявлены метастазы (таблица 10).

Таблица 10 – Структура пациентов с рецидивом/процедивом НЭО в зависимости от метастазирования опухоли

	Количество пациентов	
	Абс.	%
Метастазы не выявлены	73	60,3
Метастазы до начала лечения	13	10,7
Метастазы после первой операции	26	21,5
Метастазы после повторной операции	8	6,6
Метастазы после третьей операции	1	0,8
Всего	121	100

Среди пациентов, у которых были диагностированы метастазы опухоли, в трех случаях речь шла об опухолях I степени анаплазии: у одной пациентки с

пилоцитарной астроцитомой и двух девочек с нейронально-глиальными новообразованиями. Метастазы были также выявлены у одного пациента с эпендимомой 4 желудочка. В остальных 45 наблюдениях речь шла о диссеминации злокачественных НЭО (III и IV ст.анаплазии).

3.3. Индивидуальные особенности пациентов с повторным ростом нейроэпителиальной опухолью

В исследуемой группе больных, как видно из табл. 11, в 68,6% случаев были дети дошкольного возраста с некоторым преобладанием пациентов мужского пола.

Таблица 11 – Распределение пациентов с прогрессией НЭО по возрасту и полу

Возраст	Девочки	Мальчики	Всего
До 1 года	3 (75%)	1 (25%)	4 (3,3%)
1-3 года	5 (22,7%)	17 (77,3%)	22 (18,2%)
4-7 лет	19 (45,2%)	23 (54,8%)	42 (34,7%)
8-11 лет	12 (46,2%)	14 (53,8%)	26 (21,5%)
12-15 лет	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (9,9%)
Старше 15 лет	9 (60%)	6 (40%)	15 (12,4%)
Всего	56 (46,3%)	65 (53,7%)	121 (100%)

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 (рисунок 30).

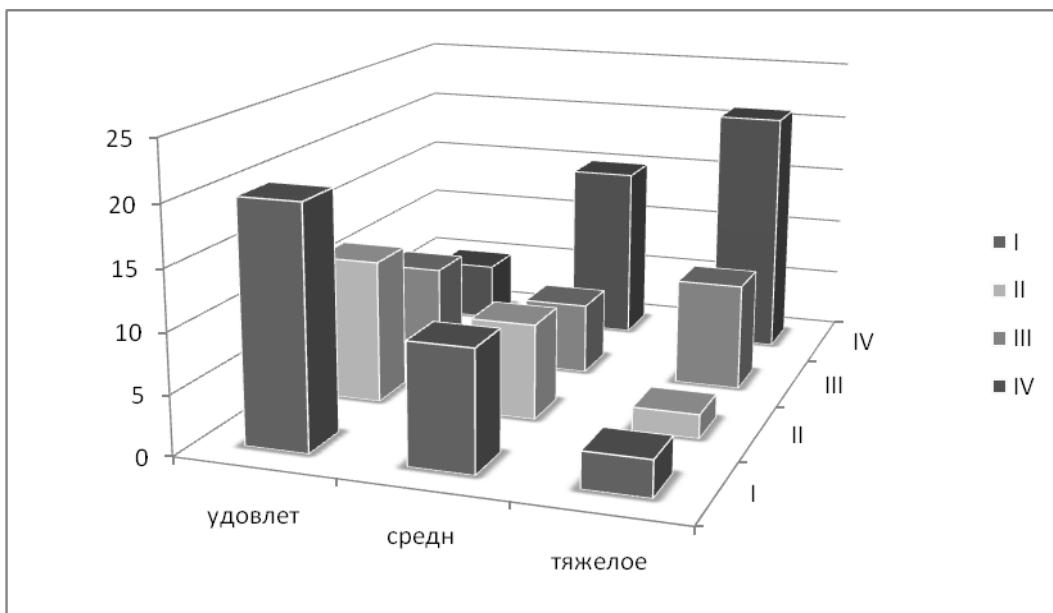


Рисунок 30 – График, отражающий состояние пациентов при рецидиве/процедиве в зависимости от степени злокачественности НЭО

Проведен сравнительный анализ состояния детей с рецидивом/процедивом при различных вариантах НЭО. Отмечена определенная зависимость данного параметра от гистоструктуры опухоли (рисунок 31).

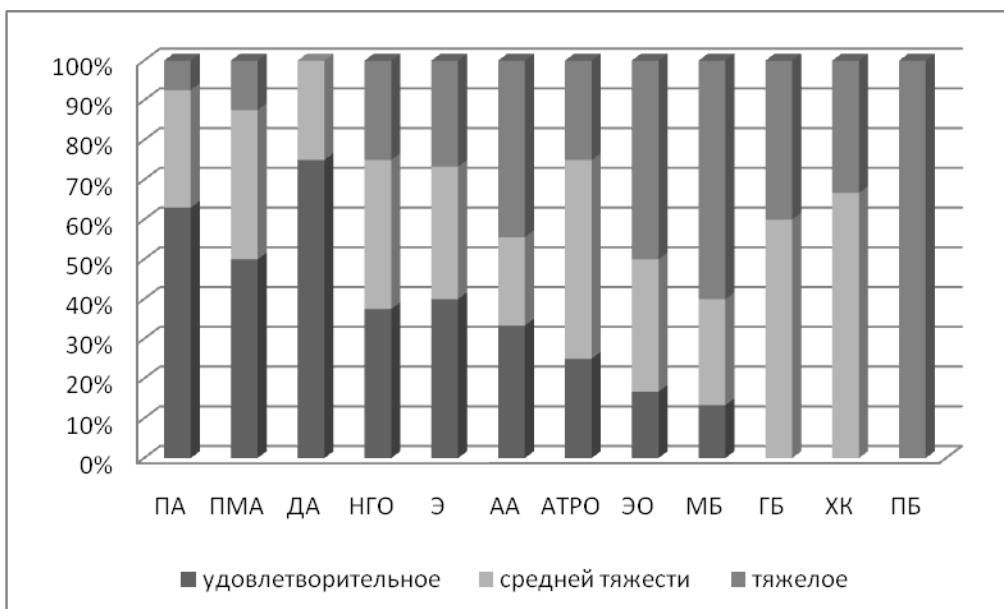


Рисунок 31 – Распределение пациентов с рецидивом/процедивом НЭО различной гистоструктуры в зависимости от тяжести состояния

Особенности перинатального периода и семейного анамнеза у пациентов с повторным ростом НЭО

В 78% случаев удалось оценить перинатальный период. Прогрессия опухоли чаще отмечена у детей, рожденных от повторной беременности (рисунок 32).

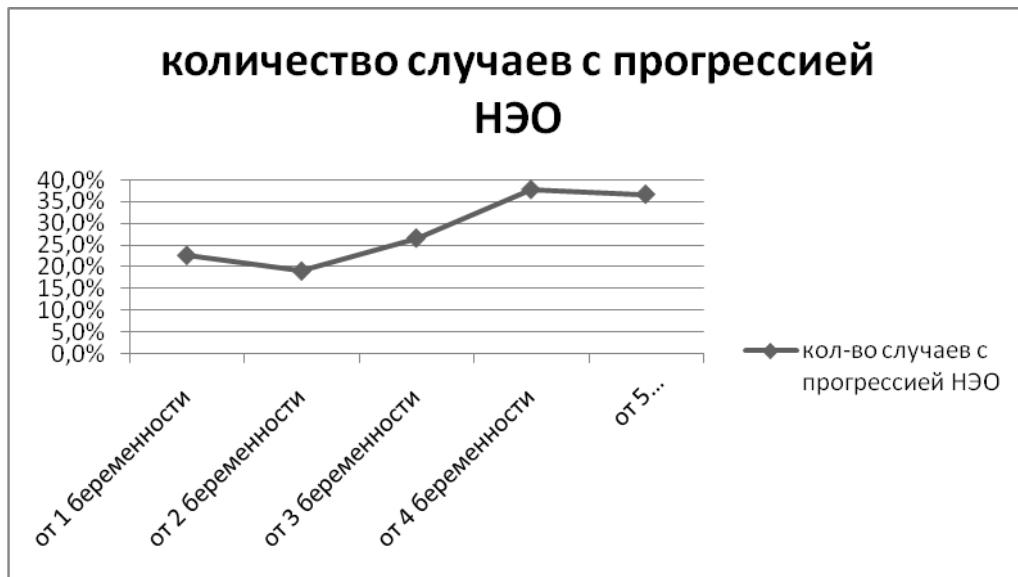


Рисунок 32 – График отражает удельный вес пациентов с прогрессией НЭО в зависимости от какой беременности был рожден ребенок

В 30% наблюдений беременность имела отягощенное течение.

В 18,2% случаев отмечены особенности в семейном анамнезе у детей с рецидивом. В частности, отягощенная наследственность по нейроонкологии (опухоль головного мозга у ближайших родственников и второго ребенка в семье), наличие наследственных синдромов, ДЦП, хронических заболеваний, гемангиомы головы и лица.

3.4. Клиническая картина при повторном росте нейроэпителиальной опухоли

3.4.1. Функциональный статус пациентов с рецидивом/процедивом нейроэпителиальной опухоли

Шкала ECOG для детей онкологического профиля 0-3 лет (n=18)

По данным шкалы оценки общего состояния онкологического больного (ECOG) на момент повторной госпитализации в связи с рецидивом/процедивом НЭО среди детей возрастной категории от 0 до 3 лет преобладали пациенты с нормальной активностью (0 баллов по ECOG) и с состоянием ближе к нормальному (1 балл по ECOG). В 6% случаев пациенты имели незначительные ограничения в активности (2 балла по ECOG). В 22% случаев на момент повторной госпитализации статус больных характеризовался 3 баллами по ECOG. Несспособных к самообслуживанию, прикованных к постели детей (4 балла по ECOG) мы наблюдали в 6% наблюдений (рисунок 33).

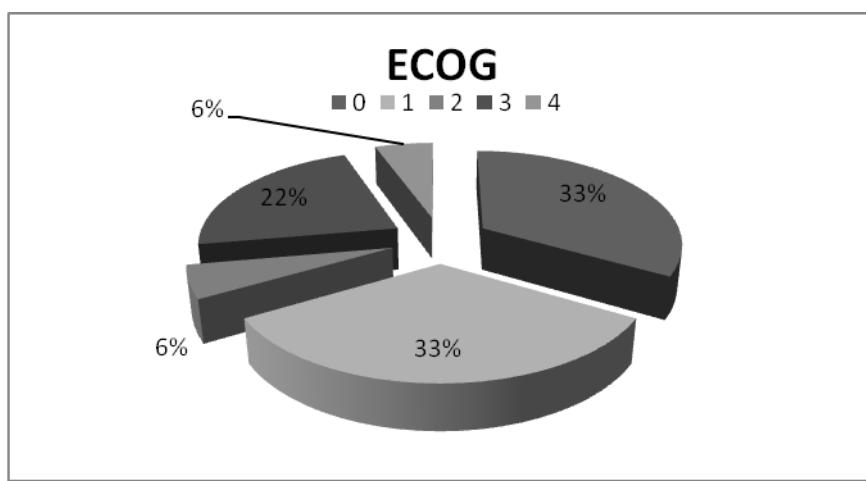


Рисунок 33 – График отражает распределение детей младшей возрастной группы с рецидивом/процедивом НЭО в зависимости от функционального состояния (по шкале ECOG)

ECOG для детей онкологического профиля 4-17 лет (n=50).

Большинство пациентов возрастной категории 4-17 лет, госпитализированных повторно в связи с рецидивом/процедивом НЭО, имели нормальную активность – 38% (0 баллов по ECOG) или ближе к нормальной – 38% (1 балл по ECOG). В 22% случаев дети с повторным ростом опухоли имели незначительные ограничения активности (2 балла по ECOG). У 2% детей на момент повторной госпитализации отмечалось 3 балла по ECOG. Неспособных к самообслуживанию, прикованных к постели детей (4 балла по ECOG) в данной возрастной группе не наблюдалось (рисунок 34).

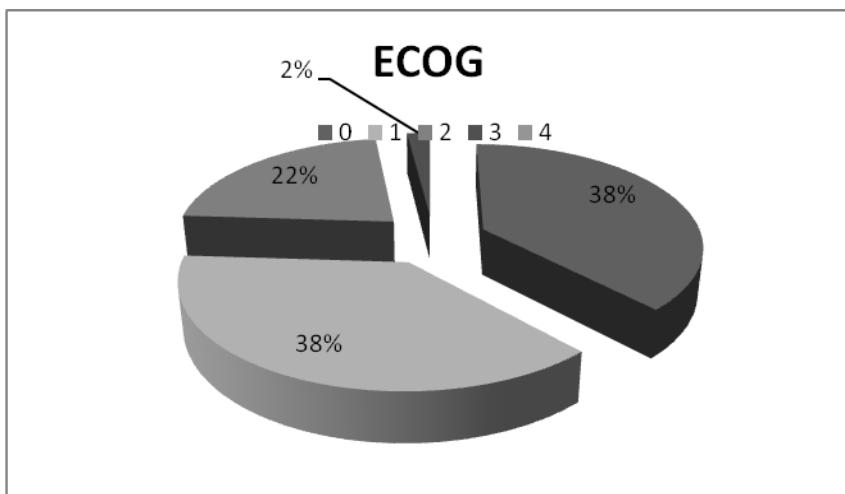


Рисунок 34 – График отражает распределение детей от 4 до 17 лет с рецидивом/процедивом НЭО в зависимости от функционального состояния (по шкале ECOG)

Шкала качества жизни для детей с заболеваниями ЦНС 0-3 лет (n=18)

У большинства пациентов (72%), госпитализированных с повторным ростом НЭО, качество жизни оценивалось как хорошее по соответствующей шкале. В 28% случаев качество жизни соответствовало удовлетворительному показателю шкалы. Среди детей до 3 лет не встречались больные с неудовлетворительным качеством жизни или в вегетативном состоянии (рисунок 35).

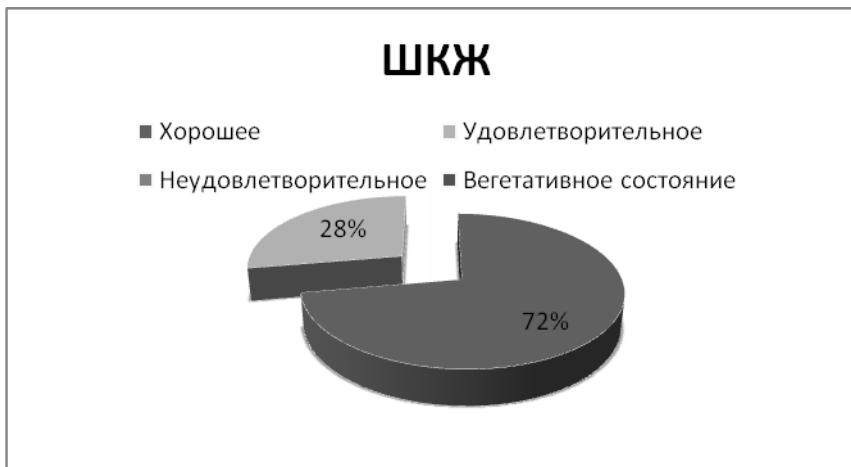


Рисунок 35 – Распределение детей младшего возраста с рецидивом/процедивом НЭО в зависимости от оценки качества жизни по шкале Орлова Ю.А. (2002)

Шкала качества жизни для детей с заболеваниями ЦНС 4-17 лет (n=50).

У большинства пациентов (50%) возрастной категории 4-17 лет, госпитализированных с рецидивом/процедивом НЭО, качество жизни оценивалось как хорошее. В 42% случаев у детей качество жизни соответствовало удовлетворительному. Перед повторным хирургическим лечением у 8% пациентов отмечалось неудовлетворительное качество жизни. Пациентов в вегетативном состоянии в данной выборке не отмечалось (рисунок 36).



Рисунок 36 – Распределение детей в группе от 4 до 17 лет с рецидивом/процедивом НЭО в зависимости от оценки качества жизни по шкале Орлова Ю.А.

3.4.2. Клиническая манифестация повторного роста нейроэпителиальной опухоли

В 85 (70,2%) эпизодах рецидив/процедив опухоли обнаружен по данным МРТ (таблица 12). По мере прогрессирования бластоматозного процесса в 67 случаях в дальнейшем у пациентов развились та или иная неврологическая симптоматика.

Таблица 12 – Манифестация повторного роста НЭО

Критерий	Кол-во наблюдений (%)
Бессимптомное начало (рецидив опухоли выявлен по МРТ)	85 (70,2)
Головная боль	15 (12,4)
Двигательные нарушения	8 (6,6)
Появление/учащение эпилептических припадков	7 (5,8)
Атаксия	3 (2,5)
Усиление интоксикационного синдрома	1 (0,8)
Зрительные нарушения	2 (1,7)
Всего больных	121 (100)

Головная боль была наиболее частой жалобой (10,7%) при клинической манифестации прогрессирования НЭО, если повторный рост не был обнаружен на доклинической стадии.

В 7 случаях манифестация рецидива/процедива НЭО была в виде эпилептического синдрома. При этом, у 5 из них эпиприступы были и при первом проявлении заболевания.

3.4.3. Клинические проявления при повторном росте нейроэпителиальной опухоли

При поступлении в клинику у пациента, как правило, уже имела место развернутая неврологическая симптоматика. Сравнительные показатели клинических проявлений у пациентов при первичной диагностике и повторном росте

представлены на рисунке 37.

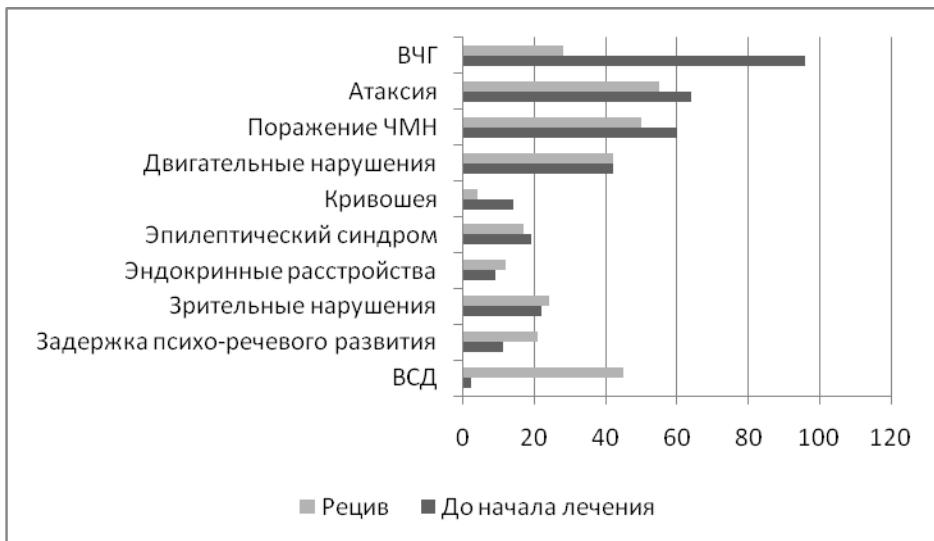


Рисунок 37 – Клинические проявления заболевания до начала лечения и при прогрессии опухоли в исследуемой группе пациентов

В неврологической картине заболевания при повторном росте НЭО преобладали очаговые признаки поражения над общемозговыми по сравнению с первичной диагностикой. 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.

Клинические проявления у пациентов с рецидивом/процедивом НЭО были более выраженными у тех, кто получил адьювантное лечение (рисунок 38). Причем в этих случаях не обязательно речь шла только о злокачественных новообразованиях.

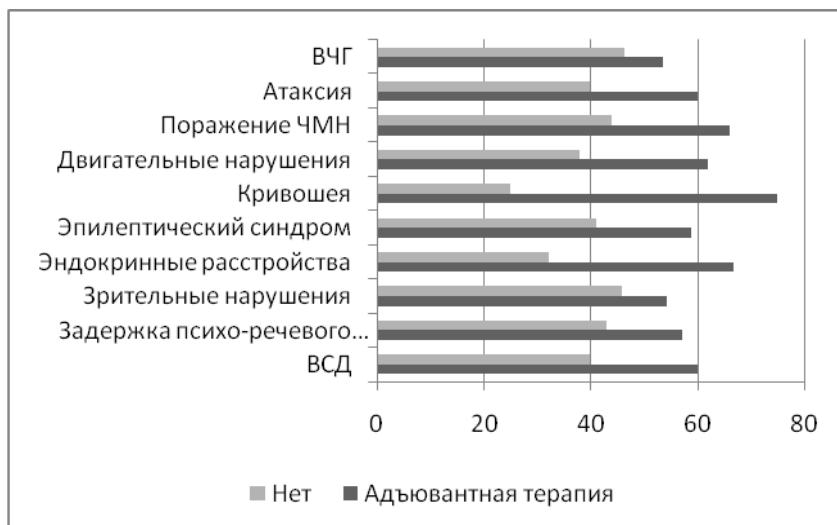


Рисунок 38 – Клинические проявления при повторном росте НЭО у пациентов, которым проводилось или не проводилось противоопухолевое лечение

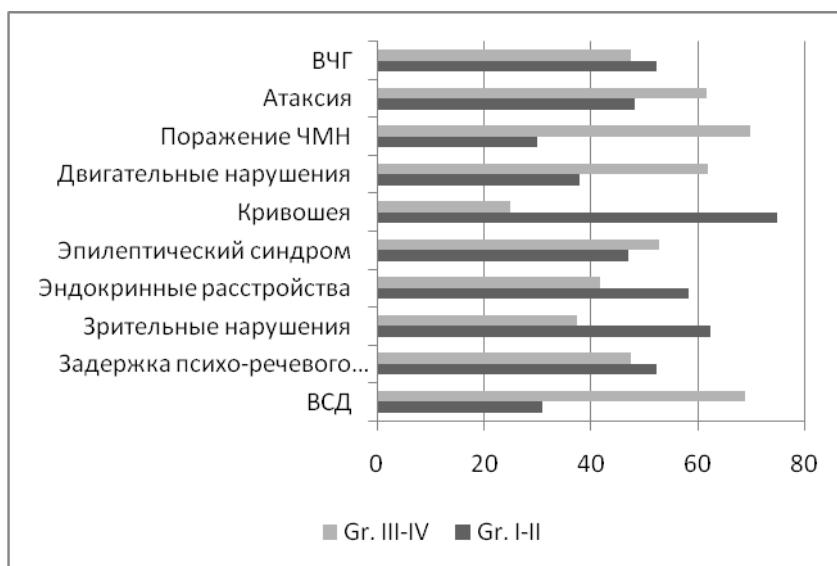


Рисунок 39 – Клинические проявления при повторном росте НЭО в зависимости от степени злокачественности опухоли

На рисунке 39 хорошо видно, что клинические проявления при рецидиве/процедиве НЭО разной степени злокачественности отличаются. Причем ряд синдромов довольно существенно преобладал в той или иной группе.

Как и ожидалось, клиническая картина заболевания при повторном росте НЭО будет существенно отличаться у пациентов в зависимости от локализации новообразования по отношению к тенториуму (рисунок 40).

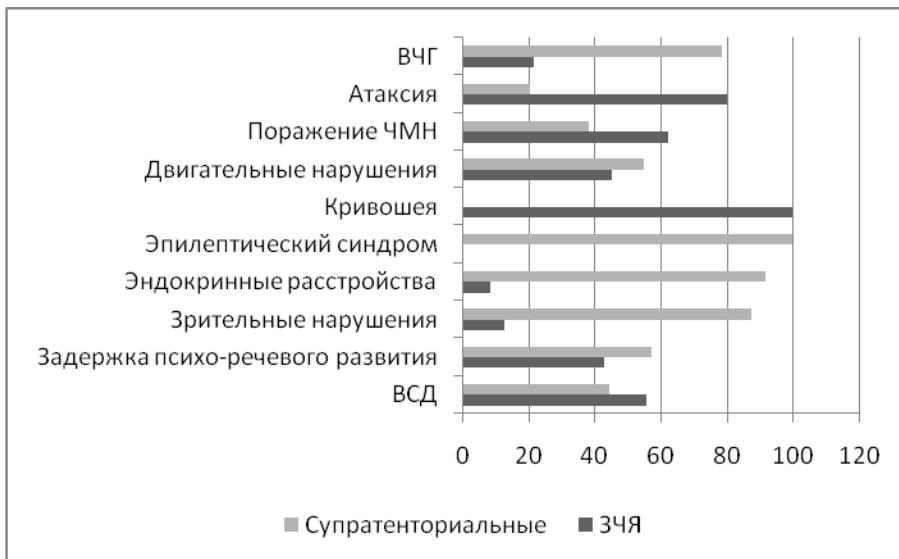


Рисунок 40 – Клинические проявления при повторном росте НЭО в зависимости от локализации опухоли

Симптомы поражения черепных нервов (62%) и атаксия (80%) преобладали среди детей с рецидивом/процедивом опухоли ЗЧЯ. Кривошеея являлась патогномоничным признаком повторного роста субтенториальных новообразований.

Эпилептический синдром отмечен только при повторном росте супратенториальных НЭО. Эндокринные (91,7%) и зрительные (87,5%) нарушения также были более характерны для пациентов с рецидивом/процедивом НЭО, расположенных выше тенториума. Обращает на себя внимание также значительный удельный вес наблюдений с внутричерепной гипертензией в группе пациентов с повторным ростом супратенториальных НЭО, что, как известно, не является характерным. Данный феномен вероятно можно объяснить преобладанием количества ЛШО среди пациентов с НЭО ЗЧЯ, что значительно снижает риск возобновления ВЧГ при рецидиве опухоли.

3.5. Нейропсихологическая оценка детей с рецидивом/процедивом нейроэпителиальной опухоли

Для детского возраста характерными были следующие закономерности проявлений: минимальная выраженность и/или атипичность нейропсихологической симптоматики (чем младше возраст, тем тенденция сильнее); отставленный эффект проявлений или картина регресса психических функций; возможность быстрого восстановления пораженной функции в сравнении со взрослыми. Однако при опухолях глубинных структур и задней черепной ямки зачастую наблюдались обратные тенденции: возможность нарастания выраженности клинико-психологической симптоматики после хирургического вмешательства, в том числе с формированием специфических когнитивно-эмоциональных синдромов, имеющих длительное негативное последствие для дальнейшего развития и довольно трудно поддающихся лечению. Некоторые из них специфичны именно для детского возраста (синдром мозжечкового мутизма).

3.6. Особенности нейровизуализационной картины прогрессии нейроэпителиальной опухоли у детей

Проведен сравнительный анализ данных интроскопии у пациентов с рецидивом и продолженным ростом в начале заболевания и при возникновении прогрессии опухоли, в том числе, при отдаленном узловом метастазировании (по типу M3).

Новообразования характеризовали по размеру, наличию кисты, степени контрастирования, наличию кровоизлияний в опухоль, наличию границы с нормальным мозговым веществом. При рецидиве опухоли оценивали также его локализацию и направление роста, по сравнению с первоначальными характеристиками.

В подавляющем большинстве случаев при повторном росте или рецидивировании опухоль не меняла свою структуру и визуальные характеристики.

В подавляющем большинстве случаев при своем повторном росте НЭО по данным МРТ накапливает контрастное вещество, но только в 1\5 случаев содержит в своей структуре кистозный компонент (таблица 13).

Таблица 13 – Некоторые МРТ характеристики рецидивирующей НЭО

	Наличие кистозного компонента (%) [*]	Контрастирование опухоли (%) [*]
ДА	0	87,5
АА	0	88,9
ГБ	14,3	100
ПА	29,6	92,4
ПМА	37,5	100
ОА	50,0	100
ДСГ	0	100
Э	13,3	100
НГО	50,0	87,5
ХК	33,3	100
МБ	6,7	100
АТРО	12,5	100
Другие ЭО	16,7	83,3
ПБ	0	100
Всего	25 (20,7)	115 (95,0)

* % для каждой гистологической группы

Интраоперационная картина рецидивирующей НЭО в ряде случаев отличалась в зависимости от объема резекции при первой операции.

3.6.1. Группа пациентов с продолженным ростом нейроэпителиальной опухоли

В эту подгруппу вошли пациенты, у которых при первой операции не было возможности удалить опухолевую ткань полностью, т.е. речь идет о частичном

или субтотальном удалении. Результаты МРТ были оценены перед первой операцией и в процессе возобновления роста опухоли после операции.

В 71,8% наблюдений опухоль изначально не содержала в своей структуре кистозный компонент. При продолженном росте опухоли в 13,5% случаев отмечается его появление (учитывались только кисты $\geq 10\%$ от общего объема опухоли) (рисунок 41).

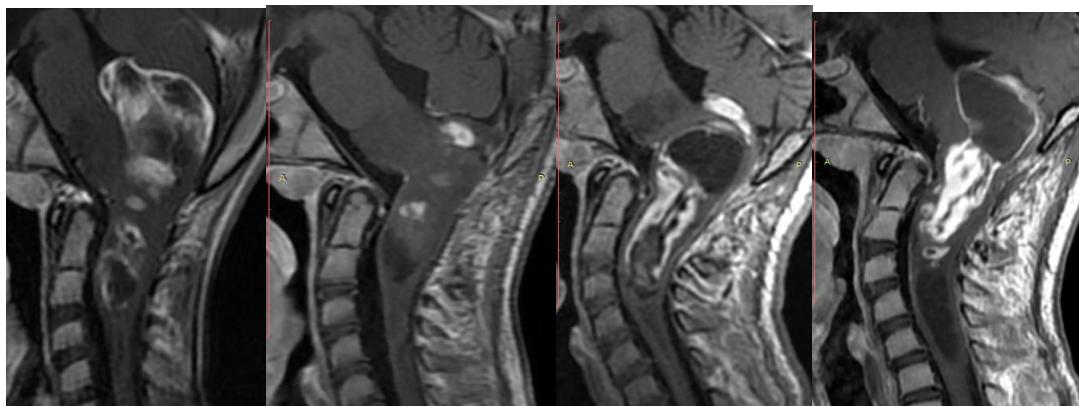


Рисунок 41 – МРТ 6-ной А., 2007 г.р. (и/б 29548-2017). Дз: ДСГ продолговатого мозга. Продолженный рост опухоли после парциальной резекции. А – МРТ до операции. Б-Г – МРТ после операции в течение двух лет. На послеоперационных изображениях отмечается изменение структуры опухоли за счет появления кистозного компонента (в верхнем полюсе опухоли)

В 28,2% случаев при первичной диагностике новообразование содержало кистозный фрагмент, но в процессе прогрессии в половине случаев кистозный компонент отсутствовал.

В данной группе в 6,8% случаев перед операцией бластоматозная ткань по данным нейровизуализации не накапливала контрастное вещество. Интересно, что при прогрессировании опухоль в 3 случаях стала контраст-позитивной (рисунок 42).

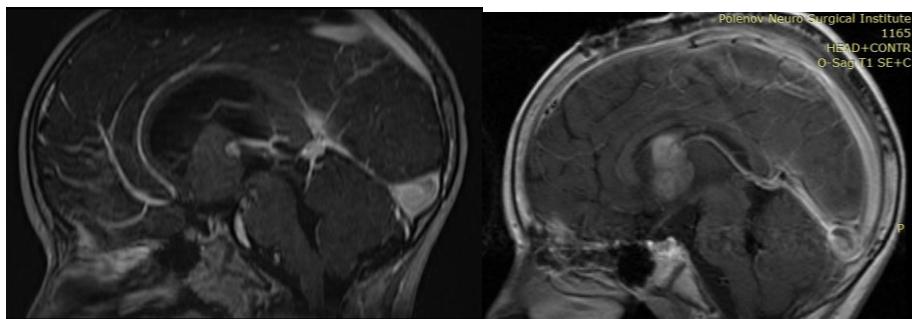


Рисунок 42 – МРТ 6-го Р., 6 лет (и/б 598-2014). Дз: диффузная астроцитома 3 желудочка. А – МРТ до лечения (опухоль не накапливает контраст); Б – МРТ при процедуре опухоли (отмечается накопление контрастного вещества)

Из 9 случаев, когда при первичной МРТ-диагностике было выявлено кровоизлияние в строму опухоли, прогрессирование процесса в двух случаях также сопровождалось кровоизлиянием. В обоих случаях речь шла о НЭО IV ст.анаплазии.

В 18,6% случаев первичный рост опухоли сопровождался смещением средней линии мозга. При прогрессии данная ситуация отмечена в 9,7% наблюдений.

У 23,5% пациентов при первичной диагностике диагностировали смещение миндаликов мозжечка ниже БЗО, а при повторном росте опухоли – только у 3,9%.

Сравнение размеров опухоли перед первой операцией и в случае прогрессии, как и ожидалось, показало существенное отличие. В первую очередь, в группе больных с прогрессией значительный удельный вес занимают больные с небольшими новообразованиями. Это не удивительно, т.к. пациентам проводится, как правило, регулярное МРТ исследование в послеоперационном периоде примерно с равными интервалами времени. Поэтому продолженный рост опухоли в большинстве случаев выявляется на ранней стадии. Однако, вместе с тем, в этой группе также отмечено 3 случая, когда новообразование достигло гигантских размеров, которых не было даже при первичной диагностике опухоли. В одном из них речь идет о стремительно растущем экстрапаренхиматозном метастазе пинеалобластомы в брюшную полость, когда метастаз достиг гигантских размеров; в другом, глиобластома таламуса с двухсторонним распространением при

прогрессировании; в третьем наблюдении родители отказались от проведения адьювантной терапии после операции, что стало причиной разрастания эмбриональной опухоли правого полушария большого мозга за короткий период времени.

3.6.2. Группа пациентов с рецидивом опухоли

В этой группе пациентов достоверному сравнительному анализу нейровизуализационных данных были доступны 16 больных. Количество больных по сравнению с предыдущей группой значительно меньше, как и ожидалось, так как частота повторного роста была существенно выше после неполного удаления опухоли.

В 68,7% наблюдений кистозного компонента до лечения не было, но в двух из них она появилась при рецидиве. В 5 случаях из 7, наоборот, повторный рост опухоли не сопровождался кистообразованием.

Контрастирование опухоли отсутствовало по данным МРТ в одном случае перед первой операцией (рисунок 43А), но при рецидиве опухоль стала активно накапливать контрастное вещество (рисунок 43Б). После первой операции пациенту не назначалась адьювантная терапия (Gr.I, тотальное удаление), но по причине постепенного увеличения объема опухоли в динамике с появлением контрастирования, он был оперирован повторно. Повторный пересмотр гистологических препаратов подтвердил наличие LGG.

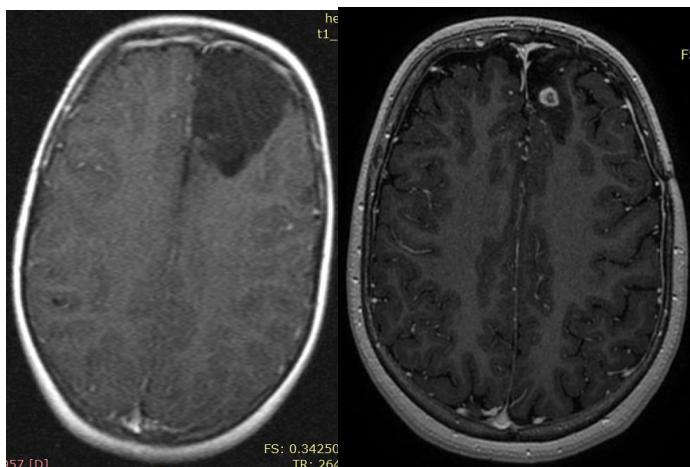


Рисунок 43 – МРТ 6-го В., 9 лет (и/б 7203-2017). Дз: Пилюцитарная астроцитома левой лобной доли. Рецидив опухоли. (Объяснение в тексте).

У пациентов, у которых новообразование накапливало контрастное вещество перед первой операцией, при появлении рецидива не меняло данное свойство.

Кровоизлияний в опухоль до операции в этой группе не было.

Смещение средней линии мозга при первичной госпитализации было выявлено у трети больных, в этом случае при рецидиве опухоли явления дислокации отмечены только в одном случае. Из 68,7% пациентов, у которых перед первой операцией смещение средней линии мозга отсутствовало, повторный рост новообразования сочетался с дислокацией срединных структур также у одного больного. Следует отметить, что данный случай относится к отдаленному метастазированию медуллобластомы мозжечка с формированием большого узла в боковом желудочке почти через 4 года после операции, который вызывал локальное смещение срединных структур мозга (рисунок 44).

Ребенок был оперирован повторно, сейчас проходит курс противорецидивной адьювантной терапии, катамнез без особенностей в течение 6 месяцев.

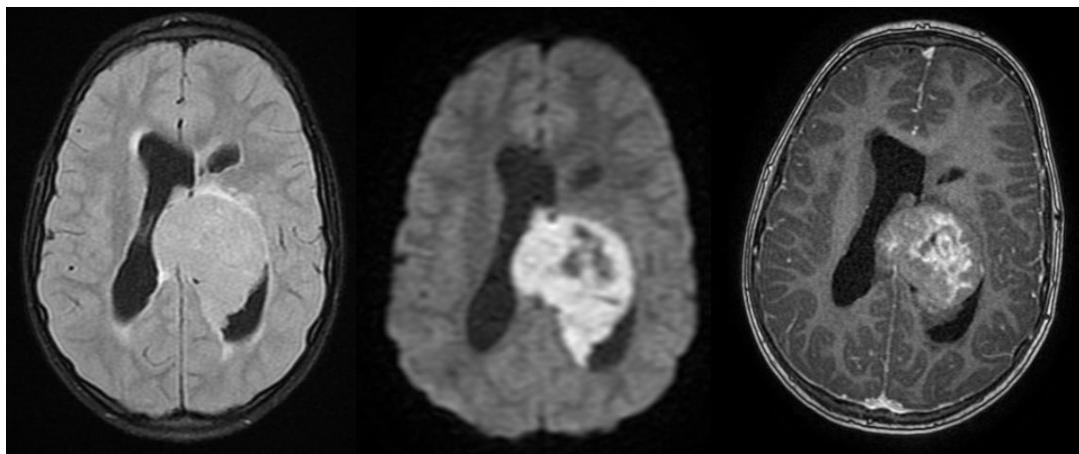


Рисунок 44 – МРТ 6-го Д., 5 лет (и/б 20865-2015) с метастазом медуллобластомы в левый боковой желудочек. А – МРТ flair; Б – DWI; В – T1 постконтрастные

У двух больных рецидив опухоли ЗЧЯ сопровождался повторным развитием смещения миндаликов мозжечка в БЗО. У тех же пациентов, у которых данная патологическая ситуация не развивалась при начале заболевания, при рецидиве новообразования также не была отмечена.

При сравнительном анализе объема НЭО перед операцией и при диагнозе рецидива ожидаемое существенное отличие (рисунок 45). Рецидив, как и прогрессия НЭО в большинстве своем выявляется на раннем этапе, в отличие от первичной диагностики церебральной опухоли.

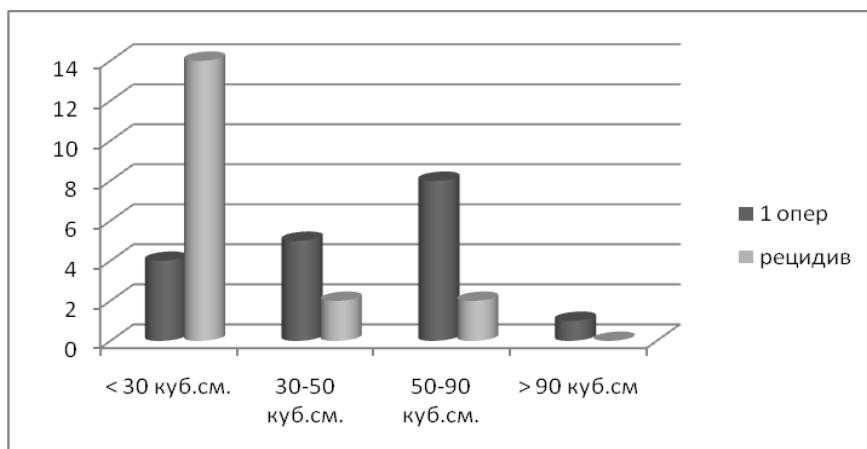


Рисунок 45 – Распределение пациентов с полным удалением НЭО в зависимости от размера опухоли перед операцией и при первом МРТ исследовании, при котором выявлен рецидив опухоли

3.6.3. Типы роста нейроэпителиальной опухоли при её рецидиве

Анализ нейровизуализационных данных у больных с повторным ростом НЭО показал, что в подавляющем большинстве случаев опухоль появляется в прежних границах, в том числе, при многократных рецидивах (рисунок 46).

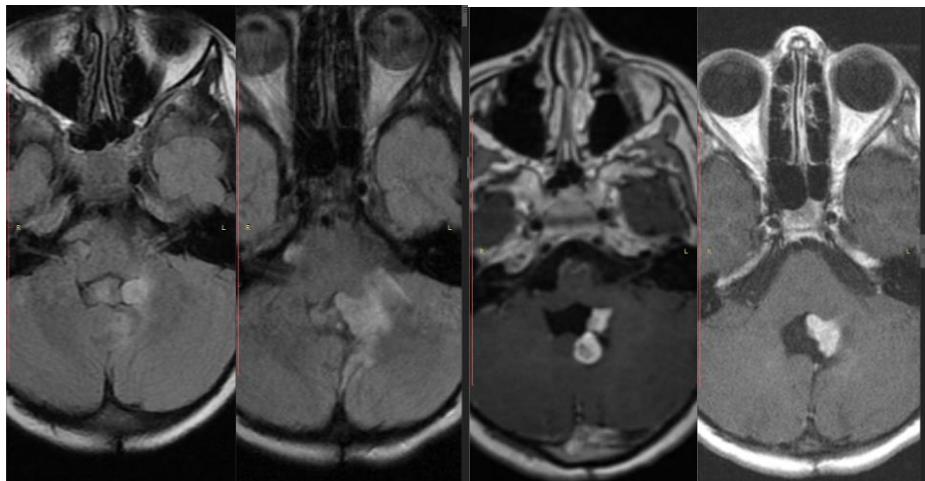


Рисунок 46 – Б-ная Т., 6 лет (и/б 18670-2015). Дз: Анапластическая эпендимома 4 желудочка. Четырежды рецидив опухоли возникал в пределах ложа удаленной при первой операции бластоматозной ткани

Было, однако, несколько наблюдений, когда рецидив опухоли, вопреки ожиданиям, возникал не в пределах своих предыдущих границ. Во всех подобных случаях новообразование действительно имело тесную связь с первичным ложем, но вектор его роста несколько менялся, и основная масса бластоматозной ткани располагалась в стороне, хотя, при этом, рядом было свободным пространство, сохранившееся после удаления первичного опухолевого узла (рисунок 47,48).

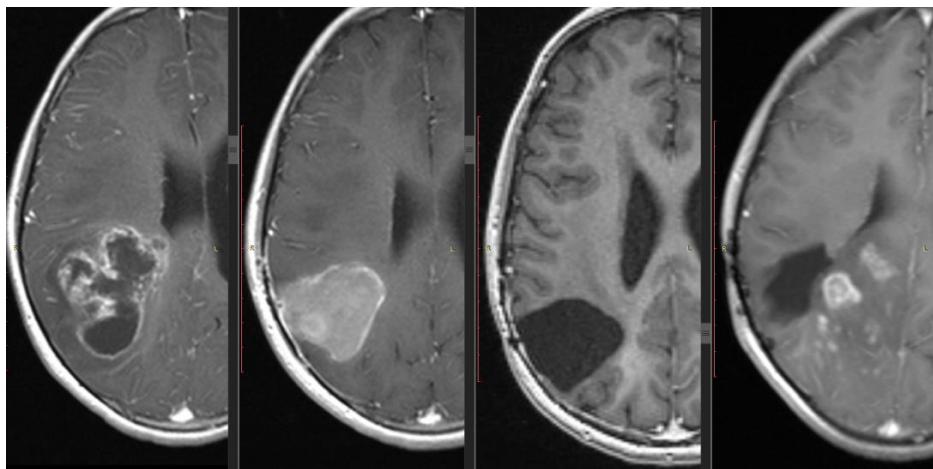


Рисунок 47 – Б-ной К., 15 лет (и/б 3017-2009). Дз: Глиобластома правой теменной, затылочной долей. Рецидив по границе ложа удаленной при первой операции опухоли, однако, с изменением направления роста

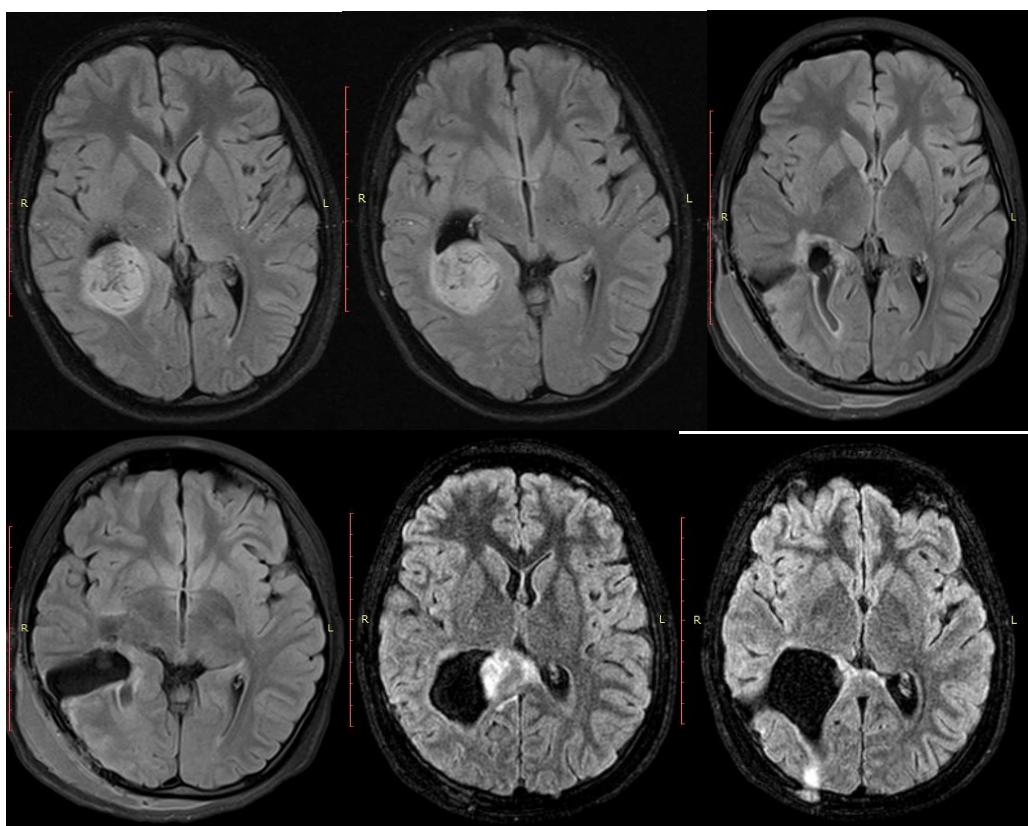


Рисунок 48 – МРТ б-ной Г., 14 лет (и/б 2479-2017). Дз: пилоцитарная астроцитома правой теменной доли и бокового желудочка. Рецидив

С точки зрения биомеханики данный тип роста опухоли противоречив, т.к. увеличение дополнительного объема в уже имеющееся свободное пространство

энергетически менее затратно. Очевидно, что особенности рецидива внутримозговой опухоли нельзя объяснять только законами биомеханики, существуют иные предпосылки, лежащие в основе формирования направления роста рецидивирующей НЭО. Например, наличие благоприятных внутри- и внеклеточных условий, подходящей сосудистой системы и стромы для роста опухоли. Вероятно, при прорастании в имеющуюся полость опухоль может иметь только ограниченную площадь (ножку) для обеспечения своей жизнедеятельности и прогрессии, а контакт по всей площади является, по всей видимости, более благоприятным для обеспечения дальнейшего роста.

3.6.4. Метастазирование по типу M2-4

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 (рисунок 49, 50).

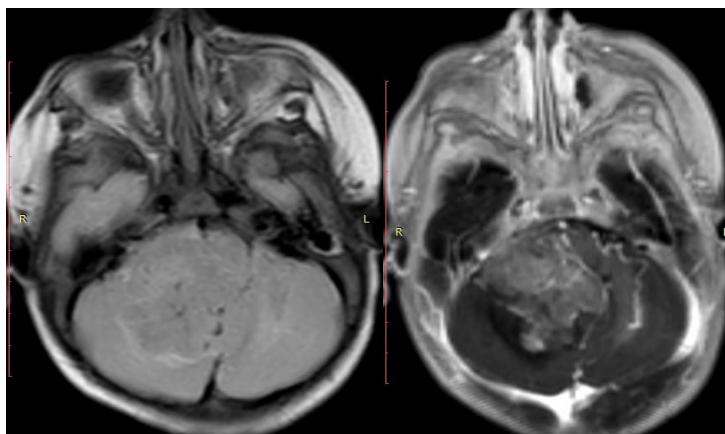


Рисунок 49 – МРТ головного мозга пациентки П., 5 мес (и/б 8071-2017), Дз: АТРО. МРТ Т1 постконтрастные и flair вид опухоли до операции

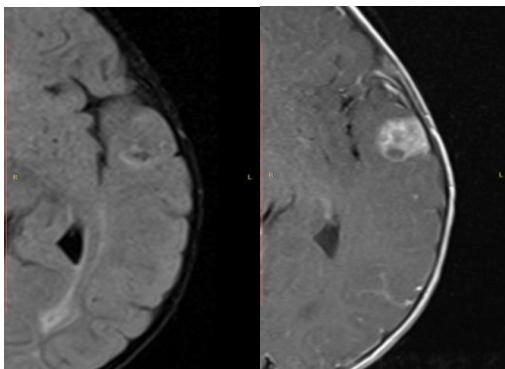


Рисунок 50 – та же больная. Метастаз в левую височную долю через 1,5 года (МРТ Т1 постконтрастные и flair вид метастаза до удаления)

В одном случае отмечено метастазирование пинеобластомы за пределы краниоспинальной системы, предположительно по шунту (рис). Нейровизуализационная характеристика и гистологический анализ соответствовали первичной опухоли (рисунок 51).

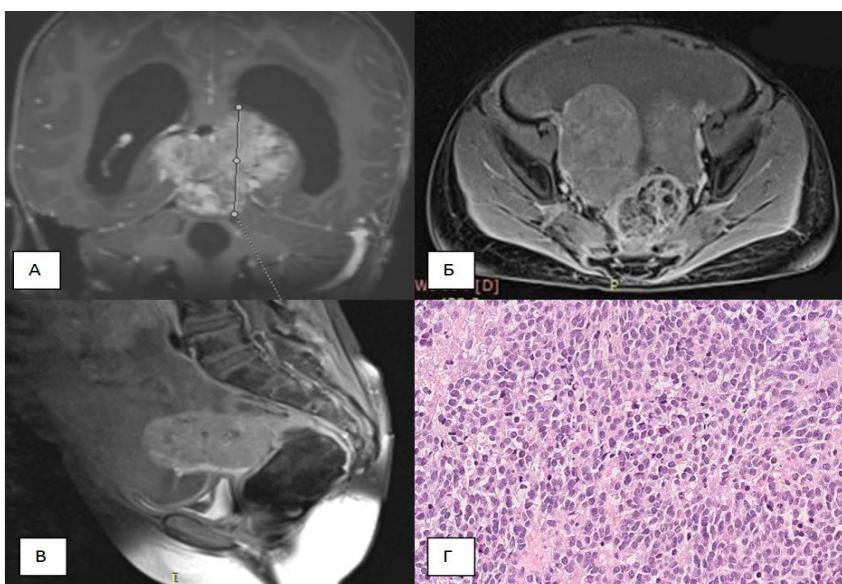


Рисунок 51 – Пациентка Н., 2 года (и/б 8667-2016). А. МРТ головного мозга с контрастным усилением: в пинеальной области определяется объемное солидное патологическое образование, неправильной округлой формы, с четкими, неровными контурами, с признаками билатерального распространения в область таламусов (больше влево). Б-В. МРТ признаки опухоли (67x50x37 мм), расположенной кзади от органов малого таза, накапливающее контраст. Г. Метастаз пинеобластомы, WHO grade IV (гистологический препарат окрашен гематоксилином и эозином)

3.6.5 Повторный рост нейроэпителиальной опухоли и гидроцефалия

Рецидив/процедив НЭО в 57 (47,1%) случаях характеризовался сопутствующей гидроцефалией разной степени выраженности.

Дополнительная хирургическая коррекция гидроцефалии потребовалась в 10 наблюдениях: в двух – до повторного удаления была имплантирована ликворошунтирующая система, в 8 – ЛШО выполнена после удаления рецидива в связи со стойкостью гидроцефально-гипертензионного синдрома.

У остальных пациентов повторное удаление опухоли позволило достичь регресса гидроцефалии, либо сохраняющаяся умеренная или незначительная водянка головного мозга не носила прогрессирующий характер и купировалась самостоятельно с течением времени на фоне консервативного лечения (рисунок 52).

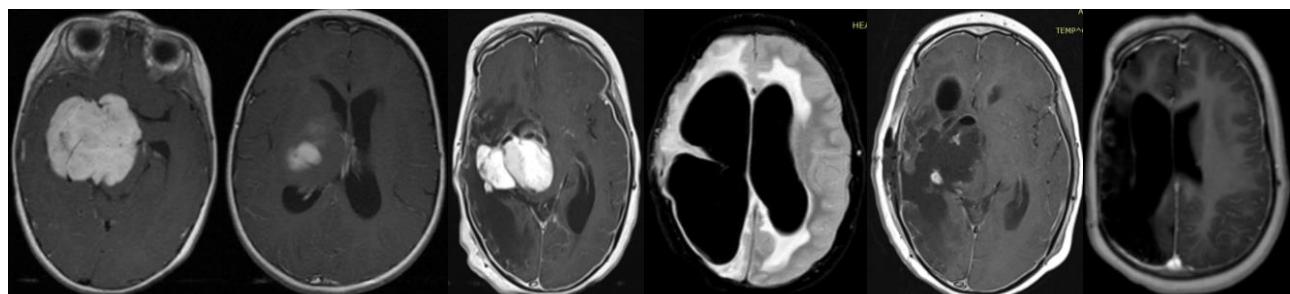


Рисунок 52 – Б-ная М., 6 лет (и/б 1710-2014). Дз: Продолженный рост десмопластической инфантильной астроцитомы. Состояние после парциального удаления опухоли и химиотерапии. А. МРТ с контрастированием до первой операции (визуализируется опухоль больших размеров, активно накапливающая контрастное вещество, расположено в проекции правого таламуса и ножки мозга); Б. МРТ с контрастированием через 4 года после операции (продолженный рост опухоли, сопровождающийся гидроцефалией); В. МРТ после повторной операции (субтотальное удаление опухоли) – уменьшение гидроцефалии.

3.6.6. Множественные нейроэпителиальные опухоли

При обследовании пациентов с подозрением на повторный рост опухоли или метастазирование следует помнить о феномене множественных опухолей.

Мы наблюдали три случая множественных нейроэпителиальных опухолей в нашей группе пациентов. В одном случае речь шла о бидермально метахронном процессе (вероятно, радиоиндуцированной опухоли), в двух других – мультицентрическом синхронном типе опухолевых изменений.

Ниже приводится описание одно из этих клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение 1

Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль (АТРО) и ганглиоглиома.

Пациентка 4 мес. (и/б 8071-2017). На МРТ головного мозга определяется опухоль ЗЧЯ, а также объемное образование pineальной области, которое было интерпретировано как очаг отсева (рисунок 53).

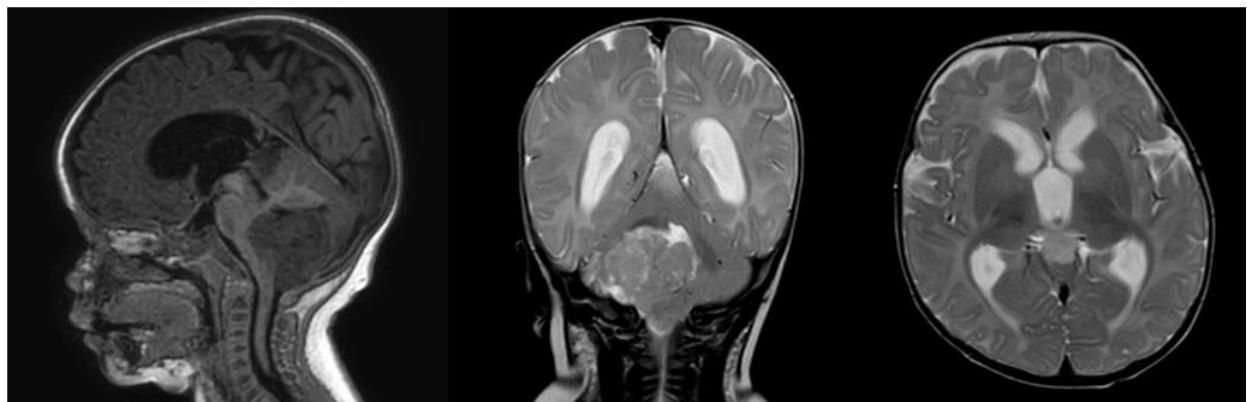


Рисунок 53 – На дооперационных МРТ отмечается в проекции правого полушария мозжечка с распространением в стволовые структуры новообразование с четкими неровными контурами, тривентрикулярная гидроцефалия. Также выявлено образование pineальной области.

Выполнено субтотальное удаление основного узла. Гистологическая картина и результаты ИГХ соответствовали АТРО (ИПА 40%) (рисунок 54).

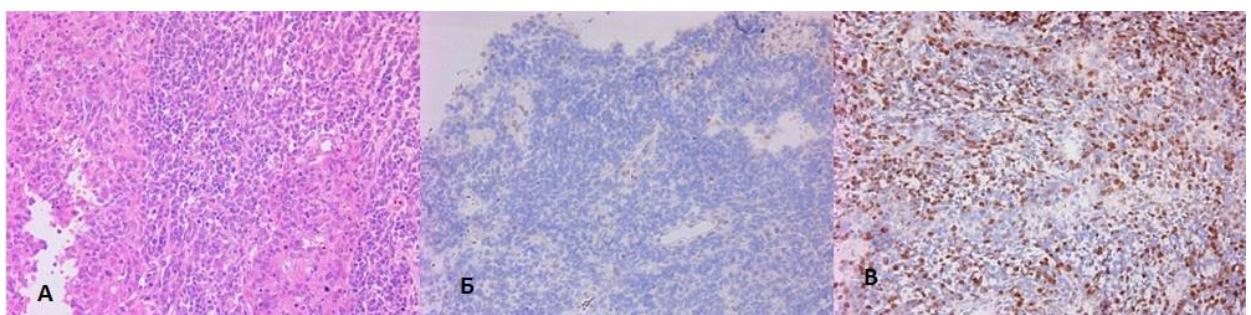


Рисунок 54 – Микроскопическая картина атипической тератоидной/рабдоидной опухоли. А. Плотноклеточная, мелкоклеточная опухоль представлена атипичными клетками с периферически расположенным ядром и отчетливой, эозинофильной цитоплазмой, с большим количеством атипичных митозов; окраска гематоксилином и эозином, x200. Б. Потеря экспрессии INI1 (SMARCB1). Антиген экспрессируется только на эндотелии сосудов (коричневая экспрессия); x 200. В. Экспрессия Ki-67 (коричневое окрашивание ядер) в 40% клеток опухоли; x200

Следующим этапом лечения ребенку проводилась химиотерапия на основе рекомендации MUV ATR. Спустя 11 месяцев при контрольном МР-исследовании отмечается увеличение размеров резидуального образования пинеальной области, которое было расценено как метастаз АТРО. С целью гистологической верификации выполнено хирургическое удаление образования пинеальной области. Гистологический анализ выявил ганглиоглиому, grade I (рисунок 55).

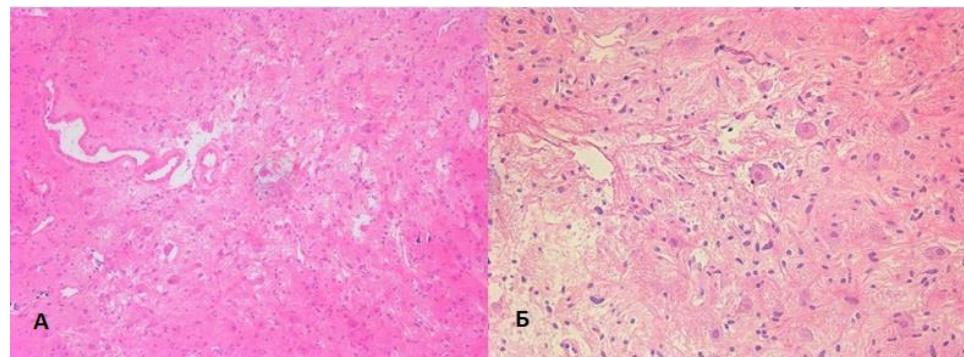


Рисунок 55 - Микроскопическая картина ганглиоглиомы. Опухоль представлена глиальным компонентом, напоминающим пилоцитарную астроцитому, и опухолевыми ганглиоцитами (указаны стрелками), содержит кисты; окраска гематоксилином и эозином; А: x100, Б: x200

3.6.7. Дифференциальная диагностика рецидива нейроэпителиальной опухоли

В большинстве случаев постлучевые изменения удается дифференцировать с продолженным ростом опухоли по совокупности данных (характерные МР проявления, срок проведения радиотерапии и др.). В нашей серии наблюдений мы отметили трудности дифференциальной диагностики данного патологического состояния лишь в двух случаях.

Еще одно редкое наблюдение, с которым мы столкнулись и приняли за рецидив опухоли – гранулема инородного тела. При дифференциальной диагностике с неопухолевыми изменениями следует учитывать и такое редкое явление.

Клиническое наблюдение 2

У пациентки Г., 4 лет (и/б 1905-2013), после удаления пилоцитарной астроцитомы правого таламуса в послеоперационном периоде был заподозрен продолженный рост опухоли (рисунок 56). По совокупности данных МРТ и протокола операции объем удаления бластоматозной ткани был расценен как субтотальный, поэтому возникновение в раннем послеоперационном периоде

повторного роста пилоцитарной астроцитомы было неожиданным. Пересмотр гистологического материала подтвердил первоначальный диагноз. Учитывая доброкачественный характер опухоли, малый срок после операции и удовлетворительное состояния ребенка, было решено принять выжидательную тактику. При повторной МРТ через 6 мес. образование незначительно уменьшилось в размере, однако по-прежнему интенсивно накапливало контрастное вещество (рисунок 57). После консультации с онкологом было решено провести повторную операцию с целью радикального удаления патологического образования и повторного его гистологического исследования. Во время операции макроскопически была заподозрена гранулема, что в дальнейшем подтвердилось при микроскопическом анализе удаленной патологической ткани. По периферии гранулемы была также выявлена опухолевая ткань в незначительном объеме, которая по результатам ИГХ была идентична первоначальной.

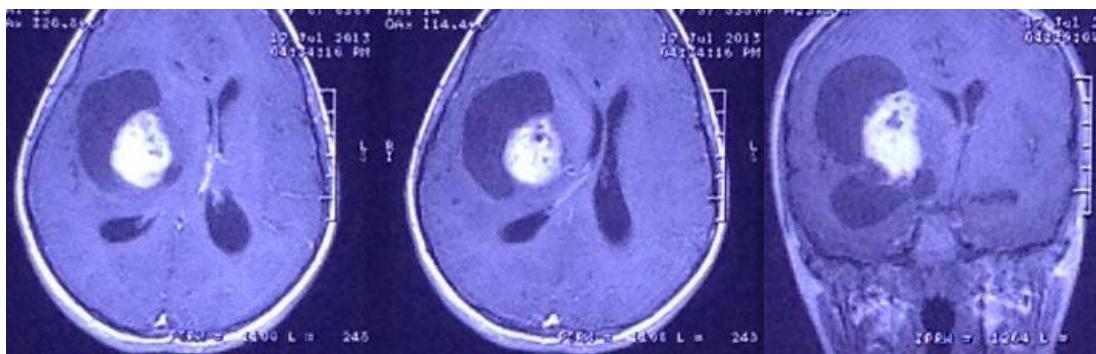


Рисунок 56 – МРТ Т1 постконтрастное изображение. Определяется объемное кистозно-солидное образование объемом $32,5 \text{ см}^3$ (солидный фрагмент), расположенное в правом таламусе, вызывающее смещение срединной линии мозга на 16 мм.

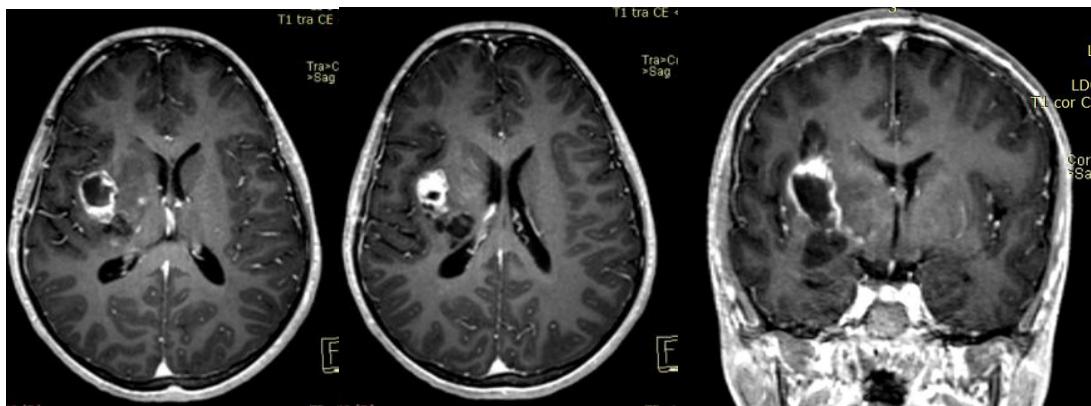


Рисунок 57 – МРТ через 6 мес. после операции. Сохраняется, хотя несколько меньших размеров зона очагового накопления контраста прежней интенсивности

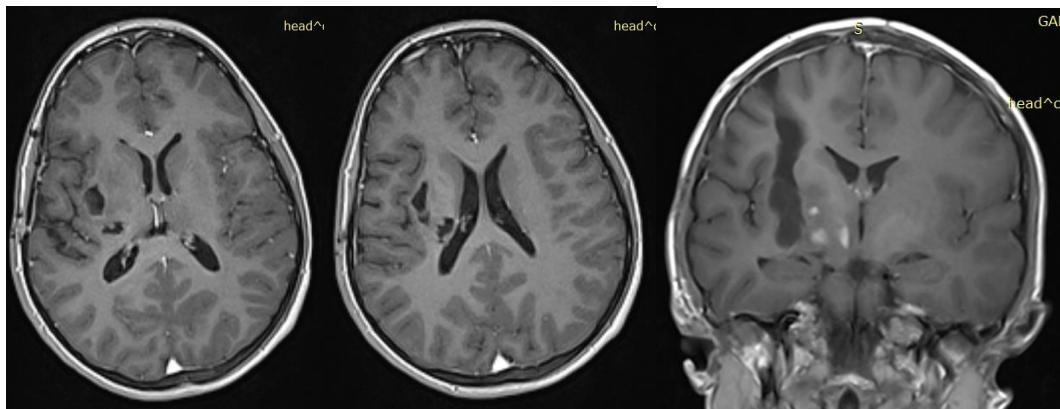


Рисунок 58 – МРТ через год после первой операции. Признаков рецидива не выявлено

Источником гранулематозного воспаления был пенообразный гемостатик на основе желатина в сочетании с тромбином, который вводился в ложе удаленной опухоли в конце операции ввиду диффузного кровотечения из краев мозговой раны.

Длительность катамнеза составляет 6 лет (рисунок 58). Тотальное удаление опухоли позволило избежать в послеоперационном периоде проведение адъювантной терапии. Состояние ребенка удовлетворительное. В неврологическом статусе сохраняется легкий парез в левой руке.

3.7. Результаты интраоперационной флуоресцентной диагностики с использованием 5-АЛК

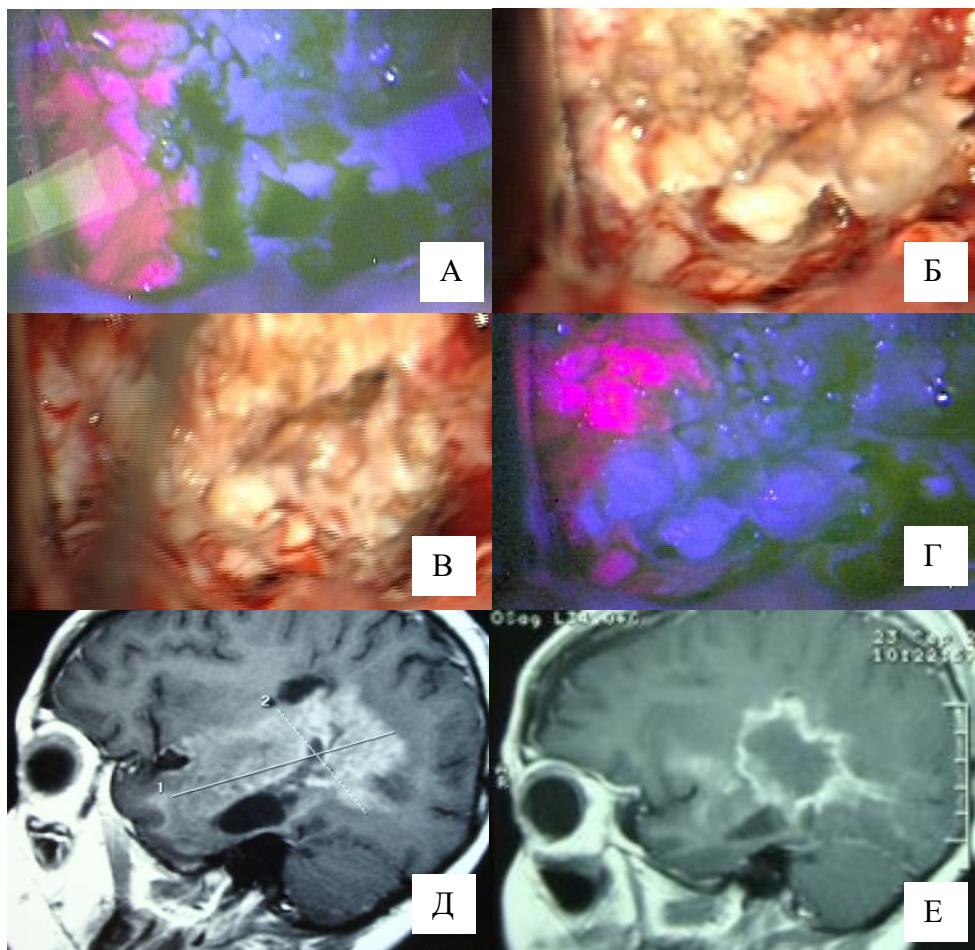


Рисунок 59 – Б-ная К., 5 лет (и/б 18999-2015). Интраоперационное фото (этапы удаления глиобластомы левой височной доли) (А-Г), МРТ до и после операции (Д-Е). В белом свете границы (Б,В) бластоматозной ткани практически не различимы, однако, в режиме флуоресценции глиобластома светится ярким красным цветом (А,Г)

С целью улучшения визуализации бластоматозной ткани при её рецидиве в 13 наблюдениях была использована методика флуоресценции с 5-АЛК. У двух детей ФД использована дважды.

Флуоресценция не отмечена у 4 (66,7%) больных с доброкачественными глиомами, при злокачественных НЭО чувствительность метода составила 100% ($p=0,05$) (рисунок 59, таблица 14).

Таблица 14 – 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

Резюме

Сравнительный анализ интроскопических характеристик НЭО у детей до и после повторного роста не показал какого-либо значимого отличия в структуре опухоли при его рецидиве или продолженном росте.

Отмечалась некоторая тенденция к кистообразованию при повторном росте. Вероятно, этому способствует изменение структуры бластоматозной ткани при первичных хирургических манипуляциях, рубцово-спаечный процесс, а также кисты могут являться следствием химиолучевой терапии. Однако, данная особенность характерна также и для рецидивов, где появление кист выявлено почти в 15% случаев и в этом случае сложно объяснить этот феномен вышеуказанными причинами. Прогрессирование или рецидив опухоли в редких случаях характеризовалось усилением или появлением контрастирования бластоматозной ткани, чего не было при первичной МРТ диагностике. В таких случаях не исключается технический артефакт, однако, оказалось, что усиление или появление контрастирования было в большинстве случаев связано с другими признаками малигнизации новообразования (повышение ИПА, степени анаплазии, развитие вторичной глиобластомы).

В некоторых случаях повторный рост опухоли, как после тотального, так и не полного её удаления, сопровождался исчезновением четких границ с нормальным мозговым веществом. Данная особенность ожидаема и была описана

ранее. Авторы связывают это с изменением характера повторного роста опухоли под воздействием лучевой терапии, развития спаечного процесса. Здесь следует, однако, разделять истинное отсутствие границ с мозговым веществом (на микроскопическом уровне) и формирование грубых рубцово-спаечных изменений в местах предыдущих хирургических манипуляций, которое затрудняет отделение бластоматозной ткани при её удалении.

Выявлены редкие наблюдения, когда рецидив или продолженный рост НЭО распространялся за пределы первичной локализации (например, вдоль мозгового тела), однако, во всех случаях всегда был связан с границами первичного бластоматозного узла.

3.8. Оценка гистобиологической природы рецидивирующих нейроэпителиальных опухолей

3.8.1. Особенности патоморфологической картины при рецидиве нейроэпителиальной опухоли

Специфических морфологических признаков рецидива опухоли не обнаруживается при сравнении с морфологической картиной первичной опухоли.

Медулобластома

Морфологическая картина типичная для данного гистологического типа бластоматозной ткани (рисунок 60 А) - представленная разрастанием фиброзных прослоек и солидными полями атипичных округлых клеток с плохо различимой цитоплазмой. Местами двухкомпонентные узлы, розетки Хомера-Райта, много крупных клеток "канибалов", клетки с пузырьковидным ядром и выделяющимся ядрышком, отмечаются гигантские многоядерные клетки с ядрами лунообразной формы. Выраженный атипизм клеток. При ИГХИ опухоль экспрессирует CD56, в

гораздо меньшей степени GFAP, Ki-67 – 50%. Опухоль не экспрессирует EMA, pCK, desmin, p53. Экспрессия CD99 и FLI1 в цитоплазме.

При рецидиве морфологическая картина идентична первичной опухоли (рисунок 60 Б).

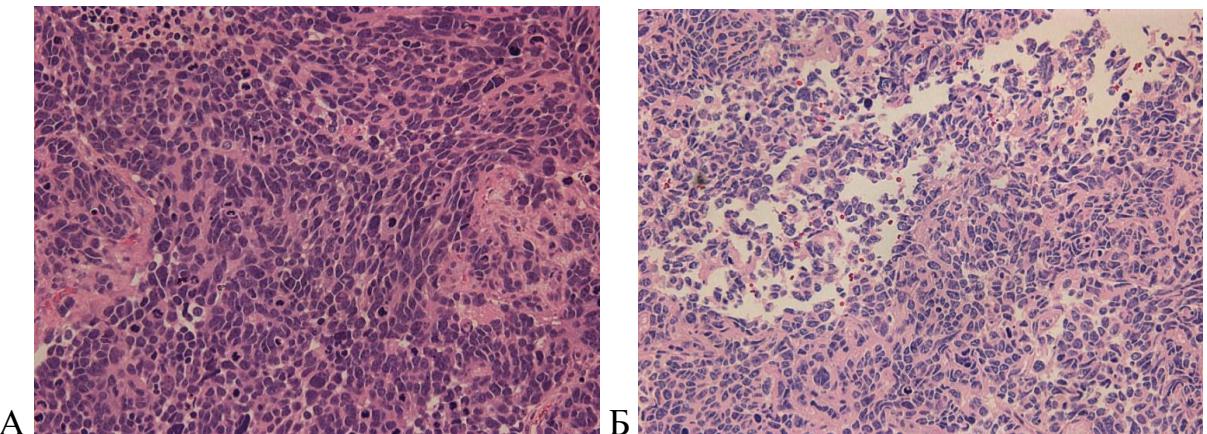


Рисунок 60 – Анапластическая медуллобластома, Grade IV. А. Круглоклеточная, голубоклеточная, плотноклеточная опухоль с резко выраженным полиморфизмом и атипией крупных клеток, обилием митозов и «обернутыми» клетками – «каннибалами». Б. Рецидив медуллобластомы. Круглоклеточная, крупноклеточная, голубоклеточная, плотноклеточная опухоль с резко выраженным полиморфизмом и атипией крупных клеток, обилием митозов. Гематоксилин-эозин, х200

Анапластическая эпендимома

Картина типичная для данного типа опухоли (рисунок 61). Поля некрозов и пролиферирующих сосудов, кисты, кальцинаты. ИГХИ: GFAP+, S100+, Vim+; EMA+, panCK+ точечное окрашивание на мембранах опухолевых клеток (панCK очаговая экспрессия на небольшом количестве клеток). В узелках-гнездах с гиперклеточностью Ki-67 до 90%. Ядерная экспрессия Н3 27КМ.

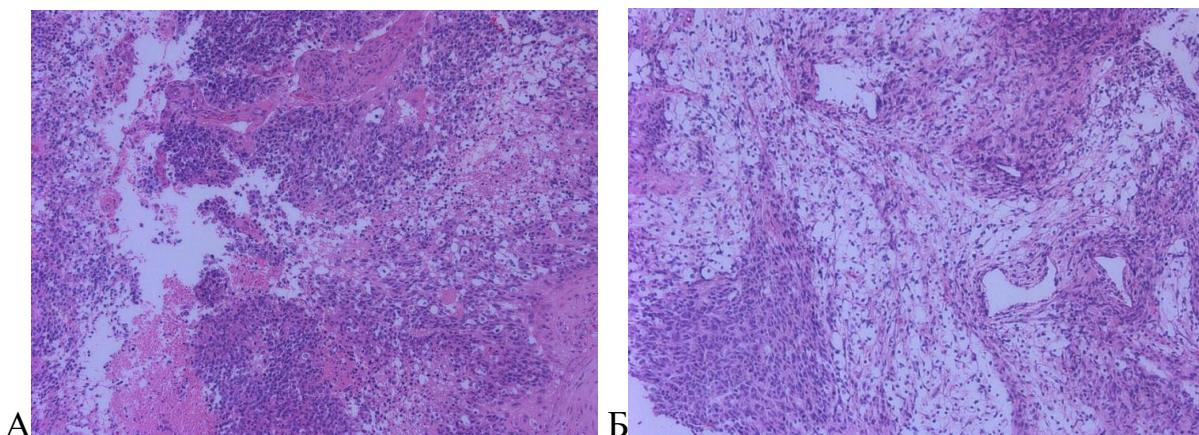


Рисунок 61 – Анапластическая эпендимома, Grade III. А. Опухоль формирует истинные эпендимимальные и периваскулярные псевдорозетки, гнезда клеток, имеет поля некрозов и пролиферирующих сосудов. Б. Рецидив анапластической эпендимомы. Опухоль представлена рыхлым компонентом с кистами и плотным, с формированием розеток. Гематоксилин-эозин; х10

В случае, когда рецидив опухоли сопровождается ее гистологической прогрессией, отмечаются типичные для малигнизации патоморфологические изменения: ядерный полиморфизм, наличие некрозов, обширный неоангиогенез, повышение митотической активности (рисунок 62 А,Б).

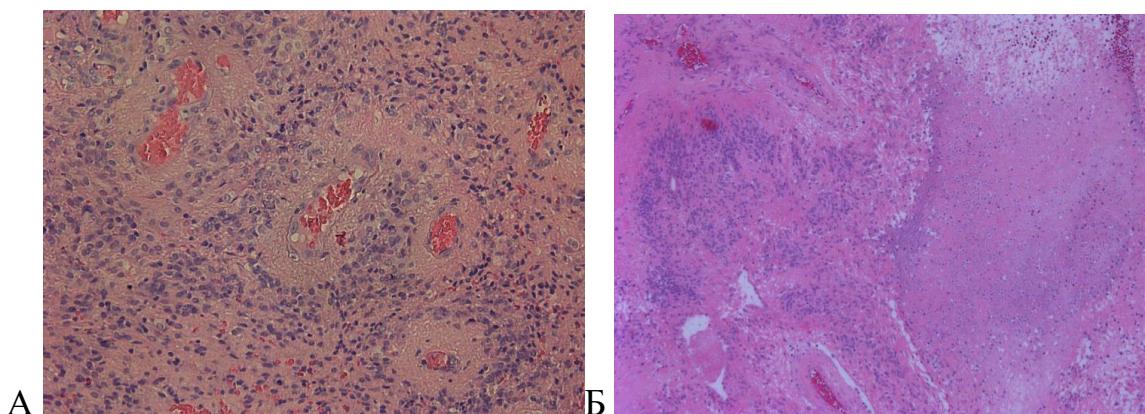


Рисунок 62 – А. Клеточная эпендимома, Grade II. Опухоль представлена псевдорозетками из мономорфных клеток, формирующимися вокруг сосудов. Гематоксилин-эозин; х200. Б. Анапластическая эпендимома, Grade III. Опухоль представлена ядерным полиморфизмом, наличием периваскулярных атипичных псевдорозеток, обилием сосудов и обширными некрозами (справа), повышенной митотической активностью. Гематоксилин-эозин; х100

При сравнении первичной опухоли (рисунок 63,64) и ее метастаза (рисунок 65,66) отмечаются некоторые неспецифические различия в морфологической картине.

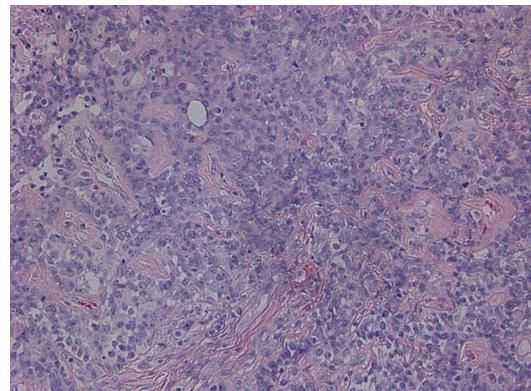


Рисунок 63 – Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль, Grade IV. Обилие сосудов с периваскулярной ориентацией опухолевых клеток. Гематоксилин-эозин; x200

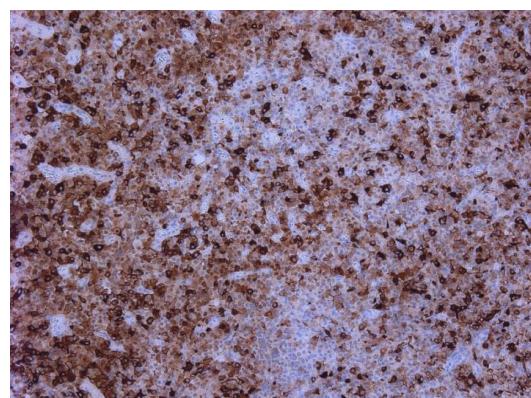


Рисунок 64 – Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль, Grade IV. Экспрессия ЕМА в клетках опухоли; x200

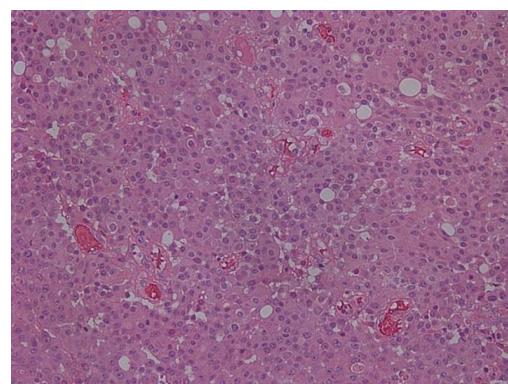


Рисунок 65 – Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль, Grade IV. Отмечается более однородная гистологическая архитектоника патологической ткани по сравнению с первичной опухолью. Гематоксилин-эозин; x200

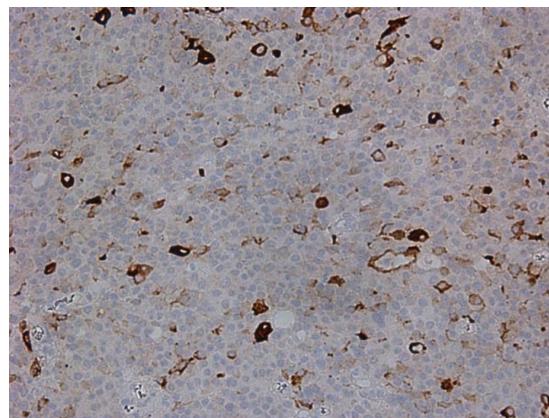


Рисунок 66 – Атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль, Grade IV. Экспрессия EMA в клетках опухоли отмечается гораздо реже по сравнению с операционным материалом; x200

3.8.2. Результаты иммуногистохимического обследования пациентов с рецидивом/процедивом нейроэпителиальной опухоли

Для изучения пролиферативной активности новообразования определяли уровень ki-67. Учитывая большую амплитуду значений данного показателя, все пациенты были разделены на две группы: с низкой ($ki-67<4\%$) и высокой ($ki-67>4\%$) пролиферативной активностью опухоли.

На рисунке 67 представлено распределение пациентов с повторным ростом НЭО в зависимости от значения ИПА ($ki-67$) и степени анаплазии новообразования.

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).

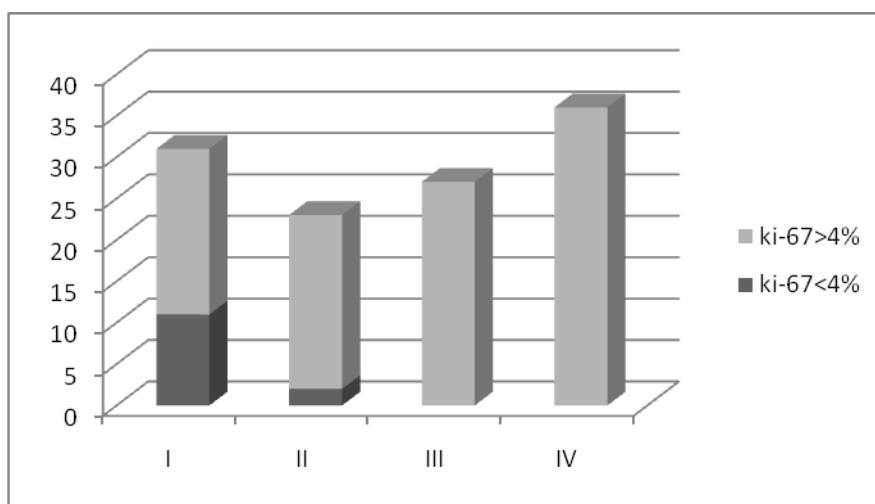


Рисунок 67 – Распределение пациентов с рецидивом/процедивом опухоли по ИПА (ki-67) при различной степени анаплазии (Gr.I-IV)

3.8.3. Молекулярно-генетические особенности при повторном росте нейроэпителиальной опухоли

Проведено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР с целью идентификации мутаций IDH1/2 в опухолевых образцах 32 пациентов с различными гистологическими вариантами НЭО. В последствии у 23 из них наблюдался рецидив/процедив новообразования (таблица 15).

Таблица 15 – Распределение подгруппы пациентов с НЭО в зависимости от мутации IDH и повторного роста

Гистологический тип НЭО	IDH-wildtype		IDH-mutant	
	Повторный рост опухоли	Нет рецидива	Повторный рост опухоли	Нет рецидива
Пилюцитарная астроцитома	8	4	1	-
Диффузная астроцитома	1	-	2	-
Анапластическая астроцитома	-	-	4	3
Глиобластома	5	3	1	
Всего	14	7	9	2

3.8.4. Малигнизация нейроэпителиальной опухоли при повторном росте

Увеличение степени анаплазии (малигнизация) НЭО при её повторном росте наблюдалось в нашей группе у 6 пациентов (таблица 16).

Таблица 16 – Список пациентов с малигнизацией НЭО при повторном росте

№	Пол	Возраст (лет)	Локализация опухоли	Первичный гистологический диагноз, ст.анапл.	Гистологический диагноз при рецидиве, ст.анапл.	Безрецидивный период (мес)
1	жен	6	ЗЧЯ	Эпендимома, II	Эпендимома, III	24
2	жен	10	ЗЧЯ	Астроцитома, II	Астроцитома, III	6
3	жен	6	ЗЧЯ	Эпендимома, II	Эпендимома, III	8
4	жен	15	Супратент.	Астроцитома, II	Астроцитома, IV	14
5	муж	2	ЗЧЯ	Астроцитома, II	Астроцитома, III	6
6	муж	4	Таламопедункулярная	Астроцитома I	Астроцитома IV	24

В большинстве случаев (2\3) данный феномен отмечен у пациентов женского пола и при субтенториальной локализации опухоли (83%).

В двух случаях речь шла об озлокачествлении астроцитом до степени глиобластомы, причем в одном из них первоначально была диагностирована пилоцитарная астроцитома. Во всех наблюдениях гистологический анализ проводился минимум в двух независимых лабораториях.

Ниже представлено описание одного из подобных наблюдений.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка У., 15 лет (и/б 23807-2017). Диагноз: вторичная глиобластома таламуса.

Анамнез заболевания: за полгода до первого МРТ обследования появились жалобы на головную боль. По данным МРТ выявлено объемное образование 3 желудочка, окклюзионная гидроцефалия (рисунок 68). Особенностью наблюдения является отягощенная наследственность: у родной тети пациентки была подтверждена глиобластома головного мозга.



Рисунок 68 – МРТ больной У. до операции (описание в тексте)

Выполнено частичное микрохирургическое удаление опухоли транскортимальным трансвентрикулярным доступом. Гистологическое заключение - диффузная астроцитома Gr II, Ki-67 до 3% (рисунок 69).

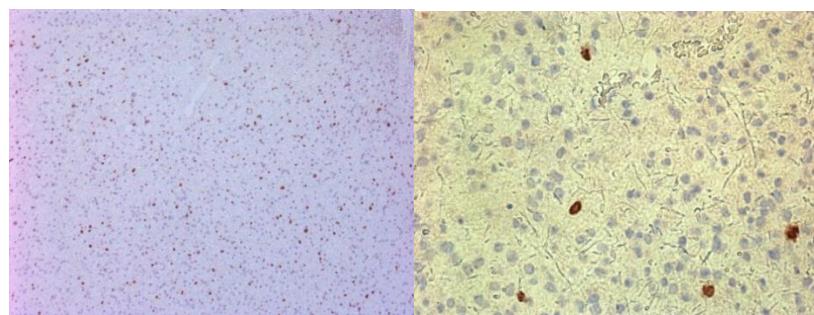


Рисунок 69 – Диффузная астроцитома, Grade II. Опухоль представлена редко расположенными клетками с мономорфными ядрами. Митозы, пролиферация сосудов, некрозы отсутствуют. А. Экспрессия p53 на подавляющем большинстве ядер опухолевых клеток (коричневое окрашивание); x 100. Б. Экспрессия Ki-67 на единичных ядрах (коричневое окрашивание); x 200

В послеоперационном периоде перенесла 3 операции по поводу гидроцефалии (имплантация бивентрикулярного шунта, ревизии) (рисунок 70).

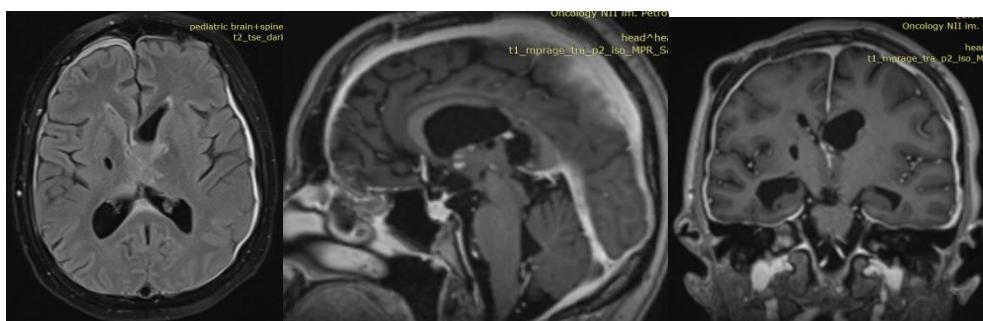


Рисунок 70 – МРТ больной У. после операции. Стабильное состояние бластоматозного процесса

Получала заместительную гормонотерапию (кортеф, L-тироксин). Через 3 месяца после операции проходила курс лучевой терапии (СОД 36Гр), которое было прервано в связи с развитием судорожного синдрома, имевшего статусное течение. После стабилизации состояния в связи с признаками продолженного роста опухоли (рисунок 71) пациентка получила 12 сеансов стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования на линейном ускорителе, РОД - 3,0 ГР, СОД - 39 Гр.

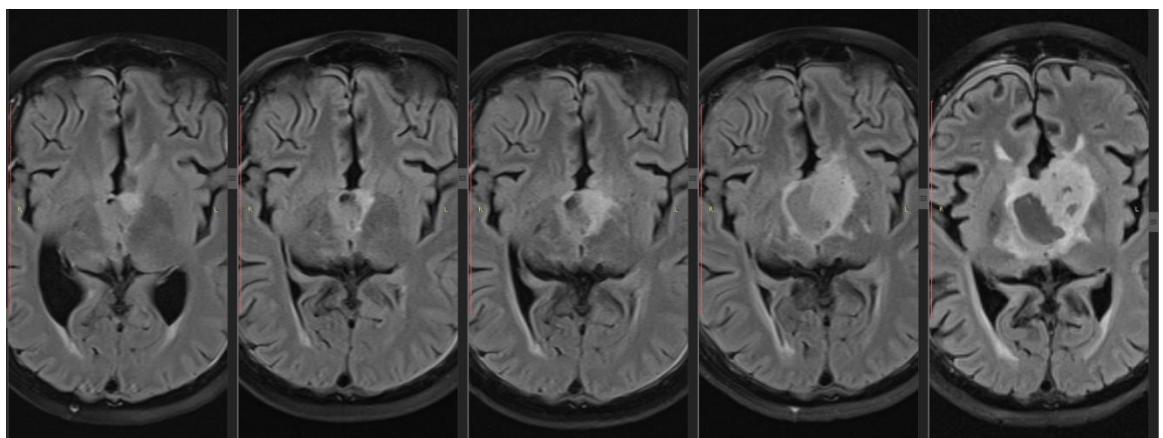


Рисунок 71 – МРТ (flair) больной У. в динамике в течение года после лучевой терапии. Отмечается постепенное увеличение размера солидного фрагмента опухоли

Учитывая постепенное ухудшение состояния (ребенок стал гиподинамичен, отмечалось снижение уровня сознания до глубокого оглушения) в сочетании с отрицательной динамикой МРТ картины (рисунок 72) больной оперирован повторно.

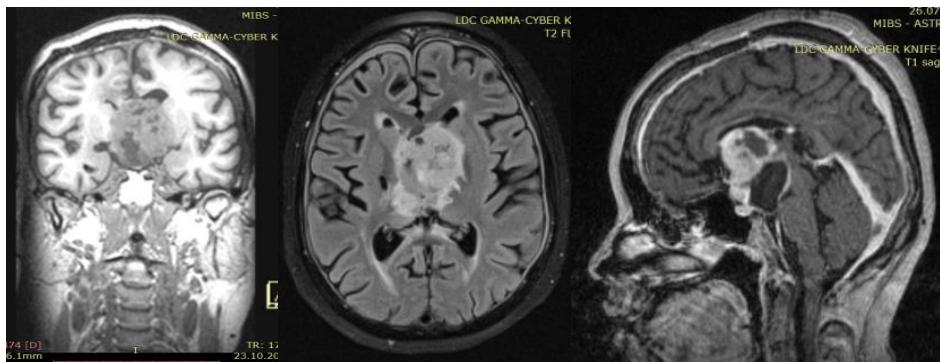


Рисунок 72 – МРТ больной У. перед повторной операцией – продолженный рост опухоли.

Патоморфологическое и ИГХ заключение: полиморфноклеточная опухоль с десмоплазией, обилием гигантских многоядерных клеток, гиалинизированных сосудов, некрозами, ангиоматозом, с единичными клубочковыми сосудистыми пролифератами (рисунок 73). Клетки опухоли строго экспрессируют GFAP, S100, большинство - Olig2 и p53, единичные - Syn+ и EMA+, не экспрессируют ChrA, Ki-67 – 27% (рисунки 74,75). Вторичная глиобластома, Grade IV. Мутации в генах IDH1 и IDH2 не обнаружены.

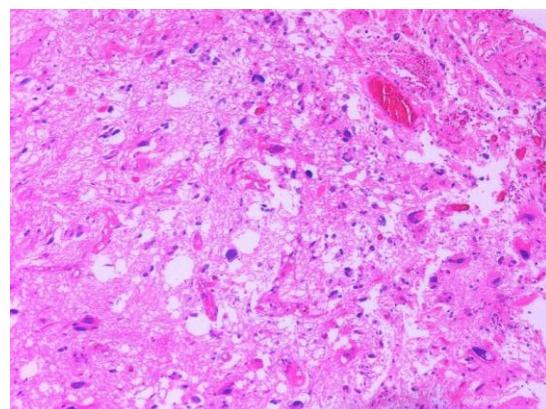


Рисунок 73 – Полиморфноклеточная опухоль с десмоплазией, обилием гигантских многоядерных клеток; окраска гематоксилином и эозином, x200

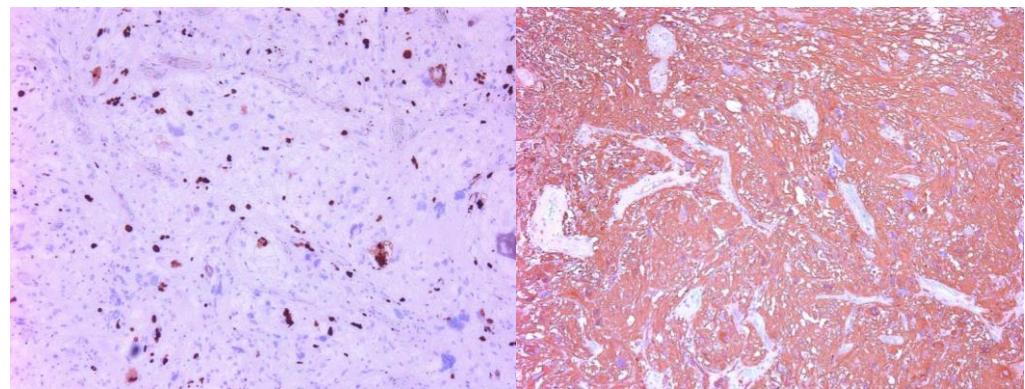


Рисунок 74 – ИГХ. А. Экспрессия Ki-67 на многих ядрах атипичных клеток (коричневое окрашивание); х200; Б. Экспрессия GFAP на всех клетках опухоли (коричневое окрашивание); х200

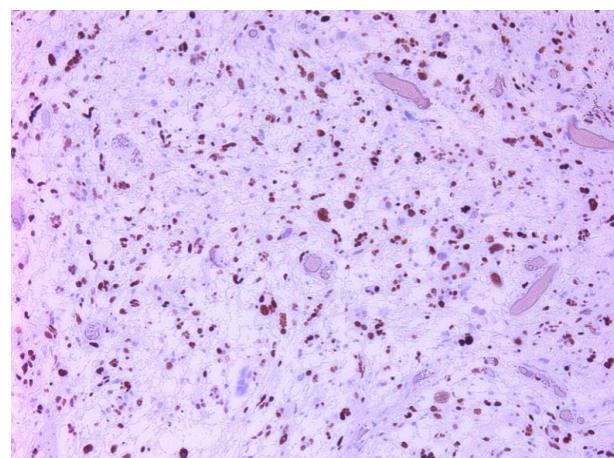


Рисунок 75 – Экспрессия p53 на многих клетках опухоли (коричневое окрашивание); х200

Таким образом, случай характеризует потенциальную способность ряда нейроэпителиальных новообразований, в частности, астроцитарных опухолей, к малигнизации. В этом наблюдении речь идет о вторичной глиобластоме таламуса, которая развилаась через 14 мес после первичной операции удаления диффузной астроцитомы данной локализации. По изменениям кинетики опухоли (а именно, резкое увеличение объема новообразования) можно предположить период вероятной её анапластической трансформации.

ГЛАВА 4. КИНЕТИКА ПОВТОРНОГО РОСТА НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Эффективная профилактика рецидива нейроэпителиальных новообразований головного мозга у детей должна начинаться с адекватного прогнозирования вероятности возобновления бластоматозного процесса. Как считали Коллинз с соавт. (1955), если скорость роста опухоли будет известной величиной, то можно предположить примерный «возраст» опухоли. Соответственно, появляется инструмент, позволяющий определять ожидаемый период возникновения рецидива опухоли. Закон Коллинза, с момента его предложения, неоднократно становился предметом дискуссий, однако, если критический период Коллинза верен, то имея на вооружении достоверную методику оценки кинетических характеристик опухоли, можно с определенной долей вероятности говорить о прогнозе рецидива.

4.1. Кинетика рецидива

Кинетику повторного роста НЭО оценивали с использованием двух параметров: качественного (статического) – определение объема опухоли путем построения виртуальной 3D-модели на момент исследования и динамического – определение скорости роста опухоли, графическая оценка характера серии волюметрических изменений. Определены наиболее типичные формы кинетических кривых для каждой из гистологических групп.

Далее для каждого типичного варианта выстроены кинетические кривые с использованием альтернативных методов оценки размеров опухоли наиболее часто встречающихся в клинической ситуации: 2D-измерения, формулы эллипсоида, три ортоганальных диаметра.

Подробное описание указанных методик представлено в Главе 2.

Критерии включения:

1. Продолженный рост НЭО в динамике при неполном удалении опухоли или рецидив при тотальной резекции.

Критерии исключения:

1. Отсутствие на представленных МРТ видимой границы опухоль/мозг.

2. Серия динамического МР-контроля содержит менее 4 последовательных исследований в промежутке 3-6-12 месяцев после хирургического лечения.

Из 48 наблюдений, которые соответствовали указанным критериям, было 20 мальчиков (41,6%) и 28 (58,4%) девочек. Медиана возраста - 6 лет. 38 пациентов (79%) были прооперированы повторно в связи с рецидивом опухоли. 8 пациентов (16%) проходили хирургический этап лечения трижды. Адъювантная терапия после резекции опухоли была показана 25 пациентам (52%).

Данные МРТ исследований всех 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-IIgrade (n= 35) и HGG - III-IVgrade (n=13).

Кинетические кривые повторного роста различных гистологических вариантов НЭО

Пилоцитарные астроцитомы

Среди самой многочисленной гистологической группы нашего исследования – пилоцитарных астроцитом – мы определили наиболее типичные варианты кривых повторного роста опухоли.

В данной группе ни один из пациентов не проходил в послеоперационном периоде адьювантные методы лечения, в связи с этим кривые отражают рост опухоли после хирургического удаления, без возможного влияния на динамику опухолевого роста агрессивной онкостатической терапии.

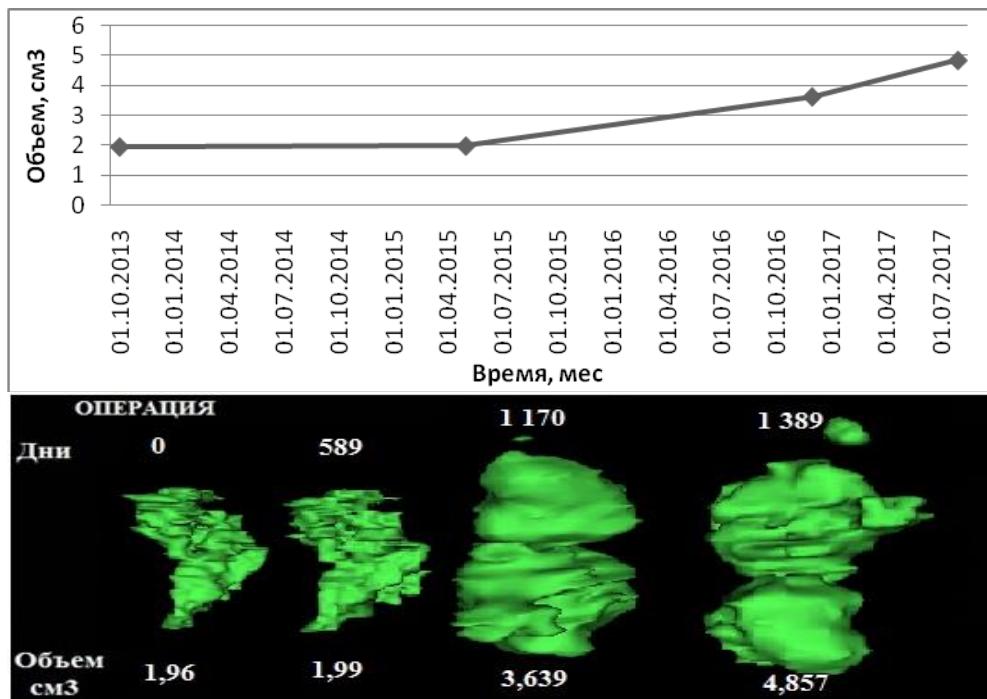


Рисунок 76 – Кинетическая кривая повторного роста пилоцитарной астроцитомы и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Вариант степенной кривой демонстрирует достаточно медленный прирост опухоли без резких скачков увеличения объема (рисунок 76). Такой вариант кривой характерен для большинства пилоцитарных астроцитом. В представленном на рисунке 76 варианте кривой 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.

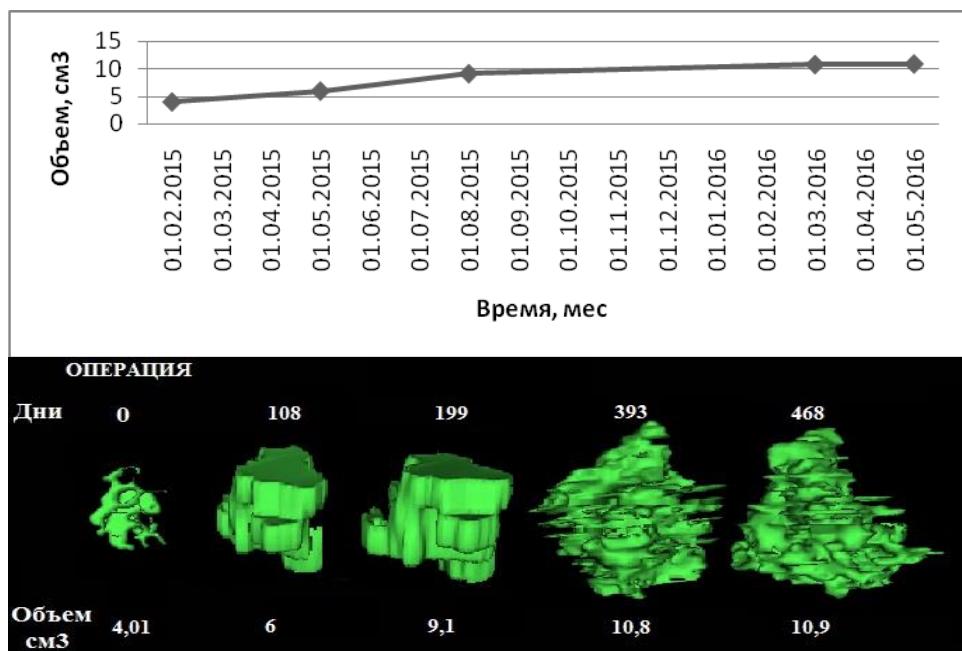


Рисунок 77 – Вариант кинетической кривой повторного роста пилоцитарной астроцитомы по типу роста Гомпертца и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Также отмечались варианты кинетической кривой роста, напоминающие логистическую кривую. В данном наблюдении отмечается после хирургической интервенции относительно интенсивный рост опухоли, занимающий примерно $\frac{1}{2}$ всего времени (рисунок 77). 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». В представленном на графике случае за 15,5 месяцев наблюдения опухоль увеличилась в 2,7 раза.

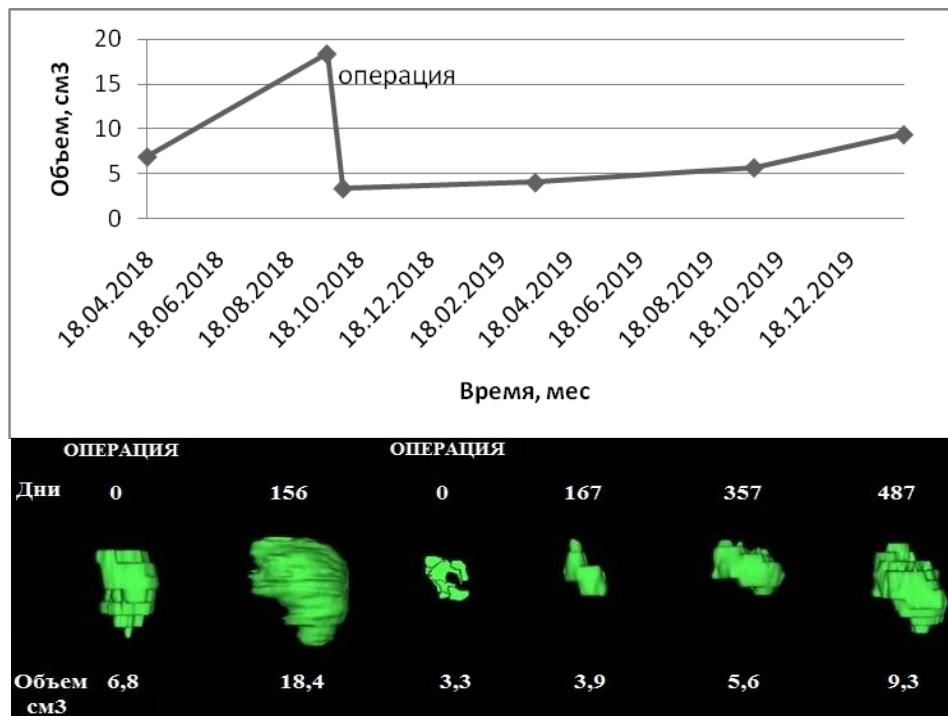


Рисунок 78 – График кинетической кривой замедления продолженного роста пилоцитарной астроцитомы после хирургического лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

В серии пилоцитарных астроцитом имеется также наблюдение замедления скорости роста опухоли после хирургической субтотальной резекции. На представленной на рисунке 78 кривой отмечается интенсивный прирост опухоли до момента ее удаления, в данном случае прирост составил за 5 месяцев наблюдения в 2,6 раза от изначального объема. После операции опухоль за тот же период наблюдения практически не увеличилась в объеме. После удаления опухоли отмечается вариант ее прогрессии, описанный на первом графике кинетической кривой роста пилоцитарных астроцитом (рисунок 78).

Кривые, построенные при помощи остальных методов оценки ответа опухоли, отображают более интенсивный характер прогрессии бластоматозного процесса, при этом размеры опухоли по сравнению с данными 3D-моделирования увеличены в среднем в 3 раза (рисунок 79). На всех кривых, построенных при помощи стандартных методов, имеется участок спонтанного регресса размеров опухоли, при этом на тот же отрезок кривой 3D-моделирования имеет тенденцию

к плато. Конечный отрезок графика построенного с использованием формулы эллипсоида демонстрирует регресс, однако, остальные кривые наоборот показывают резкий скачок размеров новообразования – в этой точке графики 3D-моделирования и эллипсоида перекрещиваются.

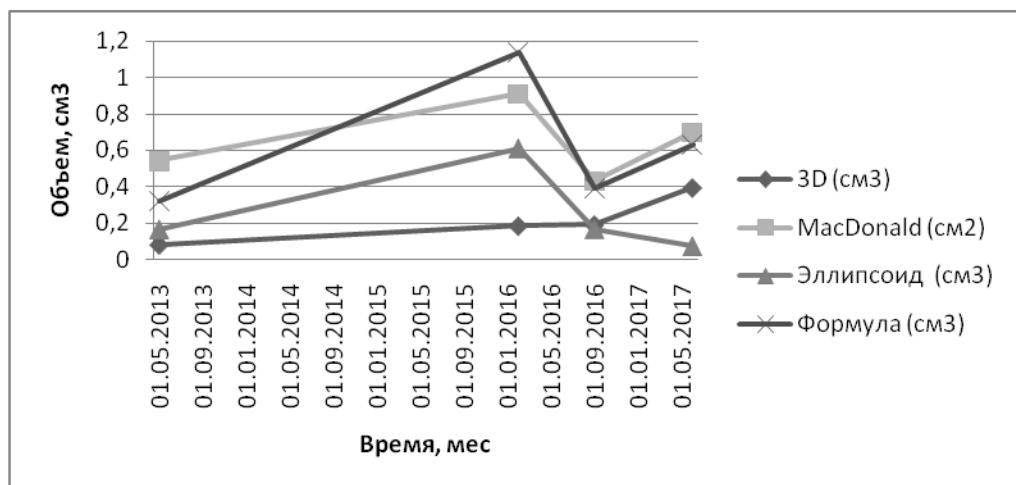


Рисунок 79 – Кинетические кривые рецидива пилоцитарной астроцитомы, построенные с использованием разных методов оценки ее размеров

Для пилоцитарных астроцитом средняя скорость роста составила - 0,0006 см³/сут. по данным виртуального 3D-моделирования. Среднее время удвоения опухоли данной гистологической группы составила – 683 сут. Если оценивать среднюю скорость роста пилоцитарных астроцитом по методу 2D-измерения, то она составляет 0,0001 см²/сут. Тот же показатель, рассчитанный с использованием формулы эллипсоида, составляет 0,0008 см³/сут. Определяя среднюю скорость роста, оценивая динамические изменения объема опухоли по трем диаметрам, мы получили 0,0002 см³/сут.

Пиломиксоидные астроцитомы

В группе пиломиксоидных астроцитом один пациент проходил курс онкостатической терапии поле повторного субтотального удаления опухоли. Кривые роста опухолей данного гистологического рода не отличались высокой

вариабельностью, что позволяет продемонстрировать наиболее типичный вариант кинетической кривой.

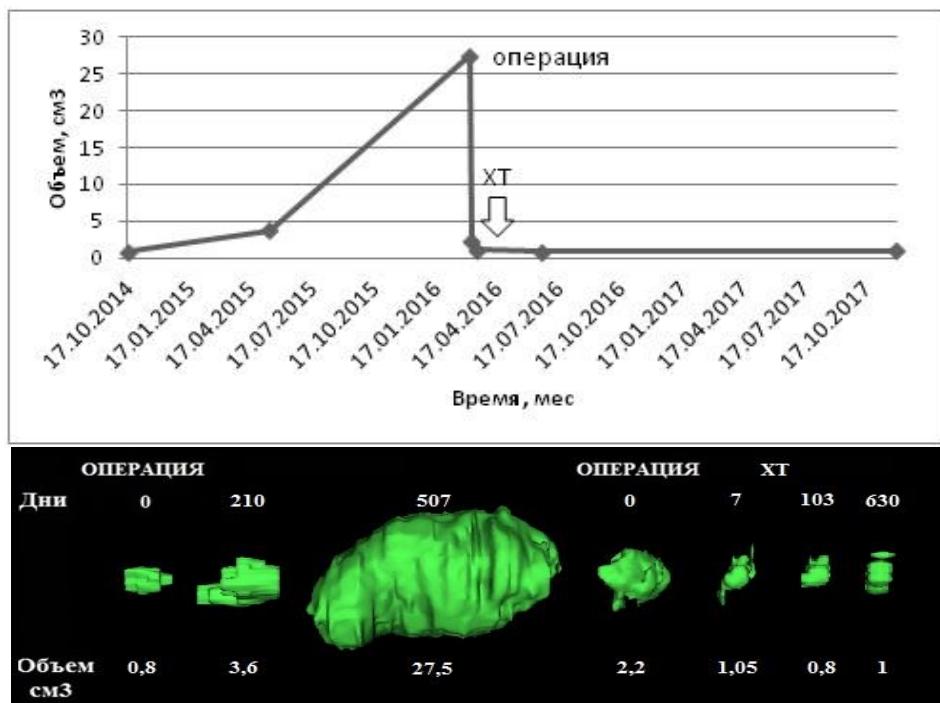


Рисунок 80 – Кинетическая кривая роста пиломиксOIDной астроцитомы до оперативного лечения и после комбинированного лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

На графике кривой роста (рисунок 80) пиломиксOIDной астроцитомы характерный скачок роста опухоли, но за относительно длительный период, который составил в данном случае 17 месяцев. Начальный участок роста новообразования имеется на всех кривых, однако в данном случае стоит отметить, что пиковое значение размера опухоли резко завышено по результатам формулы трех диаметров - разброс показателя объема опухоли в данной точке кривой составляет от 4,8 см³ до 51,8 см³. Графики, построенные по данным 3D-моделирования и формуле эллипсоида, идентичны. После повторной субтотальной резекции начата химиотерапия. На фоне комбинированного лечения отмечается изолиния – у опухоли в течение 21 месяца сохраняется неизменный объем. Данное плато роста сходно отображено во всех вариантах кривых (рисунок 81).

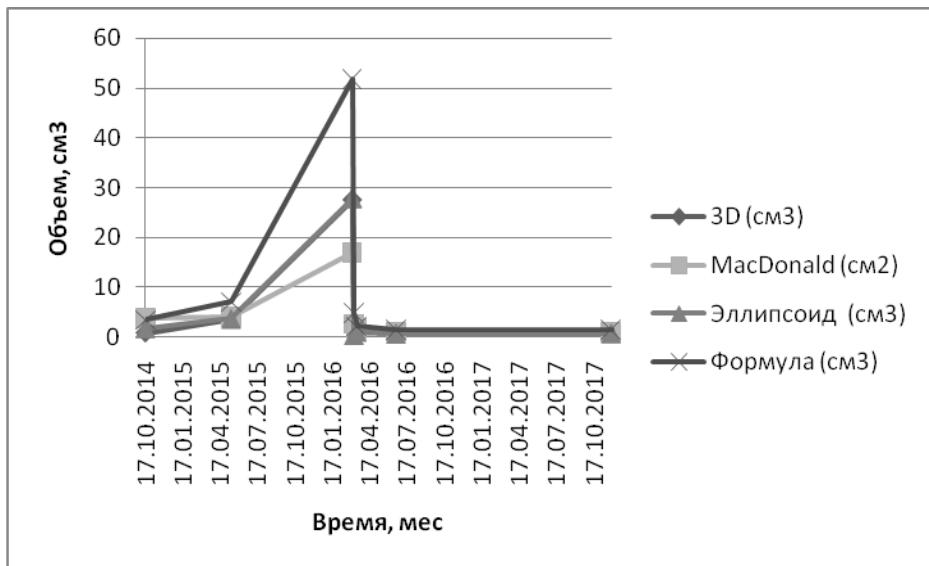


Рисунок 81 – Кинетические кривые рецидива пиломиксоидной астроцитомы построенные с использованием разных методов оценки ее размеров

Средняя скорость роста пиломиксоидных астроцитом по данным виртуального 3D-моделирования - 0,045 см³/сут. Этот же показатель, но по результатам данных 2D-измерения опухоли составляет 0,025 см³/сут. Средняя скорость прогрессии онкологического процесса по результатам динамического измерения объема опухоли с помощью формулы эллипсоида составила 0,047 см³/сут. По данным произведения трех ортогональных диаметра средняя скорость роста пломиксоидных астроцитом составила 0,09 см³/сут. Время удвоения опухоли в среднем составило по нашим данным – 97 сут.

Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли

Все пациенты, вошедшие в группу диффузных астроцитом и олигодендроглиальных опухолей, также проходили только хирургический этап лечения. Хочется отметить высокую вариабельность кинетических кривых опухолей данной гистологической группы. Несмотря на это нам удалось выделить некоторые схожие формы кривых.

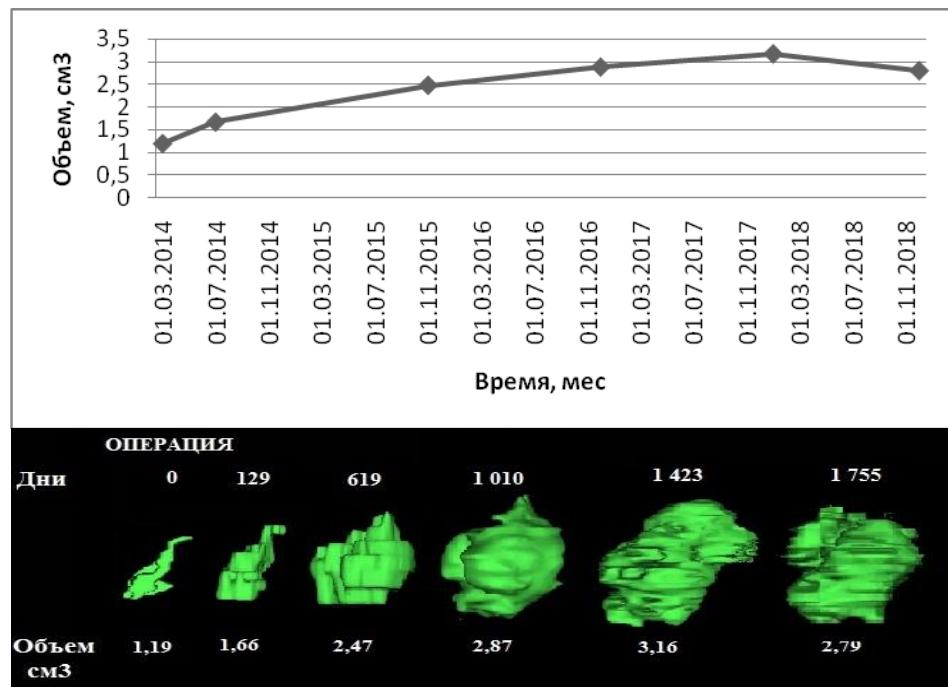


Рисунок 82 – Вариант кинетической кривой диффузной астроцитомы по типу модели Гомпертца и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Представленный на рисунке 82 вариант кривой роста диффузной астроцитомы имеет преимущественно линейное возрастание объема опухоли на протяжении $\frac{3}{4}$ времени наблюдения. Такой характер роста кривой наблюдался в 3 случаях данной гистологической группы. Однако обращает на себя внимание регресс роста узла, на последнем измерении объема, что отмечается только в представленном случае. Данный вариант кинетической кривой имеет сходства с участком кривой модели Гомпертца. За весь период наблюдения представленного случая (57 месяцев), опухоль увеличилась 2,3 раза, с учетом участка регрессии роста.

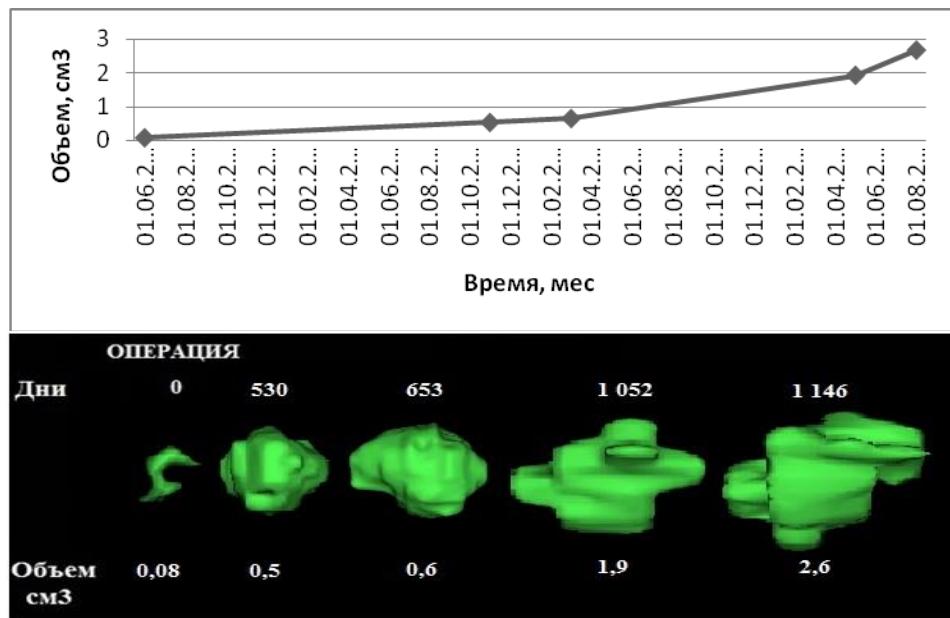


Рисунок 83 – График роста рецидива олигоастроцитомы в виде степенной кривой и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Для олигоастроцитом характерен вариант степенной кривой, с переходом в более крутой подъем скорости роста (рисунок 83). На представленном графике $\frac{1}{2}$ времени наблюдения кривая имеет линейный характер с переходом «хвоста» в более интенсивное увеличение объема опухоли. В данном случае за 38 месяцев размер опухоли увеличился в 33 раза.

Как и в случае с группой пилоцитарных астроцитом, графики, построенные по данным стандартных методик, демонстрируют большие размеры опухоли, однако форма графиков сходна с кинетической кривой 3D-моделирования. Исключение составляет «хвост» кривых в случаях формулы эллипсоида и трех ортогональных диаметров – замедление прироста опухоли, а по данным 2D-измерения – регресс (рисунок 84).

Используя показатели объема опухоли виртуального 3D-моделирования в группе диффузных астроцитарных и олигодендроглиальных средняя скорость роста опухоли составила - 0,039 см³/сут.

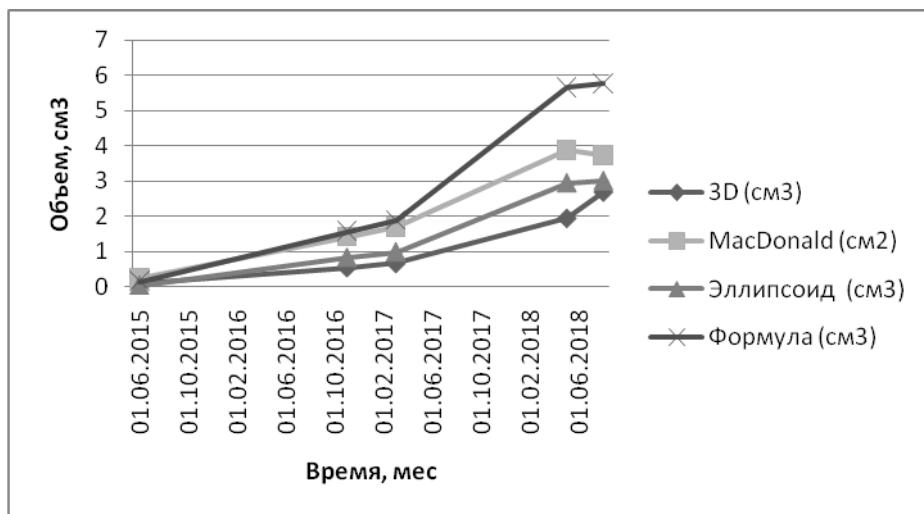


Рисунок 84 – Кинетические кривые рецидива олигоастроцитомы построенные с использованием разных методов оценки ее размеров

При этом средний показатель времени удвоения опухоли составил – 824 сут. По данным 2D-измерения средняя скорость роста данной гистологической группы равна $0,003 \text{ см}^2/\text{сут}$. Тот же показатель, рассчитанный с использованием формулы эллипсоида составляет $0,003 \text{ см}^3/\text{сут}$. Определяя среднюю скорость роста, по данным формулы трех ортогональных диаметров мы получили $0,004 \text{ см}^3/\text{сут}$.

Высокозлокачественные глиомы

Практически все пациенты данной группы после этапа хирургического лечения проходили адъювантную терапию ($n=2$). У одного пациента HGG явились результатом малигнизации LGG. Характерный для высокозлокачественных глиом темп роста отображен во всех случаях нашей выборки.

На графике (рисунок 85) отображена кинетика роста опухоли в разные периоды времени по данным регулярных МРТ исследований. Первый сегмент отражает скорость опухоли до периода малигнизации, которая равнялась по нашим расчетам $0,002 \text{ см}^3/\text{сут}$.

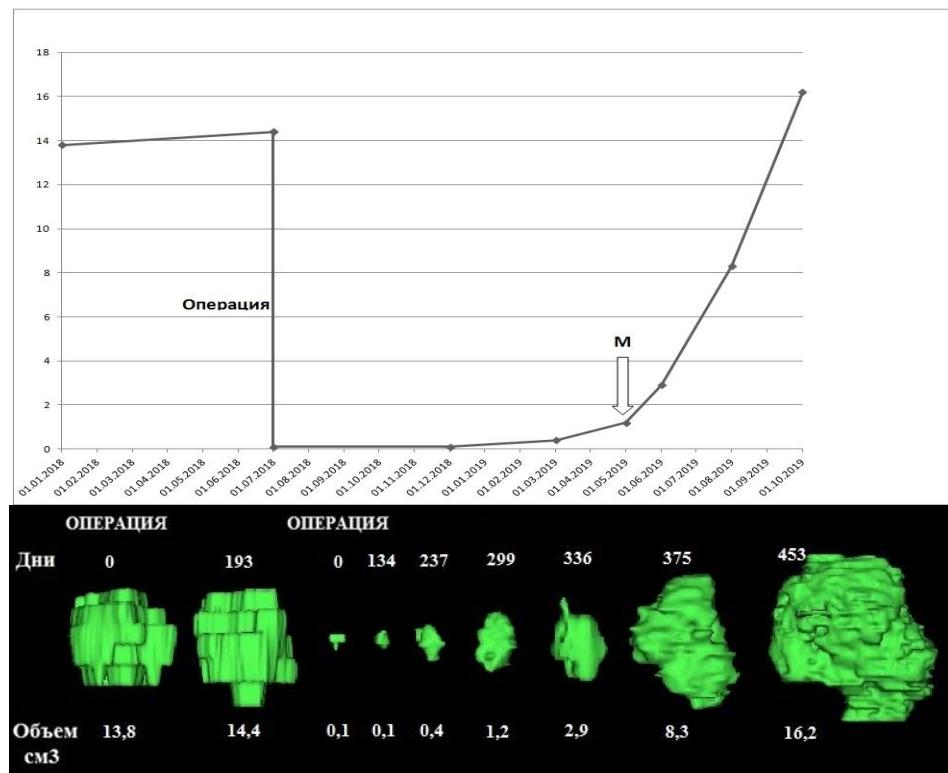


Рисунок 85 – График кинетической кривой случая малигнизации нейроэпителиальной опухоли и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

После операции сохраняется плато в течение 4 месяцев, далее отмечается незначительный рост объема новообразования. Через 6 месяцев появляется точка «излома» кривой и дальнейший резко экспоненциальный рост (вероятный период злокачественной трансформации диффузной астроцитомы до степени HGG). В этот период скорость роста опухоли увеличилась в 25 раз и достигла средних показателей роста высокозлокачественных опухолей - $0,1 \text{ см}^3/\text{сут}$. (рисунок 85). Среднее время удвоения HGG – 78 сут.

Эпендимарные опухоли

Большинство пациентов с эпендимарными опухолями проходили комбинированное и комплексное противоопухолевое лечение ($n=5$) - анапластические формы, и в двух случаях только хирургическое - эпендимомы.

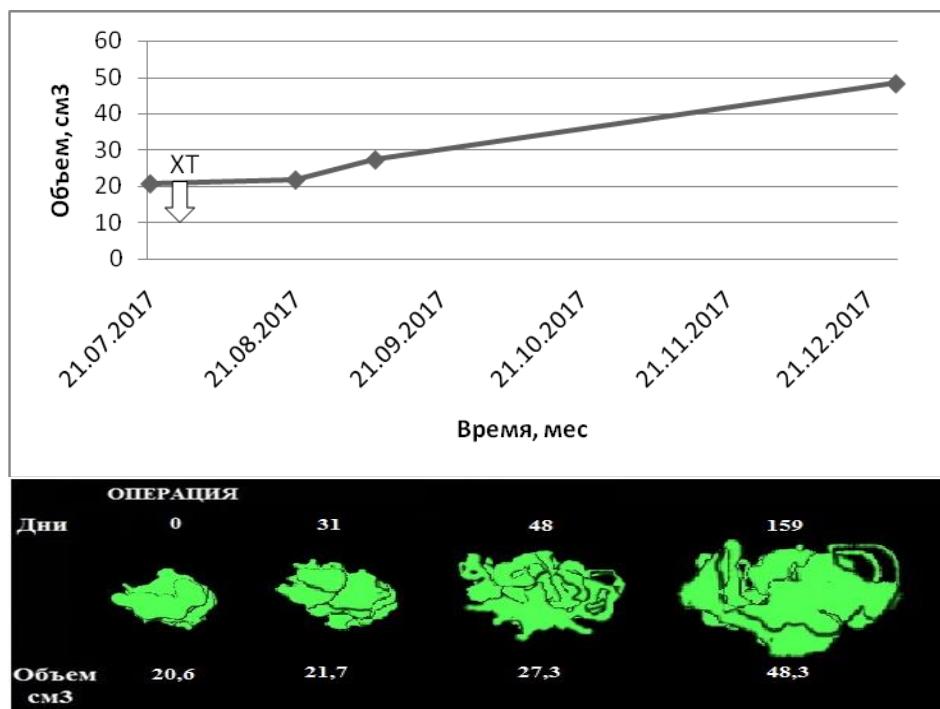


Рисунок 86 – Вариант кинетической кривой прогрессии опухолевого роста после комбинированного лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

В ряде наблюдений данной гистологической группы после химиотерапии (ХТ) кинетическая кривая приближена к сигмовидной (S-образной) или логистической форме, при которой чередуются участки замедления – ускорения – замедления роста опухоли (рисунок 86). Увеличение объема опухоли на представленном примере за 5 месяцев наблюдения произошло в 2,3 раза.

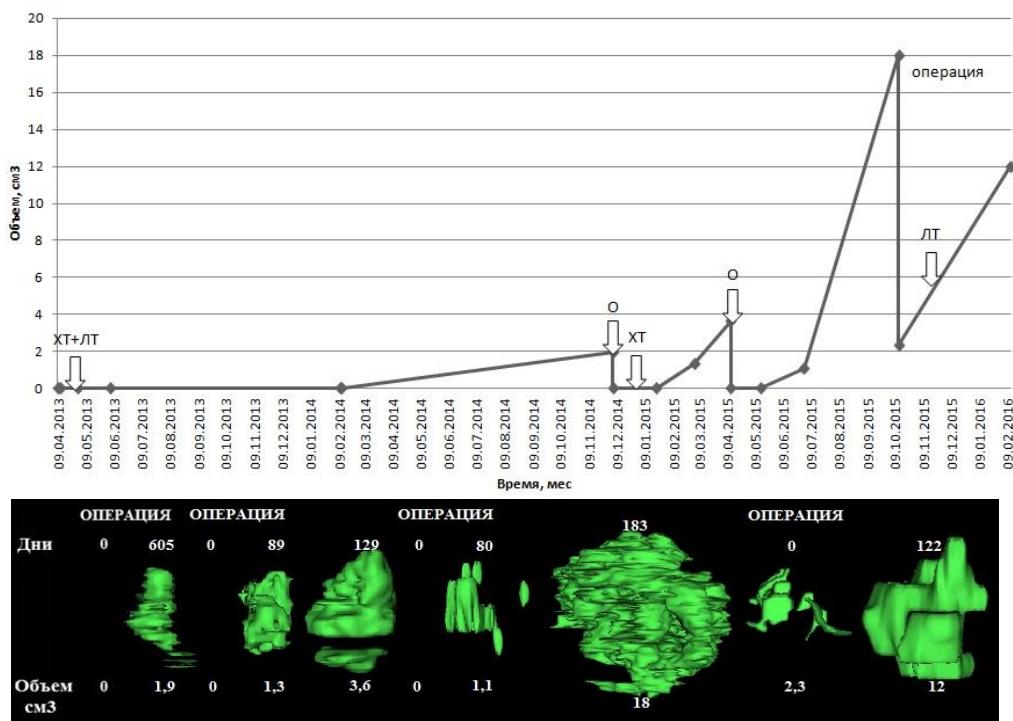


Рисунок 87 – Кинетическая кривая роста рецидивирующей анатомической эпендимомы на фоне хирургического и адьювантных методов лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Однако в той же гистологической группе мы наблюдаем резко возрастающий экспоненциально рост опухоли после комбинированного лечения многократного рецидива. На данном графике (рисунок 87) мы отмечаем многовершинный тип кривой. После первичной резекции опухоли и комбинированного лечения (ХТ+ЛТ) наблюдается довольно продолжительное время плато роста. Далее участок линейной прогрессии объема опухоли до второй операции (О). На данном участке скорость роста опухоли по нашим расчетам составила $0,006 \text{ см}^3/\text{сут}$. После резекции опухоли кратковременное плато на фоне химиотерапии (ХТ), после которой резкая экспонента роста (скорость роста $0,05 \text{ см}^3/\text{сут}$) до третьей операции. После хирургического лечения (О) наблюдается очередная экспонента роста со скоростью $0,2 \text{ см}^3/\text{сут}$. Объем опухоли на данном участке за 6 месяцев увеличился в 18 раз. После проведения четвертого хирургического вмешательства, несмотря на лучевую терапию (ЛТ), рост опухоли продолжился экспоненциально со скоростью $0,1 \text{ см}^3/\text{сут}$.

Кинетические кривые, построенные по данным стандартных методов оценки размеров опухоли, также включают участки замедления – ускорения – замедления, однако размеры опухоли в случае измерения по трем ортогональным диаметрам резко отличаются от данных 3D-модели: начальный участок кривой описывает меньший размер опухоли, далее происходит стремительное увеличение размеров опухоли – в конечной точке более чем в 3 раза (рисунок 88). В данном случае форма кинетической кривой, построенной по динамическим замерам размеров опухоли с использованием двух диаметров – 2D, сходна с кривой на основе результатов 3D-моделирования.

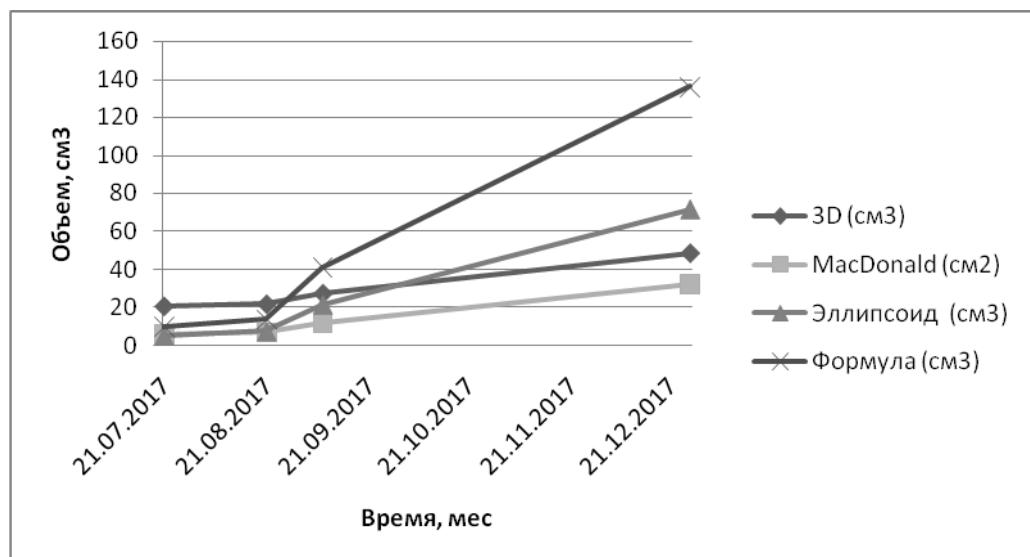


Рисунок 88 – Кинетические кривые эпендимарной опухоли, построенные с использованием разных методов оценки ее размеров

Используя волюметрические показатели виртуального 3D-моделирования средняя скорость роста эпендимарных опухолей составила - $0,09 \text{ см}^3/\text{сут}$. По данным 2D-измерения средняя скорость роста данной гистологической группы равна $0,1 \text{ см}^2/\text{сут}$. Тот же показатель, рассчитанный с использованием формулы эллипсоида составляет $0,4 \text{ см}^3/\text{сут}$. Определяя среднюю скорость роста по данным произведения трех ортогональных диаметра, мы получили $0,7 \text{ см}^3/\text{сут}$. Средний показатель времени удвоения данной гистологической группы составил – 136 сут.

Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли

В группе нейронально-глиальных опухолей большинству пациентов не проводили этап адьювантной терапии после удаления опухоли. Только в одном случае пациенту было показано после хирургического этапа химиотерапевтическое лечение препаратом с иммunoисупрессивным и противоопухолевым действием. При этом прогрессия опухоли отмечена спустя 6 лет после курса терапии. В связи с длительным безрецидивным периодом влияния химиотерапии на течение продолженного роста опухоли не оценивалось.

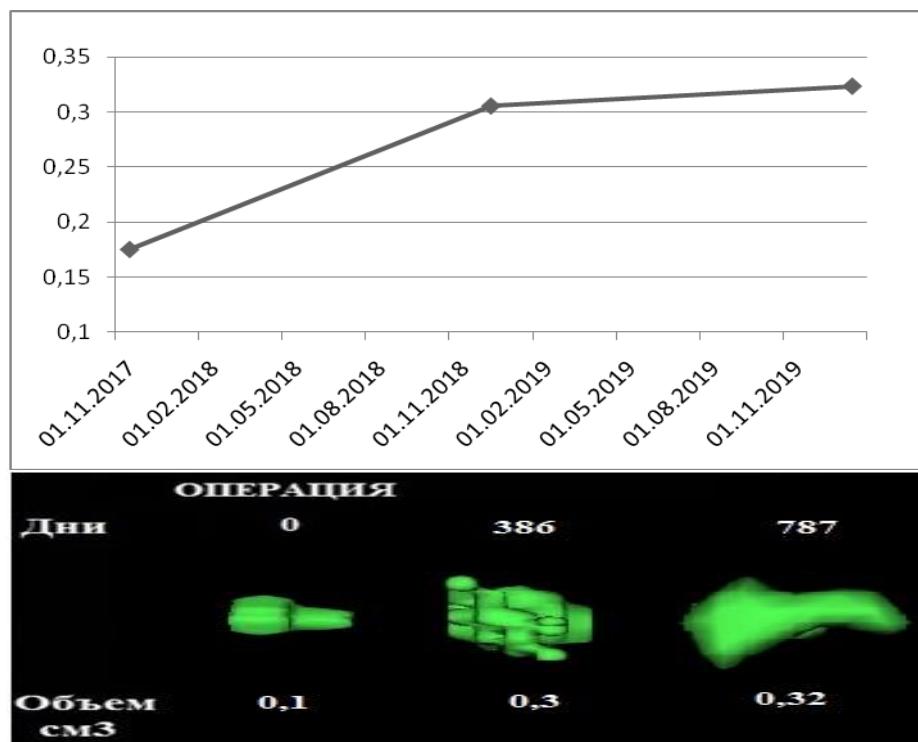


Рисунок 89 – Кинетическая кривая по типу Гомпертца в случае повторного роста нейронально-глиальной опухоли и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Среди нейронально-глиальных опухолей в трех случаях отмечался вариант кинетической кривой по типу участка функции Гомпертца (рисунок 89), с постепенным снижением скорости увеличения объема опухоли. Однако

проследить плато роста не удалось в связи с необходимостью повторного хирургического лечения. Период наблюдения представленного случая составил 26 месяцев, за которые опухоль увеличилась в 1,8 раза.

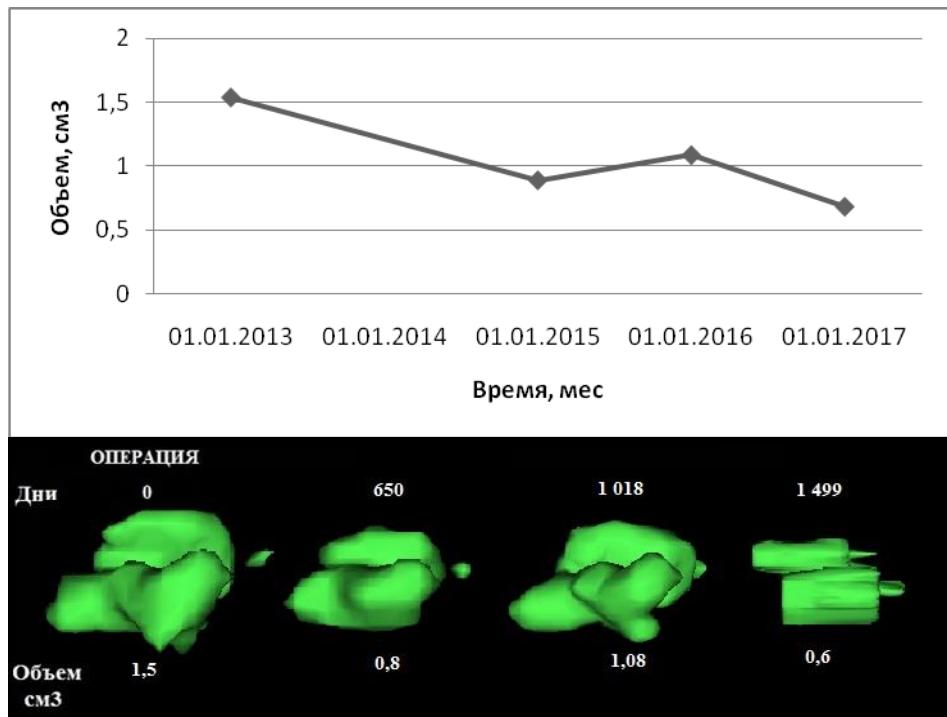


Рисунок 90 – Кривая послеоперационного спонтанного регресса опухолевого роста и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

В данной гистологической группе стоит отметить случай послеоперационного спонтанного регресса опухоли (рисунок 90), с формированием единичного пика продолженного роста. За весь период наблюдения – 49 месяцев, объем опухоли уменьшился в 2,2 раза, несмотря на отсутствие какой-либо противоопухолевой терапии.

При оценке кривых построенных по данным других методов оценки размера опухоли первый участок кривой показывает рост опухоли с последующим регрессом, т.е. динамика бластоматозного процесса в данном случае противоположная (рисунок 91), однако конечный отрезок кривых нисходящий. В данном случае превышенный размер опухоли на все протяжении кривой отмечается по формуле эллипсоида.

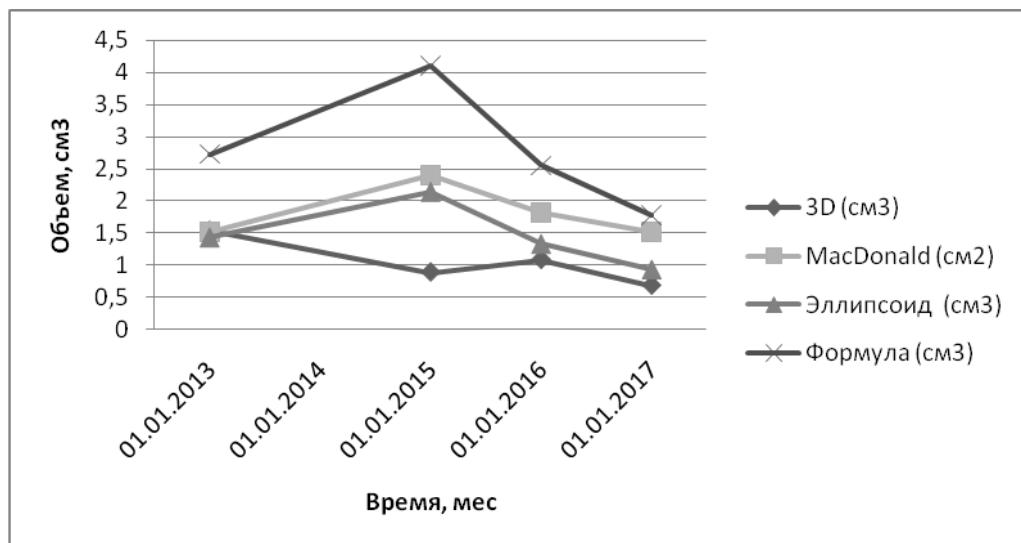


Рисунок 91 – Кинетические кривые нейронально-gliальной опухоли, построенные с использованием разных методов оценки ее размеров

Средняя скорость роста нейронально-gliальных опухолей по данным виртуального 3D-моделирования - 0,0003 см³/сут. Этот же показатель, но по результатам данных 2D-измерения опухоли составляет 0,001 см²/сут. Средняя скорость прогрессии онкологического процесса по результатам динамического измерения объема опухоли с помощью формулы эллипсоида составила 0,001 см³/сут. По результатам формулы трех ортогональных размеров средняя скорость роста пломиксоидных астроцитом составила 0,002 см³/сут. Время удвоения опухоли – 852 сут.

Эмбриональные опухоли

В данной группе 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.

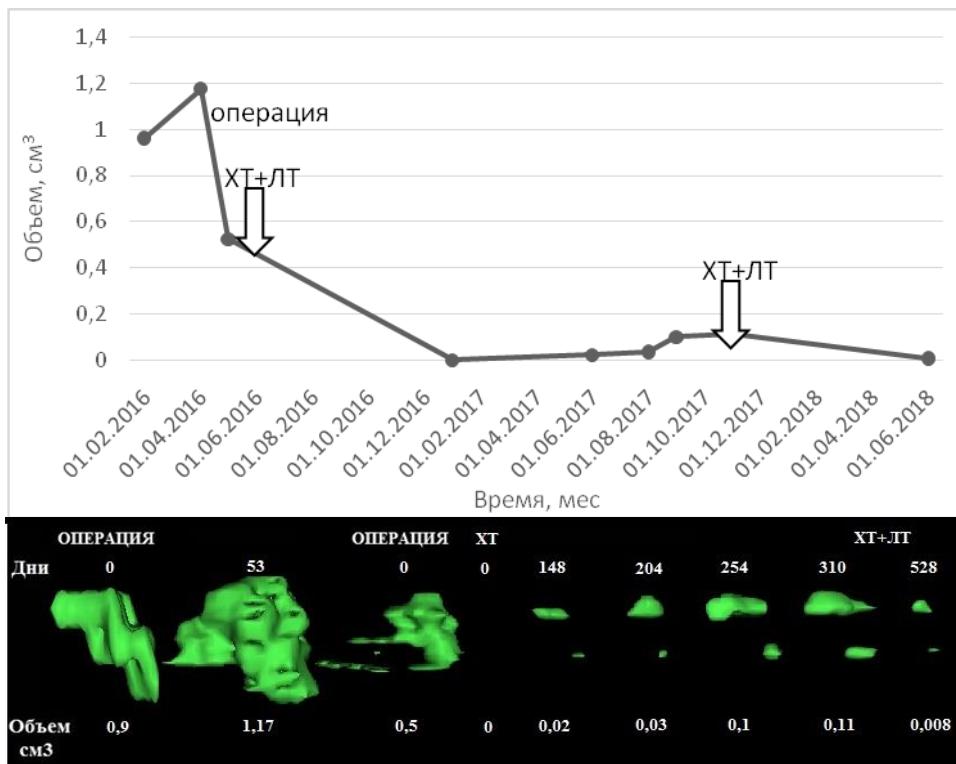


Рисунок 92 – Кинетическая кривая варианта повторного роста эмбриональной опухоли, с участками регрессии на фоне лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

На представленной кривой развития бластоматозного процесса эмбриональной опухоли отмечается выраженная гетерогенность участков, с двумя вершинами (рисунок 92). Перед хирургическим лечением рост опухоли отражен в виде короткого участка экспоненты. После частичной резекции пациенту проведено комплексное лечение (ХТ+ЛТ) с положительной динамикой в виде участка регрессии опухолевого узла до полного его исчезновения. Далее отмечается медленный линейный рост (рецидив). После чего кривая роста переходит в короткий участок экспоненты с последующим замедлением – можно сказать о сигмовидной форме кривой, на протяжении которой средняя скорость роста равна 0,001 см³/сут. На опухоль воздействуют химио- и лучевой терапией. После комбинированного лечения отмечается регресс опухолевого роста, что отражено на графике нисходящей кривой.

Эмбриональные опухоли по нашему подсчету имеют среднюю скорость роста - 0,004 см³/сут., и время удвоения – 86 сут.

Сравнительная оценка изученных методов оценки объема опухоли

Для методов оценки объема опухоли (см³) по формуле эллипсоида и произведению трех ортогональных диаметров мы нашли среднее отклонение от данных полученных путем виртуального 3D-моделирования (таблица 17).

Таблица 17 – Средняя погрешность распространенных методов оценки объема опухоли

Гистологический вариант	Среднее отклонение, см ³	
	Эллипсоид	Три диаметра
Пилюцитарные астроцитомы	+ 0,041	+ 0,46
Диффузные астроцитомы, олигодендроглиомы	+ 0,39	+ 1,833
Пиломиксоидные астроцитомы	+ 0,13	+ 4,9
Нейронально-глиальные опухоли	+ 0,411	+ 1,74
Эпендимарные опухоли	- 3,32	+ 20,55

Резюме

Средняя скорость повторного роста опухолей LGG в нашей группе составила 0,008 см³/сут. Для опухолей HGG данный показатель составил 0,09 см³/сут., что в 11 раз выше чем для опухолей низкой степени анаплазии. Промежуток времени для удвоения опухолей высокой степени злокачественности в среднем в 8 раз короче времени удвоения опухолей низкой степени злокачественности.

Кинетические кривые по типу функции Гомпертца отмечаются в группе пилюцитарных и диффузных астроцитом, нейронально-глиальных опухолей, что не противоречит немногочисленным данным литературы.

Экспоненциальный рост был, как и ожидалось, характерен для высокозлокачественных глиом и для анатомического варианта эпендимарных опухолей – т.е. группы HGG, что также соответствует данным литературы. При этом хочется отметить случаи увеличения скорости повторного опухолевого роста у данных групп опухолей после комбинированного лечения, что графически отображается на кинетических кривых, уменьшением угла экспоненты. Мы не обнаружили признаки экспоненциального роста опухолей в группе доброкачественных глиом.

Ряд исследователей считают, что прогностически значимым критерием злокачественной трансформации является переход ее медленного роста в резко экспоненциальный. Что нашло подтверждение в описанном случае малигнизации диффузной астроцитомы в глиобластому. Озлокачествление опухоли в данном случае было подтверждено результатами патогистологического исследования операционного материала.

Стоит отметить, что после повторного хирургического лечения скорость роста опухолей LGG в нашей группе снижается.

Частный вариант логистической кривой отмечался в случае продолженного роста анатомической эпендимомы после курса химиотерапии. В целом, на фоне адъювантных методов лечения в нашей группе на кинетических кривых выявляется участок плато или нисходящая. При этом ряд авторов отмечает в своих исследованиях возможную маскировку под покой расширенную доклиническую пролиферацию, которая имеет скорость, идентичную скорости более позднего клинического роста.

Также обращает внимание возможное расширение варианта логистической кривой роста для различных гистологических групп опухолей ЦНС у детей, так как интерпретация кривой роста зависит от того участка графика на котором находится опухоль в момент клинического (нейровизуализационного) наблюдения за ней. Если поделить логистическую кривую на 4 равных участка, можно отметить признаки кинетических кривых опухолей различного гистологической природы в разных клинических ситуациях (рисунок 93).

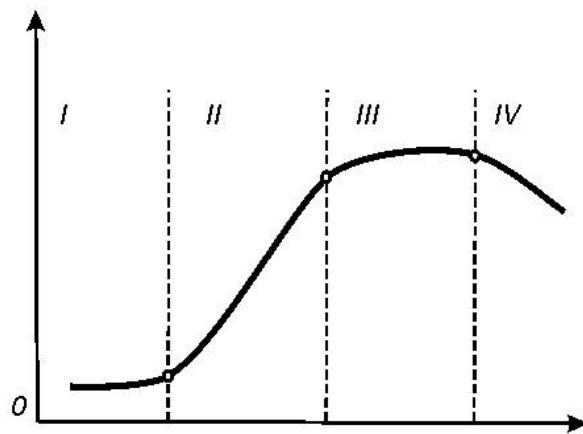


Рисунок 93 – (описание в тексте)

Сравнительная оценка распространенных методов измерения объема опухоли показала, что наиболее точным методом показало себя виртуальное 3D-моделирование. Он дает возможность определить необходимые цифровые параметры, независимо от особенностей формы новообразования, которая крайне вариабельна и далека от правильной геометрии. Помимо этого, при помощи виртуального 3D-моделирования мы имеем возможность отслеживать самые минимальные изменения объема опухоли (до 0,001 см³).

Метод оценки объема опухоли при помощи формулы эллипсоида довольно прост, однако, будет терять точность, если новообразование имеет неправильную форму. В большинстве случаев волюметрические данные опухоли были значительно завышены, что также влияет на адекватность оценки динамического состояния онкологического процесса. Большинство кинетических кривых на основе волюметрических показателей, рассчитанных по формуле эллипсоида, не совпадали по форме с кривыми, построенными с использованием данных 3D-моделей опухоли. Особо стоит обратить внимание на конечный отрезок графика пилоцитарной астроцитомы, построенного с использованием формулы эллипсоида. Кинетическая кривая в данном отрезке демонстрирует регресс онкологического процесса, что дает ложное заключение о положительной динамике течения заболевания, так как остальные кривые, наоборот, показывают резкий скачок размера новообразования. Случай совпадения формы кинетических

кривых, построенных по волюметрическим данным двух методов, при пиломиксойдной астроцитоме обусловлен особенностю геометрии опухоли в данном случае, приближающейся к эллипсу.

При сравнении графиков изменения объема опухоли путем 3D-моделирования и произведением трех ортогональных диаметров, ни в одном случае формы кинетических кривых не совпали. Более того, в ряде случаев при использовании метода «трех диаметров» демонстрировался противоположный результат – регресс объема опухоли в случае пилоцитарной астроцитомы, скачек роста опухоли в случае нейроглиальной опухоли. Указанные искажения в кинетических кривых могут дать ложную информацию о течении рецидива.

Невозможность отслеживания динамики роста опухоли головного мозга у детей в конкретном клиническом случае, от начальных нейровизуализационных признаков бластоматозного процесса и на длительном протяжении его прогрессии, в связи с необходимостью хирургического удаления узла или проведения адьювантных методов лечения, делает необходимым изучение кинетического поведения опухолей ЦНС у детей с учетом особенностей реакции организма ребенка на пролиферативный процесс, а также влияния лечебных мероприятий. Помимо этого, требуется анализ большого количества исследуемых случаев, с применением математического моделирования и методов прогностических интервалов, что выводит нас на поле системного подхода к изучению кинетики опухолевого роста.

4.2. Оценка критического периода рецидива (Collins's law) для нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей

Для оценки валидности данной методики 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.

В таблице 18 указано количество наблюдений, средняя продолжительность катамнеза и безрецидивный период в каждой группе. Как видно, продолжительность наблюдений за пациентами в среднем была достаточной, чтобы оценивать ожидаемый риск развития рецидива согласно закону Коллинза.

Таблица 18 - Количество случаев и продолжительность катамнеза

Гистологический вариант НЭО	Количество наблюдений	Средняя продолжительность катамнеза (мес)	Range (мес)	Средний БРП (мес)
1	2	3	4	5
Медуллобластомы	61	Me=937,5	Max=3895, Min=1, R=3894	Me=443, Max=3895, Min=1
АТРО	11	Me=728	Max=2974, Min=86, R=2888	Me=18, Max=889, Min=1
Др.эмбриональные опухоли	17	Me=102.50	Max=3199, Min=0, R=3199	Me=27.50, Max=3199, Min=0
Пилюцитарные и пиломиксоидные астроцитомы	141	Me=1278, у меня получилось N=145	Max=4190, Min=98, R=4092	Me=768, Max=3945, Min=2
Диффузные астроцитомы	52	Me=1885, у меня N=48	Max=3844, Min=48, R=3796	Me=1446, Max=3844, Min=4
Олигодендроглиальные опухоли	18	M±SD=1184,6 7±890,60, SEM=209,92, Me=1048.50	Max=3340, Min=172, R=3168	M±SD=1062, 78±911,04, SEM=214,74, Me=878.50, Max=3340, Min=6
Анапластические астроцитомы	25	Me=590	Max=3935, Min=24, R=3911	Me=196, Max=3288, Min=2

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5
Глиобластомы	15	Me=329,50	Max=3831 , Min=0, R=3831	Me=30,50, Max=3831, Min=0
Эпендимомы	31	Me=822	Max=3601 , Min=0, R=3601	Me=28, Max=3601, Min=0
Нейрональные и нейронально-глиальные опухоли	45	Me=1302	Max=3871 , Min=111, R=3760	Me=978,5, Max=3159, Min=3
Опухоли сосудистого сплетения	21	M±SD=1796,4 3±966,79, SEM=210,97, Me=1719	Max=4028 , Min=456, R=3572	M±SD=1709, 71±1093,22, SEM=238,56, Me=1719, Max=4028, Min=0

Учитывая, что авторы в оригинал предложили данное правило для оценки эмбриональных опухолей, в первую очередь анализу подверглись эмбриональные варианты НЭО: медуллобластомы, АТРО, др. эмбриональные опухоли.

В подгруппе медуллобластом и других эмбриональных опухолей (кроме АТРО) все без исключения случаи рецидивирования/продолженного роста новообразований действительно выявлены в пределах, рассчитанной по предложенной Коллинзом с соавт., методике (рисунки 94,95).

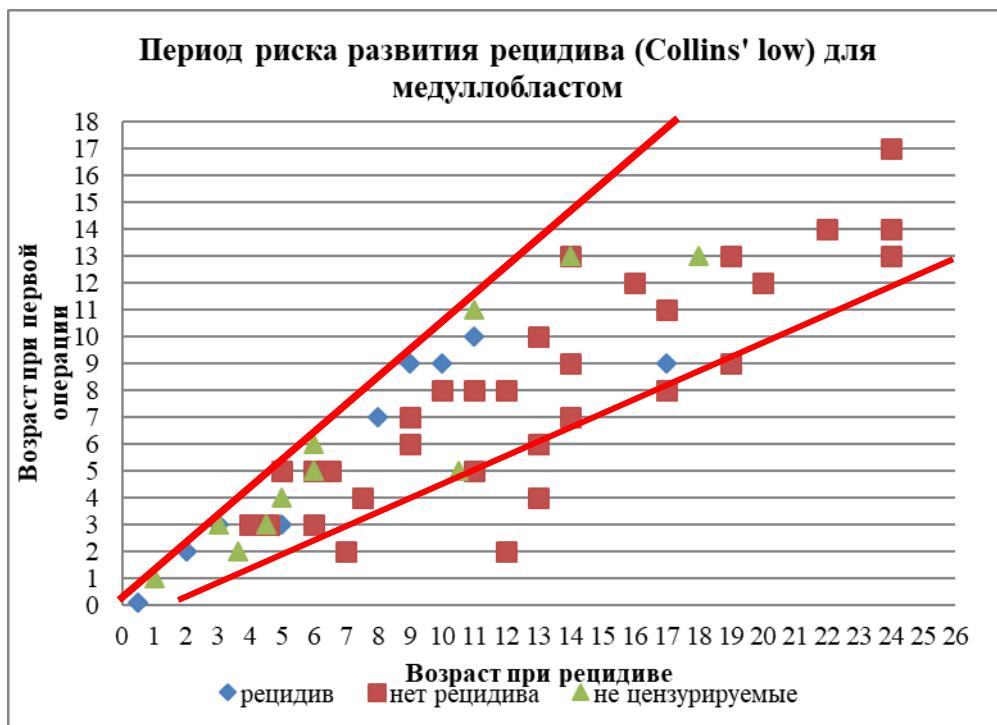


Рисунок 94 – Течение послеоперационного периода у детей с медуллобластомами

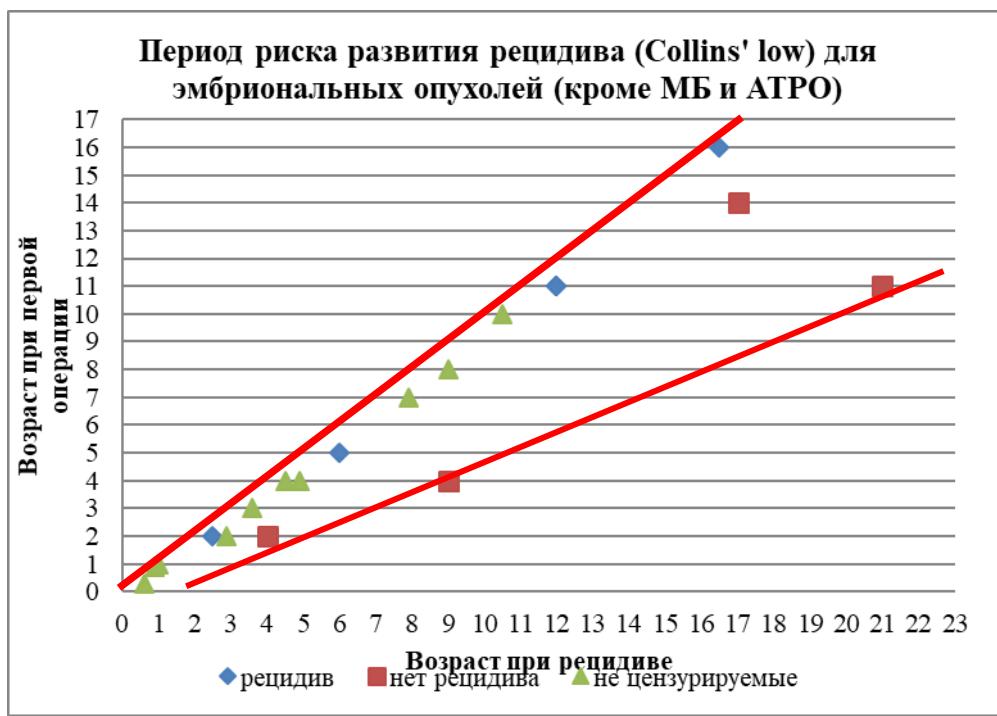


Рисунок 95 – Характеристика послеоперационного периода у детей с эмбриональными опухолями (кроме МБ и АТРО)

Исключением из эмбриональных новообразований оказались пациенты с АТРО. В этой группе было обнаружено два случая (25%), когда повторный рост опухоли был диагностирован после окончания периода Коллинза (рисунок 96).

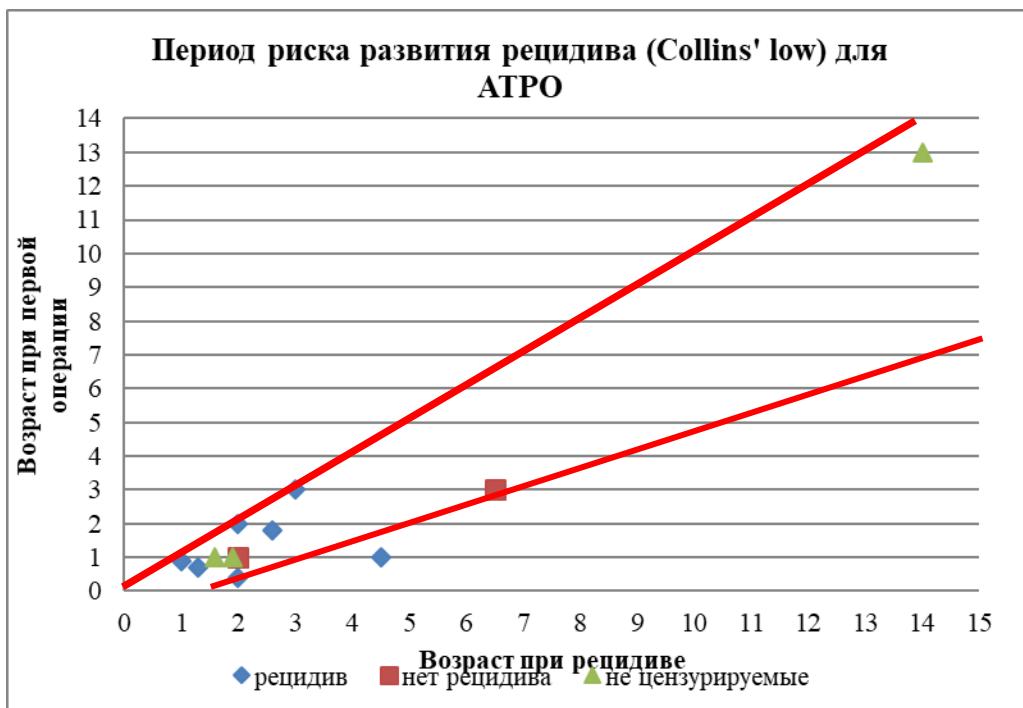


Рисунок 96 – Характеристика послеоперационного периода у детей с АТРО

В отношении выживаемости больных с эмбриональными новообразованиями головного мозга можно отметить, на момент завершения диссертационного исследования, полное соответствие анализируемому периоду Коллинза.

В группе глиобластом также не встречено исключений из закона Коллинза. Эти данные согласуются с литературными. Во всех случаях, где был выявлен продолженный рост или рецидив опухоли, последнее развивалось в пределах ожидаемого периода риска развития рецидива. В том числе, не было выявлено ни одного летального исхода по окончанию периода Коллинза. Более того, есть два наблюдения, которые уже превышают на данный момент период Коллинза без каких-либо признаков повторения заболевания (рисунок 97).

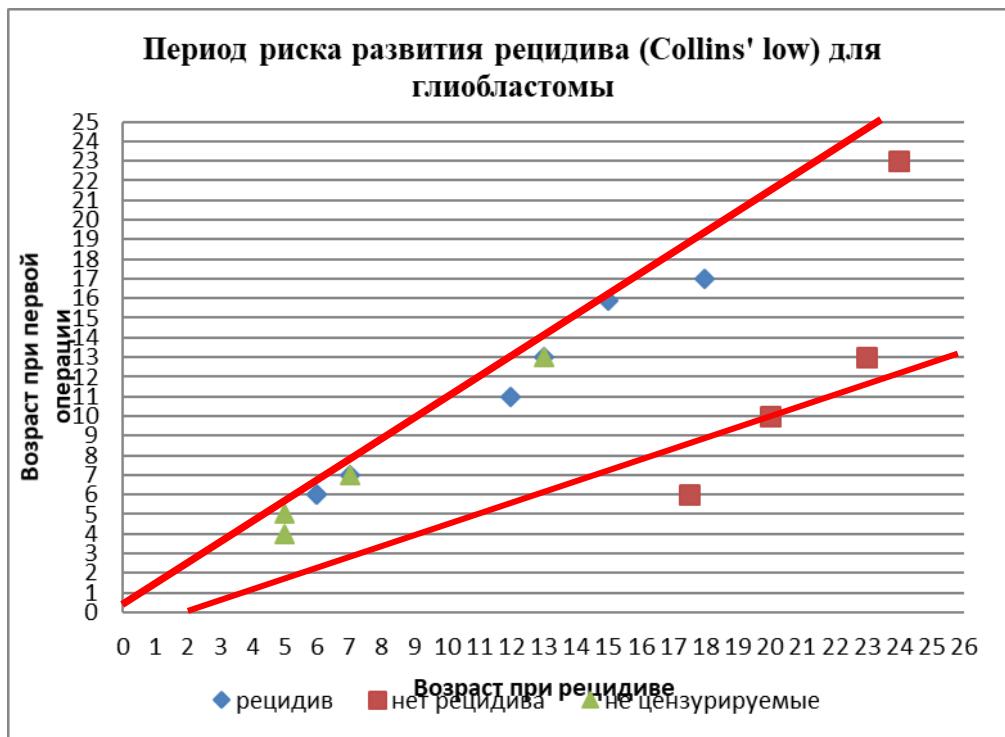


Рисунок 97 – Характеристика послеоперационного периода у детей с глиобластомами

В группе эпендимом все наблюдения повторного роста и летальные исходы на момент завершения диссертационного исследования выявлены только в пределах ожидаемого периода риска. Среди безрецидивных наблюдений 6 (17,6%) пациентов преодолели период ожидаемого развития рецидива опухоли (рисунок 98).

Из новообразований сосудистого сплетения повторный рост опухоли отмечен лишь у детей с хориоидкарциномой (3 наблюдения). Во всех случаях, данное событие произошло также в период Коллинза (рисунок 99).

Как и ожидалось, ни у одного пациента с хориоидпапилломой рецидив опухоли не отмечен. Среди безрецидивных наблюдений – 10 (55,6%) преодолели критический период ожидаемого рецидива.

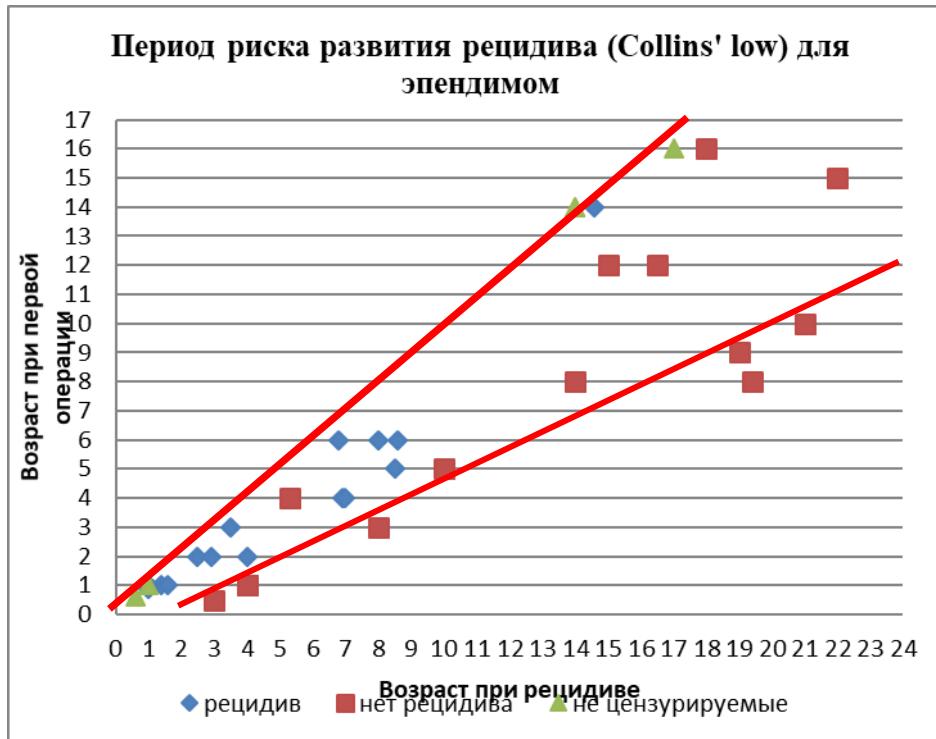


Рисунок 98 – Характеристика послеоперационного периода у детей с эпендимомами

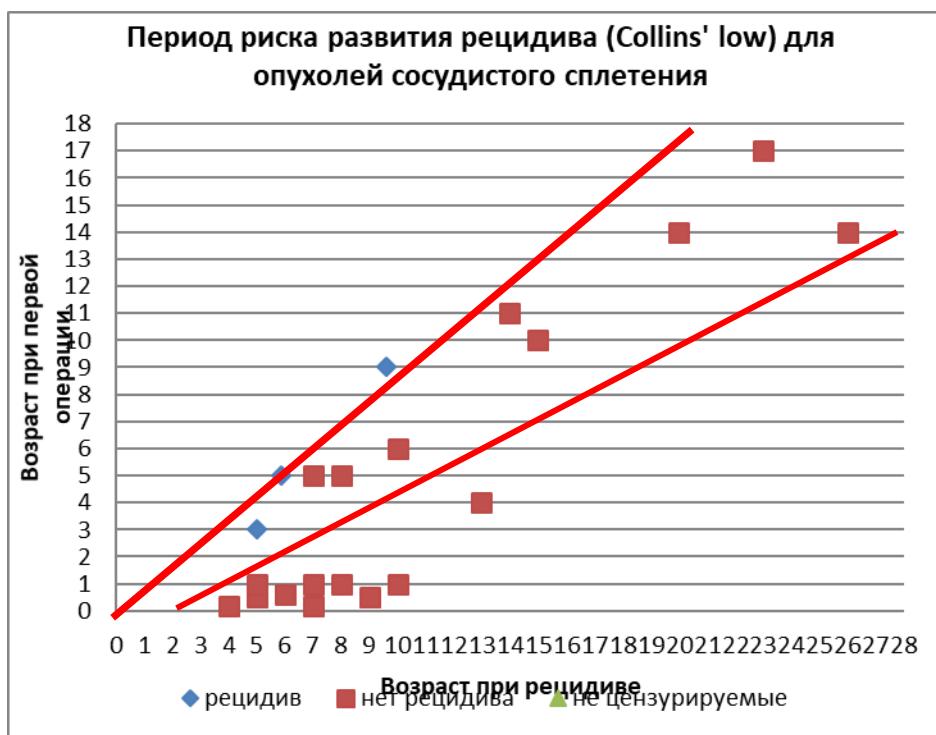


Рисунок 99 – Характеристика послеоперационного периода у детей с опухолями сосудистого сплетения

Наибольшее количество исключений из закона Коллинза было выявлено в группе пациентов с глиальными опухолями. В большинстве случаев речь шла о так называемых доброкачественных глиомах.

Среди пациентов с анапластическими астроцитомами один летальный исход был зафиксирован за пределами периода ожидаемого риска (рисунок 100).

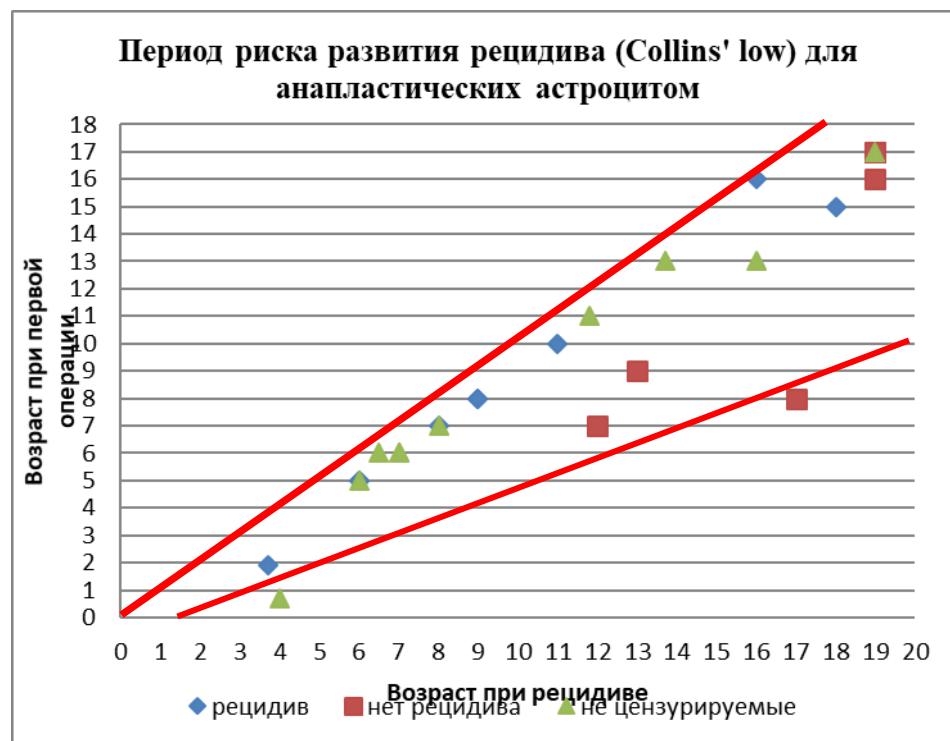


Рисунок 100 – Характеристика послеоперационного периода у детей с анапластическими астроцитомами

У двух детей (7,4%) с пилоцитарными астроцитомами выявлен повторный рост опухоли в разное время после окончания ожидаемого периода риска, еще один пациент с пиломиксоидной астроцитомой скончался через 2 года после окончания периода Коллинза (рисунок 101).

В группе больных с диффузными астроцитомами также были отмечены исключения из правила Коллинза (рисунок 102).

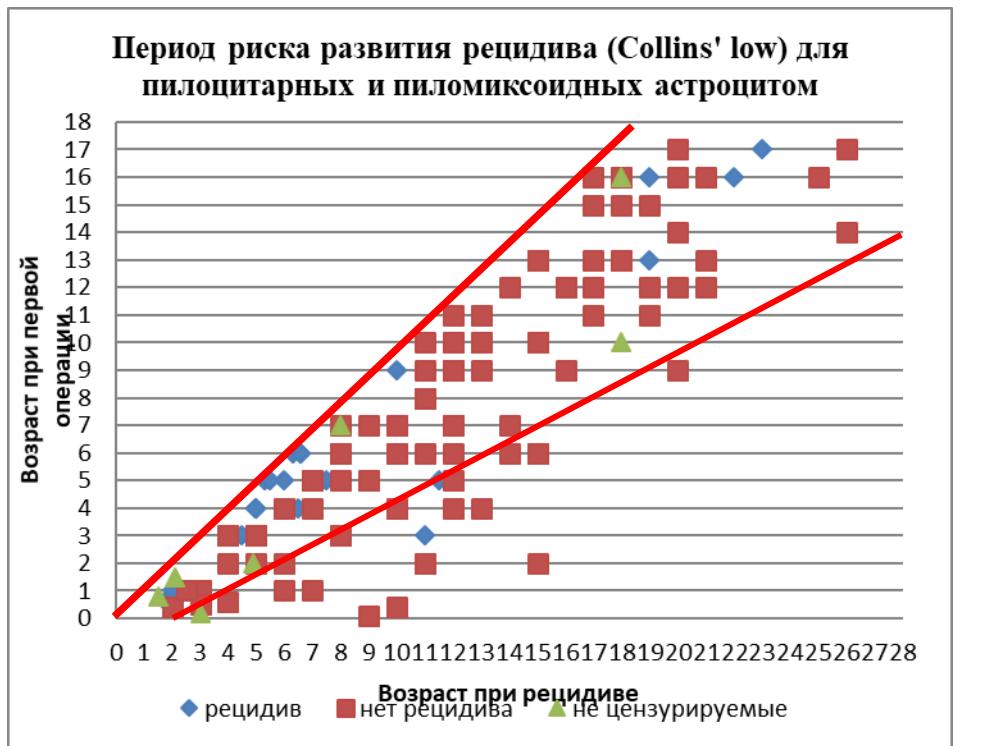


Рисунок 101 – Характеристика послеоперационного периода у детей с пилоцитарными и пиломиксOIDНЫМИ астроцитомами



Рисунок 102 – Характеристика послеоперационного периода у детей с диффузными астроцитомами

Среди олигодендроглиальных новообразований исключений из правила Коллинза обнаружено не было. В этой группе отмечено только два случая повторного роста опухоли в пределах ожидаемого интервала времени.

Одно исключение из правила Коллинза было выявлено в группе нейроглиальных новообразований. Продолженный рост опухоли развился спустя 4 года после операции, что превысило на 17 месяц период ожидаемого риска (таблица 19, рисунок 103).

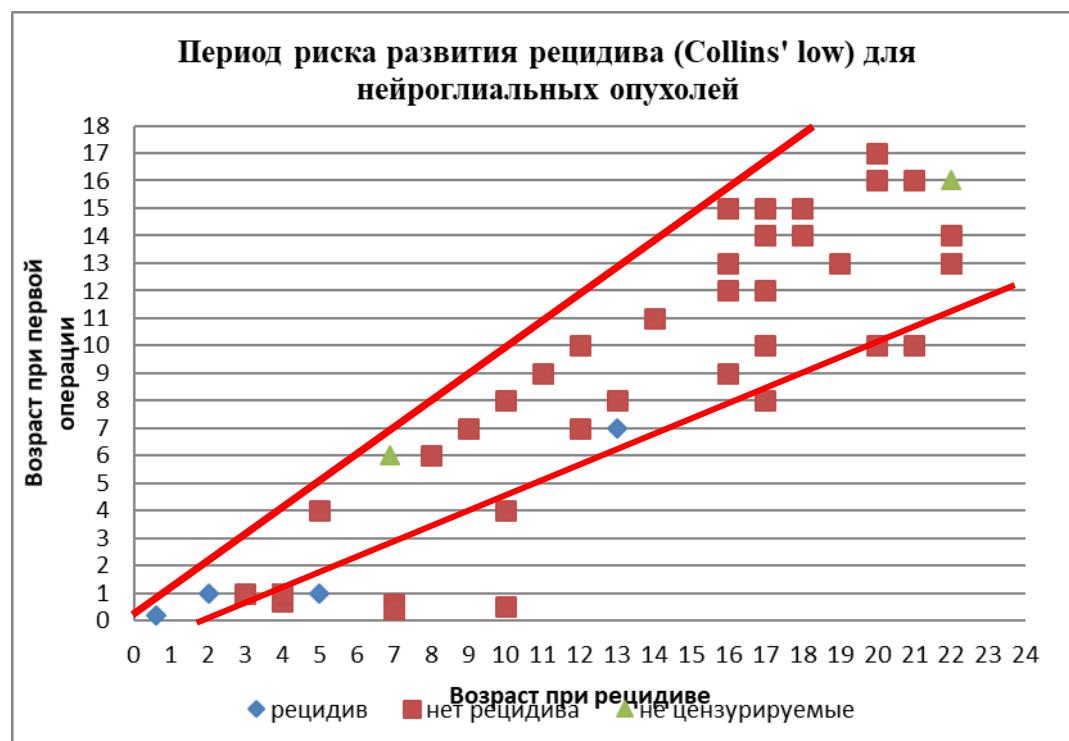


Рисунок 103 – Характеристика послеоперационного периода у детей с нейроглиальными опухолями

Таблица 19 – Частота развития повторного роста НЭО и летальных исходов в пределах периода риска Коллинза

Гистологический вариант НЭО	Количество наблюдений	Частота рецидива НЭО	% рецидива опухоли за пределами периода Коллинза	% летальных исходов, развившихся за пределами периода Коллинза
Медуллобластомы	64	23,4%	0	0
АТРО	12	66,7%	25%	0
Др.эмбриональные опухоли	19	31,6%	0	0
Пилоцитарные и пиломиксOIDные астроцитомы	146	23,9%	5,7%	0
Диффузные астроцитомы	53	17,3%	12,5%	25%
Олигодендроглиальные опухоли	18	11%	0	0
Анапластические астроцитомы	25	36%	0	11,1%
Глиобластомы	15	40%	0	0
Эпендимомы	34	44%	0	0
Нейроглиальные опухоли	45	17,8%	12,5%	0
Опухоли сосудистого сплетения	21	14,3%	0	0

Таблица 20 – Характеристика пациентов с НЭО, у которых повторный рост опухоли выявлен после завершения периода Коллинза

№	Возраст к моменту операции	Гистотип	Локализация опухоли	Объем удаления опухоли	Послеоперационное лечение	БРП (безрецидивный период) (мес)	Превышение периода Коллинза (мес)
1	2	3	4	5	6	7	8
1	1 год 6 мес	АТРО	ЗЧЯ	Субтотально	ХТ	40	13
2	4 мес	АТРО	ЗЧЯ	Субтотально	ХТ	18	5
3	5 лет	ПА	ХСО	Частично	ХТ	75	6

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7	8
4	3 года	ПА	Лобная доля	Частично	-	96	40
5	2 года	Диффузна я астроцито ма	Мозжечок	Субтотально	-	72	45
6	1 год 10 мес	Десмоплас тическая инфартиль ная астроцито ма	Базальные ганглии	Частично	ХТ	48	17

Таблица 21 – Характеристика пациентов с НЭО, у которых наступил летальный исход после окончания периода Коллинза

№	Возраст к моменту операци и	Гистоти п	Локализац ия опухоли	Объем удаления опухоли	Послеопе рационно е лечение	ОВ (мес)	Превыше ние периода Коллинза (мес)
1	2 мес	ПМА	ХСО	Частично	-	36	25
2	1 г 2 м	ДА	ХСО	Частично	ХТ	86	49
3	8	ДА	Базальные ганглии	Частично	ХТ/ЛТ	106	16

Мы решили оценить правило Коллинза для многократных рецидивов нейроэпителиальных церебральных опухолей в детском возрасте.

Всего повторных операций по поводу удаления рецидива НЭО в нашей группе проведено 75 пациентам разных гистологических вариантов. Данная группа была взята для дальнейшего анализа.

Повторный рецидив/продолженный рост опухоли в этой группе был выявлен в 20 случаях. Гистологическая структура НЭО в данной подгруппе следующая: доброкачественные астроцитомы – 5, анапластические астроцитомы –

2, эпендимомы – 6, медуллобластомы – 2, АТРО – 3, по одной нейроглиальной опухоли и хориоидкарциноме.

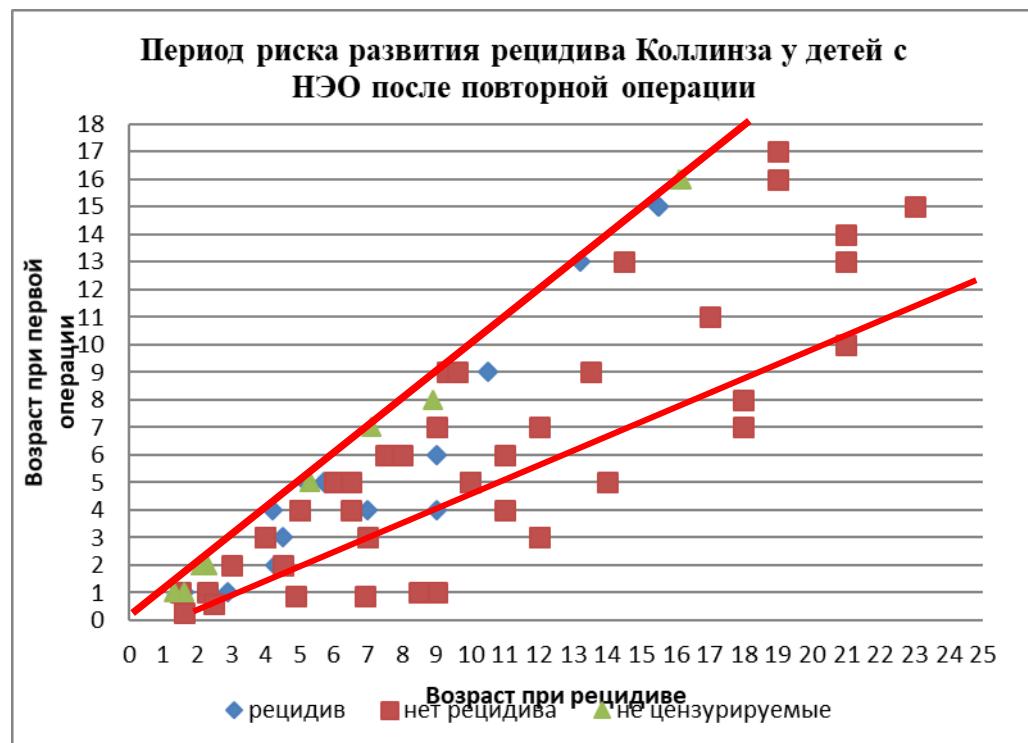


Рисунок 104 – Особенности послеоперационного периода у детей с НЭО после повторной операции

Методика оценки периода Коллинза для данной группы была идентична таковой для первичных пациентов, т.е. расчет интервала рецидива/летального исхода и безрецидивного периода производился от момента повторной операции.

Оказалось, что после повторных операций по удалению НЭО закон Коллинза также показал свою валидность (рисунок 104).

ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Для изучения возможных факторов риска повторного роста нейроэпителиальной опухоли головного мозга был проведен сравнительный анализ двух групп пациентов детского возраста. В основную группу (1 группа) вошли дети с рецидивом/процедивом НЭО (121 случай), в контрольную (2 группа) – пациенты тех же гистологических групп, у которых повторный рост опухоли за период наблюдения отмечен не был (294). Изучены факторы, которые по данным современной литературы, и на наш взгляд, могут являться вероятными предикторами рецидива или продолженного роста нейроэпителиальных новообразований.

5.1. Анализ факторов риска рецидива нейроэпителиальной опухоли среди индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания

Таблица 22 – Распределение пациентов с рецидивом и без рецидива НЭО в зависимости от пола

	Пол		Всего
	Мальчики	Девочки	
1 группа	65 (53,7%)	56 (46,3%)	121 (100%)
2 группа	145 (49,3%)	149 (50,7%)	294 (100%)
Всего	210 (50,6%)	205 (49,4%)	415 (100%)

Как и ожидалось, зависимость частоты развития прогрессии НЭО от пола выявлена не была (таблица 22). В том числе, был проведен сравнительный анализ частоты прогрессии НЭО у девочек пубертатного периода для оценки возможного влияния гормонального фона на прогрессию новообразования. Было отмечено, что в данный возрастной период у девочек развитие прогрессии опухоли отмечено в 1,4 раза чаще, однако, данное различие оказалось статистически не значимым ($OR=1,4$; 95% CI, 0,7-2,9).

Таблица 23 - Распределение пациентов с рецидивом и без рецидива НЭО в зависимости от возраста к моменту операции

	Возраст (лет)						Всего
	< 1	1-3	4-7	8-12	12-15	>15	
1 группа	9 (7,4%)	32 (26,4%)	42 (34,7%)	20 (16,5%)	10 (8,3%)	8 (6,6%)	121 (100%)
2 группа	15 (5,1%)	52 (17,7%)	80 (27,2%)	66 (22,4%)	59 (20,1%)	22 (7,5%)	294 (100%)
Всего	24	84	122	86	69	30	415

Дети дошкольного возраста статистически значимо более предрасположены к прогрессии опухоли ($OR=2,2$; 95% CI, 1,4-3,4) (таблица 23)

Как показал статистический анализ, особенности течения внутриутробного периода не оказывают возможного влияния, по нашим данным, на частоту рецидива НЭО.

Таблица 24 – Распределение пациентов с рецидивом и без рецидива НЭО в зависимости от порядкового номера беременности, от которой рожден ребенок

	Беременность, от которой рожден пациент					Всего
	I	II	III	IV	V и >	
1 группа	36 (41,4%)	21 (24,1%)	12 (13,8%)	10 (11,5%)	8 (9,2%)	87 (100%)
2 группа	108 (46,1%)	75 (32,1%)	27 (11,5%)	13 (5,5%)	11 (4,7%)	234 (100%)
Всего	144	96	39	23	19	321

Детальный акушерский анамнез удалось изучить в 77,3% случаев (таблица 24). Дети с НЭО, рожденные от первой беременности, не относятся к группе риска по развитию прогрессии опухоли. Но 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).

Взаимосвязь между клиническим течением и развитием повторного роста НЭО

Проведен сравнительный анализ длительности анамнеза, который не выявил статистически значимого влияния продолжительности заболевания на вероятность развития в последующем повторного роста опухоли.

Изучение основных вариантов клинической манифестации НЭО у пациентов двух групп показало, что наличие эпилептического синдрома в дебюте заболевания статистически значимо чаще выявлено в контрольной группе ($OR=0,47$; 95%CI 0,2-0,9). Вероятно, это обусловлено тем, что пароксизмальный синдром более характерен для менее агрессивных нейронально-gliальных и смешанных новообразований, которые редко дают рецидив.

Среди остальных типов клинической манифестации достоверной взаимосвязи с повторным ростом опухоли не выявлено.

5.2. Факторы риска развития повторного роста нейроэпителиальной опухоли среди особенностей бластоматозного процесса

Проведен сравнительный анализ параметров опухолевого процесса в качестве вероятных предикторов рецидива/процедива. Оценивали следующие параметры: размер и структура опухоли, степень контрастирования по данным нейровизуализации, локализацию, степень анаплазии.

Для оценки возможного влияния контрастирования опухоли на частоту возникновения её прогрессии был проведен сравнительный анализ двух групп пациентов. В первую вошли дети, у которых выявлена прогрессия опухоли, во вторую – без рецидива (контрольная группа).

В результате сравнительного анализа было установлено, что при контрастировании опухоли частота возникновения её прогрессии выше в 1,6 раза, чем при отсутствии накопления контраста по данным МРТ ($OR=1,621$). Однако

наблюдаемая зависимость оказалась статистически не значимой (95% CI в интервале 0,8-3,3).

При анализе зависимости степени контрастирования (умеренное или выраженное) также не было выявлено статистической значимости различий. Следует лишь отметить более отчетливую тенденцию в частоте развития прогрессии опухоли в группе с более выраженным накоплением контраста (OR=1,98; 95%CI в интервале 0,96-4,1).

Как показал статистический анализ, наличие кистозного компонента в структуре опухоли также не влияет на развитие в послеоперационном периоде рецидива НЭО (OR=1).

Как и ожидалось, отчетливое влияние на частоту развития рецидива оказывает степень анаплазии опухоли. У пациентов с НЭО IV ст.анаплазии прогрессия новообразования будет отмечаться в 1,6 раза чаще (95% CI, 1,01-2,55). Если говорить обо всех злокачественных новообразованиях (III-IV), то данная корреляция оказалась еще более значимой (OR=2,3; 95% CI, 1,5-3,5).

Наличие метастазов опухоли по нашим данным является статистически значимым фактором, связанным с высокой частотой локальной прогрессии НЭО. Впрочем, это является ожидаемым и согласуется со многими литературными данными. В целом, метастазирование опухоли, независимо на каком этапе оно было обнаружено (дооперационном, послеоперационном), увеличивает риск развития локального рецидива НЭО почти в 3,5 раза (OR=3,4; 95% CI 2,1-5,4).

При этом, как показали статистические расчеты, не отмечено достоверное влияние наличия метастазов при первичной диагностике на риск локальной прогрессии НЭО. Хотя этот показатель в основной группе отмечен в 1,5 раза чаще, чем в контрольной, различие оказалось не значимым (OR=1,5; 95% CI 0,7-3,1). А вот метастазирование опухоли после первой операции коррелирует с развитием повторного роста опухоли (OR=2,8; 95% CI 1,5-5,1).

Сравнительная оценка влияния локализации опухоли на частоту её рецидива/процедива не выявила каких-либо статистически значимых различий, за исключением расположения по отношению к тенториуму ($p=0,04$). У больных с

НЭО ЗЧЯ значимо чаще отмечался повторный рост. Выявлена тенденция к увеличению количества случаев с продолженным ростом НЭО при локализации новообразований в функционально-значимых зонах мозга, при глубинном его расположении (таблица 25). Вероятно, это обусловлено низкой радикальностью операций при указанном распространении бластоматозного процесса.

Таблица 25 – Распределение пациентов с НЭО в зависимости от локализации опухоли в обеих группах

Локализация НЭО	Рецидивы НЭО		Контрольная группа		Всего		
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
ЗЧЯ	Мозжечок	38	31,4	114	38,8	152	36,6
	4 жел	9	7,4	11	3,7	20	4,8
	Мост	9	7,4	21	7,1	30	7,2
	Продолг. мозг	2	1,6	4	1,4	6	1,4
	Ножки мозга	2	1,6	2	0,7	4	0,95
	Четверохолмие	2	1,6	1	0,35	3	0,75
	Боков.цистерна	3	2,5	1	0,35	4	0,95
	Пинеал.обл	4	3,2	7	2,4	11	2,6
Супратенториальная	Лоб-я доля	5	4,1	26	8,8	31	7,5
	Тем-я доля	4	3,2	10	3,4	14	3,4
	Вис-я доля	10	8,3	29	9,9	39	9,4
	Затыл-я доля	-	-	8	2,7	8	1,9
	Боковой жел	4	3,2	4	1,4	8	1,9
	Прозр. перегор	2	1,6	5	1,7	7	1,7
	Мозолистое тело	2	1,6	1	0,35	3	0,75
	Таламус	8	6,4	17	5,8	25	6
	Подкорковые стр-ры	2	1,6	5	1,7	7	1,7
	Островок	-	-	1	0,35	1	0,25
	ХСО	7	5,8	20	6,8	27	6,5
	Полость З жел	4	3,2	2	0,7	6	1,4
	Дно З жел	4	3,2	5	1,7	9	2,2
	Всего	121	100	294	100	415	100

5.3. Значение показателя пролиферативной активности опухоли (ki-67)

Одним из основных показателей пролиферативной активности опухоли является индекс ki-67. В большинстве исследований он демонстрирует устойчивую взаимосвязь с рецидивом опухоли, характеризую агрессивность бластоматозного процесса, склонность к прогрессии и менее благоприятный результат лечения.

По нашим данным в целом показатель $ki-67 > 4\%$ был отмечен у 87% больных с рецидивом НЭО, в контрольной группе высокий ИПА обнаружено лишь у 64,7% пациентов. 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). Возможно, что определенное влияние на подобный результат оказало отсутствие данного показателя (ki-67) у всех обследованных больных и с увеличением количества наблюдений данное отличие оказалось бы достоверным.

5.4. Молекулярно-генетические особенности нейроэпителиальной опухоли и их возможное влияние на частоту рецидива

Мутации IDH1/2 были изучены в опухолевых образцах 32 пациентов с различными гистологическими типами НЭО, из них, в 23 случаях – при повторном росте.

В целом в группе было отмечено значительное преобладание мутантного типа IDH в контрольной группе больных.

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, даже довольно существенные среди пациентов с ПА и ГБ, оказались, однако, статистически не значимыми ($OR=0,44$; 95% CI 0,1-2,6).

Экспрессия белка теплового шока Hsp70 и его корреляции с некоторыми параметрами течения бластоматозного процесса у детей с НЭО

По данным иммуногистохимического исследования у всех пациентов отмечалась экспрессия шаперона Hsp70. В зависимости от локализации белка в клетке было выделено три паттерна экспрессии Hsp70: (1) «цитоплазматический», когда белок преимущественно локализован в цитоплазме раковых клеток; (2) «ядерный», когда шаперон преимущественно присутствует в ядре клеток, и (3) «смешанный» паттерн (рисунок 105). Высокий уровень присутствия шаперона в цитоплазме клеток объясняется его цитопротективной ролью, регуляцией внутриклеточного белкового гомеостаза (протеостаза), а также противоапототической функцией (Hartletal., 2002; Schmittetal., 2007).

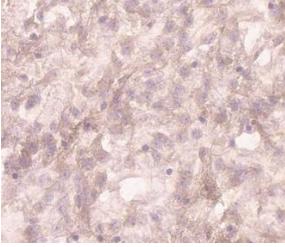
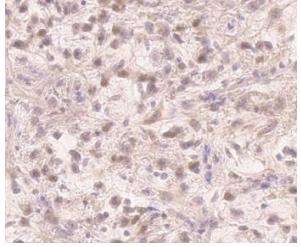
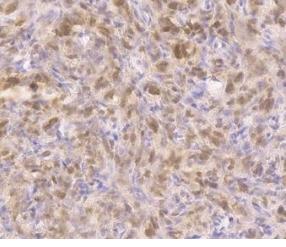
Цитолазматический паттерн экспрессии Hsp70	Ядерный паттерн экспрессии Hsp70	Смешанный паттерн экспрессии Hsp70
		
Анапластическая астроцитома (GIII)	Пилоцитарная астроцитома (GI)	Глиобластома (GIV)

Рисунок 105 – Иммуногистохимическое исследование экспрессии белка теплового шока Hsp70 в опухолевых клетках. Представлены репрезентативные данные световой оптической микроскопии срезов опухолевой ткани (увеличение X40). Шкала, 50 мкм

Иммуногистохимический анализ парафиновых срезов тканей опухоли показал, что у 17/27 пациентов с пилоцитарной астроцитомой (GI) отмечался низкий уровень экспрессии шаперона и у 10/27 пациентов – высокий уровень.

При диффузной астроцитоме большинство пациентов (10/13) имело низкий уровень экспрессии Hsp70. У больных с НЭО III и IV степени анаплазии выявлена повышенная экспрессия шаперона (интенсивность окрашивания срезов 2 и 3) по сравнению с доброкачественными глиомами.

Более высокая частота рецидива опухоли выявлена у больных с ПА 8/17 с низкой экспрессией Hsp70, что косвенно может указывать на роль Hsp70 в туморогенезе.

Анализ продолжительности безрецидивного периода показал, что в группе с выраженной экспрессией шаперона наблюдается значимое увеличение PFS (рисунок 106).

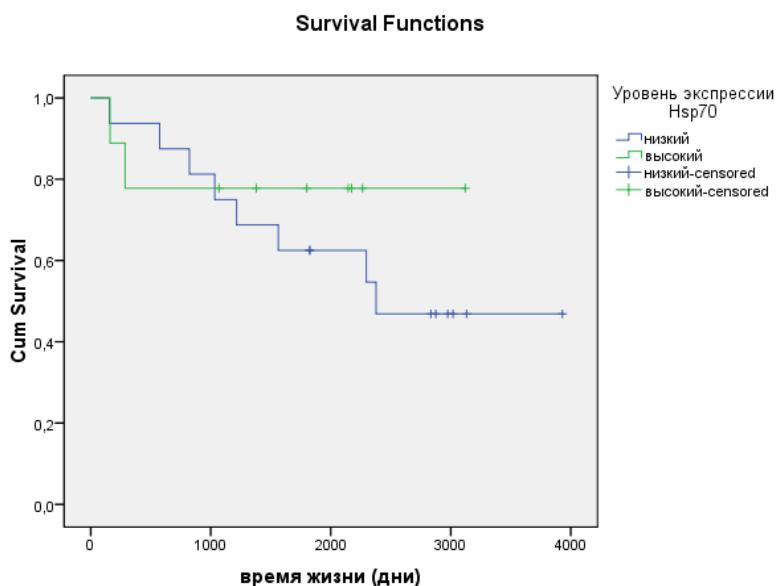


Рисунок 106 – Кривые Каплана-Мейера безрецидивного периода у пациентов с ПА в зависимости от уровня экспрессии белка теплового шока Hsp70

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 ($p<0,01$) (рисунок 107).

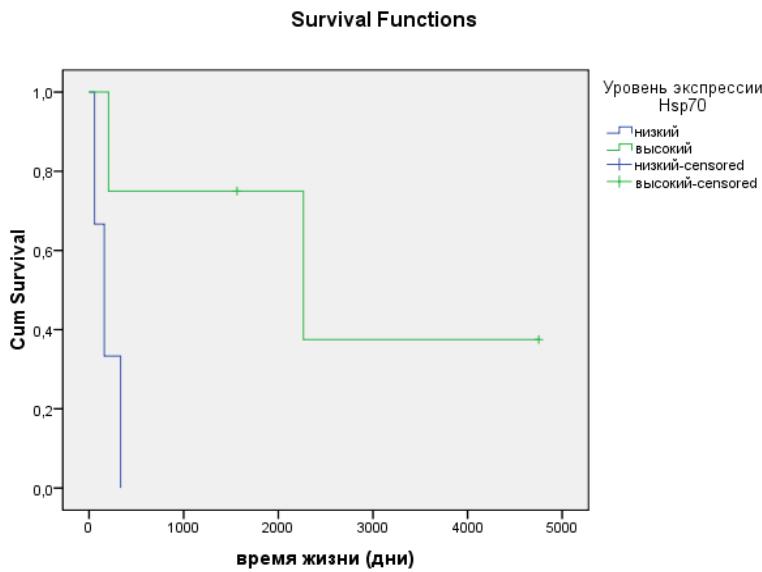


Рисунок 107 – Кривые Каплана-Мейера безрецидивного периода у пациентов с анапластической астроцитомой (GIII) в зависимости от уровня экспрессии белка теплового шока Hsp70

При анализе общей выживаемости у пациентов с анапластической астроцитомой отмечалось увеличение общей выживаемости пациентов в группе с высокой экспрессией Hsp70 до $5239,50 \pm 1389,54$ дней по сравнению с группой с низким уровнем Hsp70 – $226,67 \pm 82,10$ дней ($p<0,01$) (рисунок 108).

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 (рисунок 109).

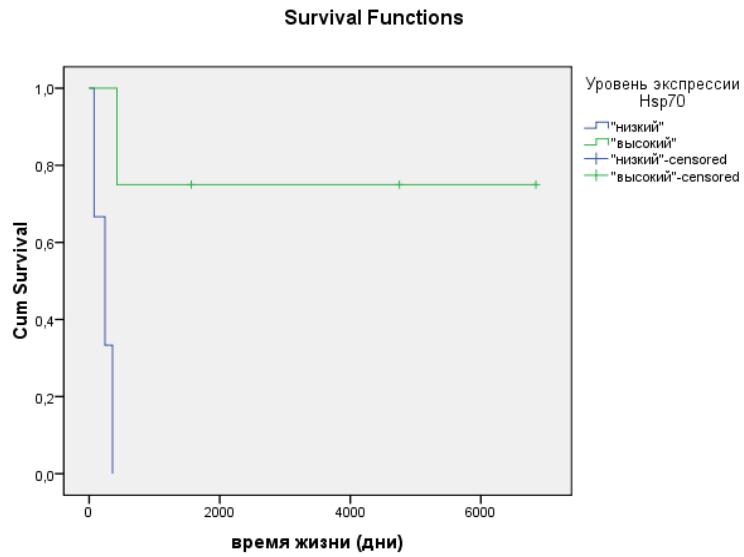


Рисунок 108 – Кривые Каплана-Мейера общей выживаемости пациентов с анатомической астроцитомой (GIII) в зависимости от уровня экспрессии белка теплового шока Hsp70

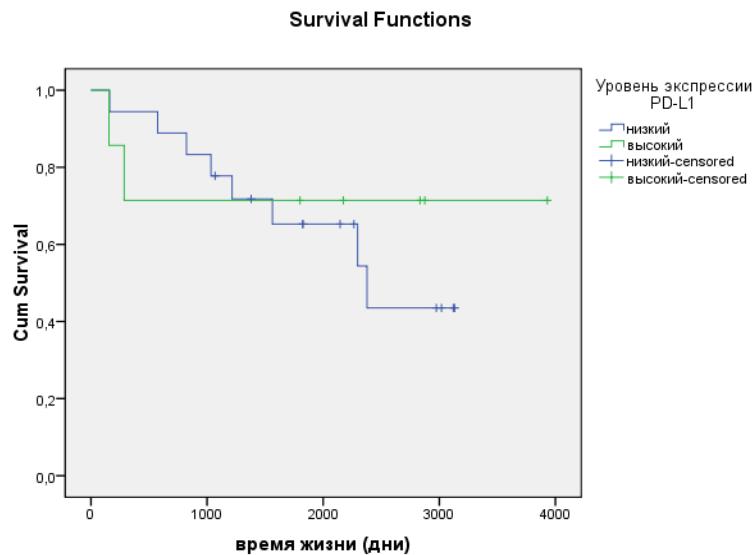


Рисунок 109 – Кривые Каплана-Мейера безрецидивного периода у пациентов с ПА в зависимости от уровня экспрессии маркёра PD-L1

5.5. Влияние хирургических аспектов на развитие рецидива нейроэпителиальной опухоли

Одним из самых изученных факторов, достоверно влияющих на частоту рецидива опухолей головного мозга у пациентов любого возраста, является радикальность удаления бластоматозной ткани. Наши результаты также подтверждают зависимость рецидива НЭО от полноты её резекции (таблица 26).

Как и ожидалось, различие результатов в группах получилось довольно значимым ($p<0,05$). То есть, мы можем декларировать, что неполная резекция опухоли достоверно оказывает влияние на развитие прогрессии НЭО.

Таблица 26 – Распределение пациентов с НЭО зависимости от степени
радикальности удаления новообразования

	Степень удаления опухоли					Всего
	Биопсия	Частичное	Субтотальное	Близкое к тотальному	Тотальное	
1 группа	3 (2,5%)	51 (42,1%)	41 (33,9%)	10 (8,3%)	16 (13,2%)	121 (100%)
2 группа	13 (4,4%)	61 (20,7%)	64 (21,8%)	17 (5,8%)	139 (47,3%)	294 (100%)
Всего	16 (3,8%)	112 (27%)	105 (25,3%)	27 (6,5%)	155 (37,3%)	415 (100%)

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

Вероятно, справедливо мнение, что резекция бластоматозной ткани сама по себе может являться стимулирующим фактором для продолженного роста опухоли, поэтому это во многом объясняет эффективность принципа «все или ничего» при хирургическом лечении НЭО. К примеру, после биопсии опухоли

частота прогрессии не столь высока, хотя и выше, чем после тотального удаления опухоли, что говорит о правомочности подобного сравнения и вероятном изменении (ускорении) скорости роста новообразования после биопсии. Данное отличие, однако, статистически оказалось не достоверным, как, например, при сравнении с частичным или близким к тотальному удалением новообразования.

При анализе зависимости прогрессии опухоли от степени её удаления в группе злокачественных НЭО (III-IV ст. анаплазии) была также выявлена статистическая значимость отличий в группе полного и неполного удаления. У доброкачественных НЭО степень удаления опухоли имеет еще более сильную корреляцию с частотой рецидива ($p<0,05$).

Таким образом, наши данные убедительно подтверждают другие научные исследования, которые указывают на радикальность удаления опухоли как на наиболее значимый предиктор её прогрессии.

С другой стороны, очевидно, что после 70 или 95% объема резекции новообразования будет сохраняться различный по размеру фрагмент резидуальной опухоли в зависимости от её первоначального объема. Поэтому помимо степени удаления опухоли важен объем остаточной бластоматозной ткани (т.н. критический объем опухоли).

Для изучения данного предположения были отобраны две группы пациентов. В первую вошли наблюдения, где НЭО была удалена totally, 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», в эту группу вошли 28 пациентов.

Степень радикальности удаления опухолевой ткани оценивали по данным МРТ, выполненной в первые 24-72 часа после операции и затем при повторном МР обследовании через 3-6 мес. Тотальным удалением считалось отсутствие признаков бластоматозной ткани на Т1 постконтрастных изображениях МРТ, Т2-FLAIR.

Существенных отличий по возрасту и полу в сравниваемых группах не было.

Наблюдений с опухолями субтенториальной локализации (75,9%) было больше в группе не полного удаления.

Отличие между группами было отмечено в характеристике бластоматозной ткани. Как видно из таблицы 27, неполным удаление опухоли чаще было в группе с распространенными новообразованиями, вовлекающими в бластоматозный процесс среднюю линию мозга, а также при кистозных НЭО.

Таблица 27 – Сравнительная характеристика бластоматозного процесса у пациентов с тотальным и близким к тотальному удалением НЭО

	Вовлечена средняя линия	Наличие кисты	Накопление контраста	Распространение более, чем на одну структуру	Итого
Тотальное	78 (41,9%)	55 (29,6%)	158 (84,9%)	30 (16,1%)	186 (100%)
Близкое к тотальному	18 (62,1%)	12 (44,8%)	27 (96,5%)	6 (21,4%)	28 (100%)
Всего	96	67	185	36	214

При этом, сравнительный анализ указанных отличий в характеристике бластоматозного процесса между группами показал, что при распространении опухоли за среднюю линию 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 (таблица 28). Более того, во второй группе ряд осложнений встречался чаще, однако, отличия были статистически не значимые.

Таблица 28- Структура послеоперационных осложнений, развившихся в ближайшем послеоперационном периоде

Осложнение	Тотальное удаление	Близкое к тотальному	Итого
Неврологический дефицит стойкий	7 (3,7%)	2 (7,1%)	9
Выраженный отек мозга, потребовавший интенсивной терапии	6 (3,2%)	1 (3,6%)	7
Раневые (скопление ликвора, ликворея, инфекционные)	7 (2 потребовалось ЛШО) (3,7%)	4 (1 потребовалось ЛШО) (14,3%)	11
Всего пациентов с осложнениями (в ряде случаев осложнения сочетались)	8 (4,3%)	2 (7,1%)	10 (4,6%)
Всего больных	186	28	214

Все операции проводили с использованием микроскопа и в подавляющем большинстве случаев применяли также дополнительную интраоперационную поддержку: навигация, флуоресценция, ЭФК, эндоскопическая ассистенция. Таким образом, операции в обеих группах выполнялись в равных условиях в сравнимых группах пациентов.

В группе тотального удаления 10 пациентов после операции получили адьювантную терапию (8 из них в течение первого месяца): в 9 ХТ, в 4 вместе с ЛТ. Во второй группе адьювантная терапия проводилась в 5 случаях, при этом, ХТ (4) и ЛТ (2) отдельно и совместно – только у одного.

Сравнительный анализ обеих групп при возникновении рецидива НЭО

Рецидив опухоли был выявлен в 16 (8,6%) наблюдениях после тотального удаления новообразования (1 группа) и в 10 (35,7%) – после близкого к тотальному (2 группа) (таблица 29). Исследование оценки шансов выявило, что рецидив НЭО статистически значимо чаще (почти в 6 раз) будет отмечаться при

близком к тотальному удалению опухоли (2 группа), чем при тотальном (OR=5,9; 95% CI 2,3-14,9).

Распределение пациентов с рецидивом по возрасту в обеих группах представлено на рисунке 110.

Если в 1 группе отмечается некоторое преобладание детей старшего школьного возраста, то во 2 группе – только дети дошкольного возраста, за исключением одного случая старше 15 лет.

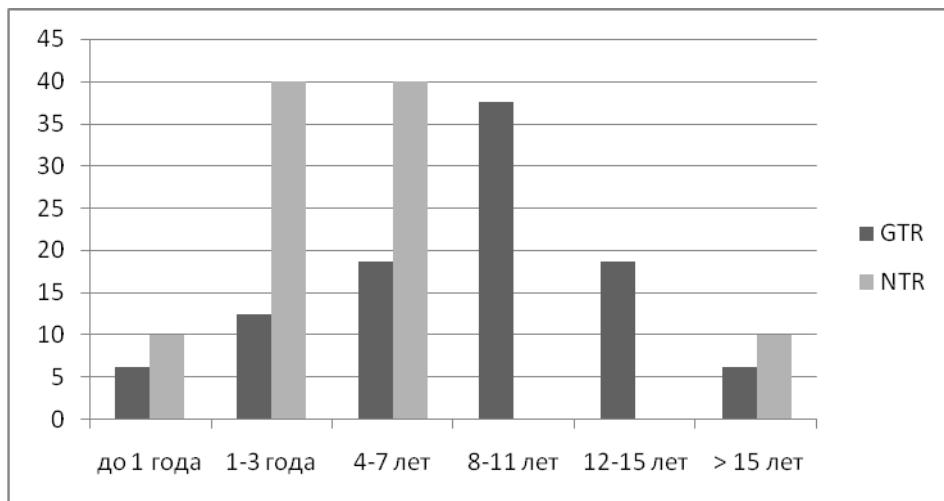


Рисунок 110 – Распределение пациентов с рецидивом НЭО после тотального и близкого к тотальному удалению опухоли в зависимости от возраста

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%.

Таблица 29 – Сравнительная характеристика особенностей прогрессирования НЭО (локальный рецидив и/или метастазирование) у детей в зависимости от степени резекции новообразования (тотальное или близкое к тотальному) и гистоструктуры опухоли (гистотип НЭО, степень анаплазии)

Гистотип	Коичество пациентов (n)	Степень удаления опухоли (TOT – тотальное; БТУ – близкое к тотальному)	Локальный рецидив опухоли (n/%)	MTC n	Случаев прогрессии опухоли (рецидив и/или МТС) (n/%)	Количество повторно оперированных
1	2	3	4	5	6	7
I степень анаплазии	97	TOT 85	2/4,6	0	2 (2,3%)	2
		БТУ 11	2/18,2	1	3 (27,3%)	2
Пилоцитарная астроцитома	55	TOT 43	2/4,6	0	2/4,6	2
		БТУ 11	2/18,2	1	2/18,2	2
субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	1	TOT	0	0	0	0
гангиоглиомы	12	TOT 12	0	0	0	0
гангиоцитомы	4	TOT 4	0	0	0	0
десмопластическая инфантильная гангиоглиома	2	TOT	0	0	0	0
дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	6	TOT	0	0	0	0
папиллярная глионейрональная опухоль	1	TOT	0	0	0	0
розеткообразующая глионейрональная опухоль	1	TOT	0	0	0	0
хориоидпапиллома	10	TOT 10	0	0	0	0
пинеоцитома	5	TOT	0	0	0	0
II степень анаплазии	47	TOT 41	0	0	0	0
		БТУ 5	3/60	0	3 (60%)	3
Диффузная астроцитома	14	TOT 13	0	0	0	0

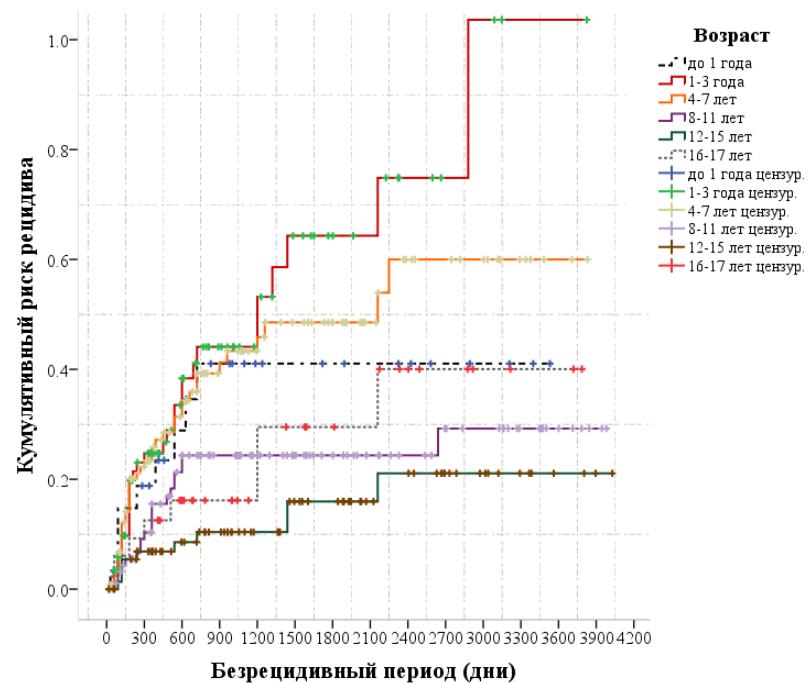
Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7
Атипическая хориоидпапиллома	2	ТОТ 2	0	0	0	0
Нейроцитома	1	ТОТ 1	0	0	0	0
Олигодендроглиома	7	ТОТ 6	0	0	0	0
		БТУ 1	0	0	0	0
Олигоастроцитома	6	ТОТ 6	0	0	0	0
Плеоморфная ксантоастроцитома	1	ТОТ 1	0	0	0	0
Экстравентрикулярная нейроцитома	1	БТУ 1	1	0	1/100	1
Пиломиксоидная астроцитома	10	ТОТ 8	0	0	0	0
		БТУ 2	1/50	0	1/50	1
Эпендимома	5	ТОТ 4	0	0	0	0
		БТУ 1	1/100	0	1/100	1
III степень анаплазии	22	ТОТ 17	4/22,2	4	8 (44,4 %)	3
		БТУ 4	1/50	2	3 (75%)	1
Анапластическая астроцитома	4	ТОТ 4	0	0	0	0
Анапластическая олигодендроглиома	1	ТОТ 1	0	0	0	0
Анапластическая эпендимома	13	ТОТ 10	3/30	4	5/50	2
		БТУ 2	1/50	1	2/100	1
Хориоидкарцинома	4	ТОТ 2	1/50	0	1/50	1
		БТУ 2	0	1	1/50	0
IV степень анаплазии	53	ТОТ 43	9/16,9	28	36 (83,7%)	3
		БТУ 8	2/25	6	8 (100%)	3
АТРО	6	ТОТ 3	1/33,3	2	2/66,7	0
		БТУ 3	2/66,7	3	3/100	3
Глиобластома	3	ТОТ 2	2/100	2	2/100	0
		БТУ 1	0	0	0	0
Медуллобластома	40	ТОТ 35	5/14,3	24	25/67,6	3
		БТУ 3	0	3	3/100	0
Нейробластома	1	ТОТ 1	0	0	0	0
Пинеалобластома	1	БТУ 1	0	0	0	0
Эмбрион.оп (кроме МБ и АТРО)	2	ТОТ 2	1/50	2	1/50	0
Всего	214	ТОТ 186	16 (8,6%)	34	46 (24,7%)	8
		БТУ 28	10 (35,7%)	9	17 (60,7%)	9

В 14 случаях удалось оценить ИПА (ki-67) и оказалось, что данный показатель был в 85,7% случаев выше 4%.

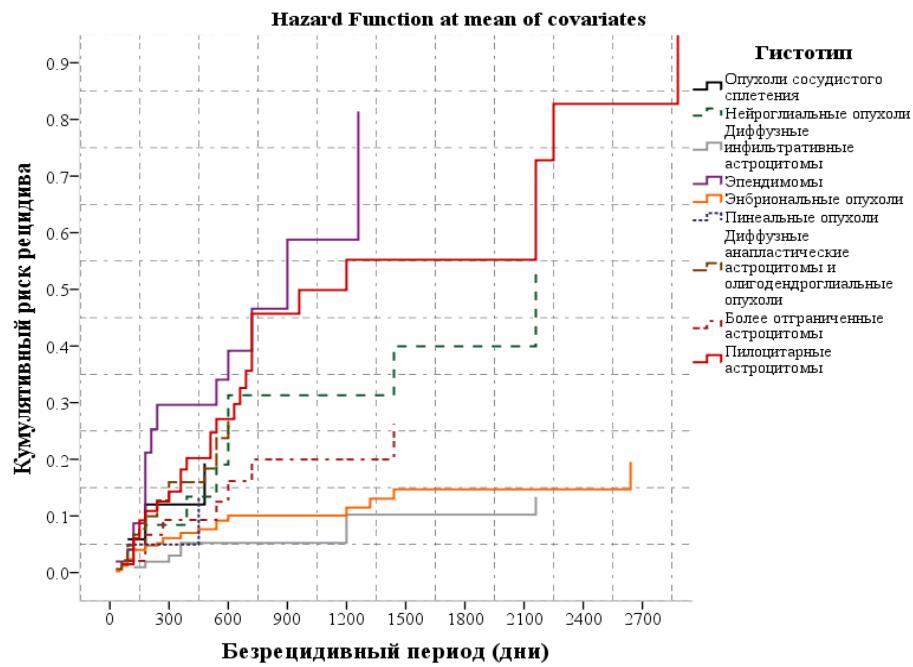
1.6. Мультифакторный анализ предикторов рецидива НЭО головного мозга у детей

Как показал монофакторный анализ, ряд предикторов рецидива оказался статистически значимым. В дальнейшем была проведена оценка независимости указанных предикторов при мультифакторном исследовании. В анализ вошли следующие параметры: пол и возраст пациента, гистотип НЭО, степень анаплазии, локализация опухоли, расположение новообразования относительно тенториума, степень удаления. Ниже приведены графики, отражающие статистическую значимость данных признаков (рисунки 111-114).



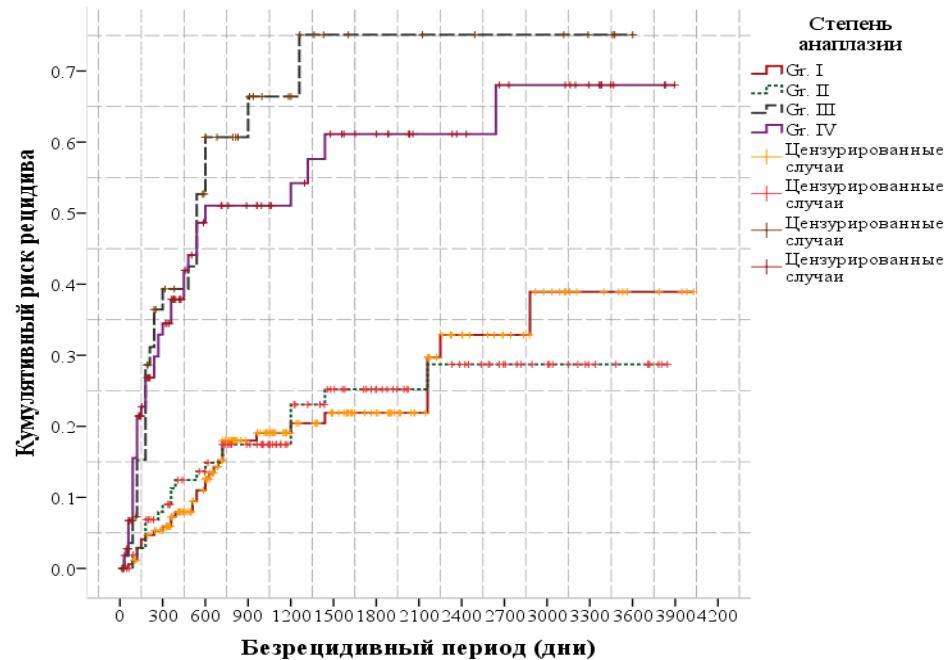
	χ^2	p-value
Log Rank (Mantel-Cox)	23.050	0.000330

Рисунок 111 – Кривая кумулятивного риска рецидива НЭО в зависимости от возраста пациента



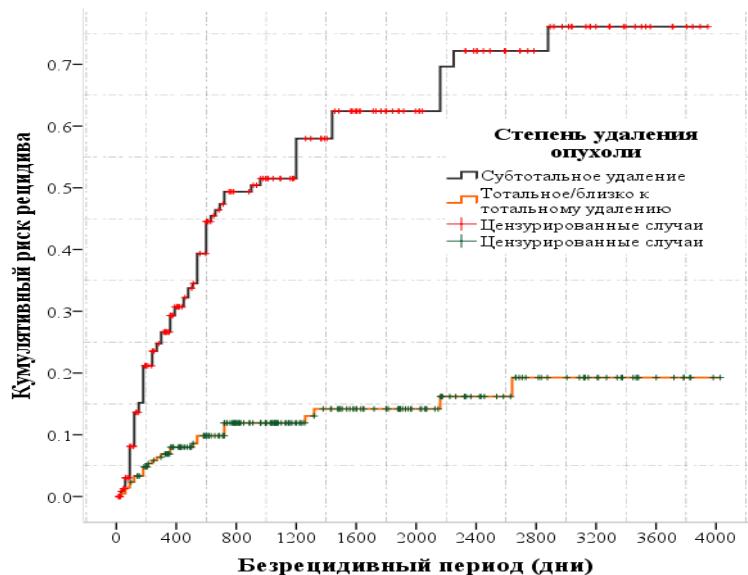
	χ^2	p-value
LogRank (Mantel-Cox)	42.14	0.000001

Рисунок 112 – Кривая кумулятивного риска рецидива НЭО в зависимости от гистологического типа НЭО



	χ^2	p-value
Log Rank (Mantel-Cox)	39.95	0.0000001

Рисунок 113 – Кумулятивный риск развития рецидива в зависимости от степени анатаплазии НЭО



	χ^2	p-value
LogRank (Mantel-Cox)	49.065	0.00001

Рисунок 114 – Кумулятивный риск рецидива в зависимости от степени удаления опухоли

В таблице 30 представлены факторы, которые и при мультифакторном анализе оказались статистически значимыми независимыми предикторами рецидива НЭО у детей.

Таблица 30 – Предикторы рецидива НЭО головного мозга у детей при мультифакторном анализе

Фактор	Стат.значимость
Возраст (1-6)	0.0001547
Гистотип	0.0370596
Степ. анаплаз. (1, 2, 3, 4)	0.0000000
Степень удален. опух. (0, 1)	0.0000000

При этом для риска развития рецидива НЭО не показали статистическую значимость следующие факторы: пол ребенка, локализация опухоли. Хотя, при монофакторном анализе зависимость расположения НЭО по отношению к тенториуму характеризовалась как предиктор рецидива опухоли.

5.7. Оценка эффективности адьювантных методов лечения и их возможное влияние на частоту рецидива нейроэпителиальной опухоли у детей

В нашей группе послеоперационное противоопухолевое лечение было проведено 189 (41,3%) больным с НЭО.

При этом, в 9 (4,7%) случаях из 189 химиолечевое лечение было проведено до удаления НЭО: в 5 случаях ХТ/ЛТ, в одном – только ЛТ, в трех – только ХТ (таблица 31).

В 63 (33,3%) случаях 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, однако, значимых отличий не показал.

Таблица 31 – Результаты применения различных методов адьювантной терапии у детей после удаления нейроэпителиальной опухоли головного мозга

	ХТ	ЛТ	ХТ/ЛТ
1	2	3	4
Возраст			
Младше 1 года	11 (20,7%)	-	2 (1,9%)
1-3 лет	28 (36,2%)	-	17 (16,2%)
4-7 лет	7 (25,9%)	7 (30,4%)	37 (35,2%)
8-11 лет	2 (3,4%)	5 (21,7%)	25 (23,8%)
12-15 лет	5 (10,2%)	9 (39,1%)	17 (16,2%)
Старше 15 лет	2 (3,4%)	2 (8,7%)	7 (6,7%)

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4
Пол			
Мальчики	33 (60%)	13 (56,5%)	55 (52,4%)
Девочки	22 (40%)	10 (43,5%)	50 (47,6%)
Гистоструктура НЭО			
Пилюцитарные астроцитомы	10 (18,2%)	6 (26,1%)	3 (2,9%)
Пиломиксоидные астроцитомы	1 (1,8%)	-	1 (0,9%)
Диффузные астроцитомы	5 (9,1%)	7 (30,4%)	4 (3,8%)
Анапластические астроцитомы/олигодендроглиомы	4 (7,3%)	4 (17,4%)	15 (14,3%)
Глиобластомы	1 (1,8%)	-	11 (10,5%)
Нейроглиальные опухоли	1 (1,8%)	2 (8,6%)	1 (0,9%)
Эпендимомы	-	1 (4,3%)	1 (0,9%)
Анапластические эпендимомы	8 (14,5%)	3 (13%)	8 (7,6%)
Хориоидкарциномы	1 (1,8%)	-	3 (2,9%)
Медуллобластомы	13 (23,6%)	-	43 (40,9%)
АТРО	6 (10,9%)	-	4 (3,8%)
Другие эмбриональные опухоли	3 (5,4%)	-	7 (6,5%)
Пинеалобластомы	1 (1,8%)	-	4 (3,8%)
Пинеоцитомы	1 (1,8%)	-	-
Степень анаплазии			
I	12 (21,8%)	7 (30,4%)	3 (2,9%)
II	6 (10,9%)	8 (34,8%)	6 (5,7%)
III	13 (23,6%)	8 (34,8%)	27 (25,7%)
IV	24 (43,6%)	-	69 (65,7%)
Степень удаления опухоли			
Биопсия	5 (9,1%)	2 (8,7%)	5 (4,7%)
Частичное	22 (40%)	11 (47,8%)	22 (20,9%)
Субтотальное	12 (21,8%)	4 (17,4%)	29 (27,6%)
Близкое к тотальному	5 (9,1%)	1 (4,3%)	7 (6,7%)
Тотальное	11 (20 %)	5 (21,7%)	42 (40%)
Ki-67			
<4%	2 (6,7%)	5 (38,4%)	2 (3,3%)
>4%	28 (93,3%)	8 (61,6%)	58 (96,7%)
Время от операции до терапии			
<1 мес	26 (47,3%)	10 (43,5%)	70 (66,6%)
>1 мес	27 (49,1%)	13 (56,5%)	30 (28,7%)
До операции	2 (3,6 %)	-	5 (4,7%)
Прогрессия НЭО	29 (52,7%)	5 (18,5%)	27 (25,7%)
Всего больных	55 (100%)	23 (100%)	105 (100%)

Как видно из таблицы 31, повторный рост НЭО в два раза реже развивался у детей после комплексной химиолучевой терапии, по сравнению с группой больных, которым проводилась только химиотерапия (25,7% и 52,7%). Еще реже рецидив/процедив НЭО выявлен в группе детей, которым проводилась только лучевая терапия, однако, в этой подгруппе не было больных младше 3 лет, что вполне объяснимо. Поэтому, сравнение с предыдущими группами будет не вполне адекватным.

5.8. Сравнительная оценка факторов риска рецидива для отдельных гистологических вариантов нейроэпителиальных опухолей

Пилоцитарная астроцитома

Самая многочисленная гистологическая группа НЭО представлена пилоцитарными астроцитомами, повторный рост опухоли был выявлен в 23,1% случаев (рисунок 116). В таблице 32 представлена сравнительная характеристика детей с ПА, у которых отмечен рецидив новообразования.

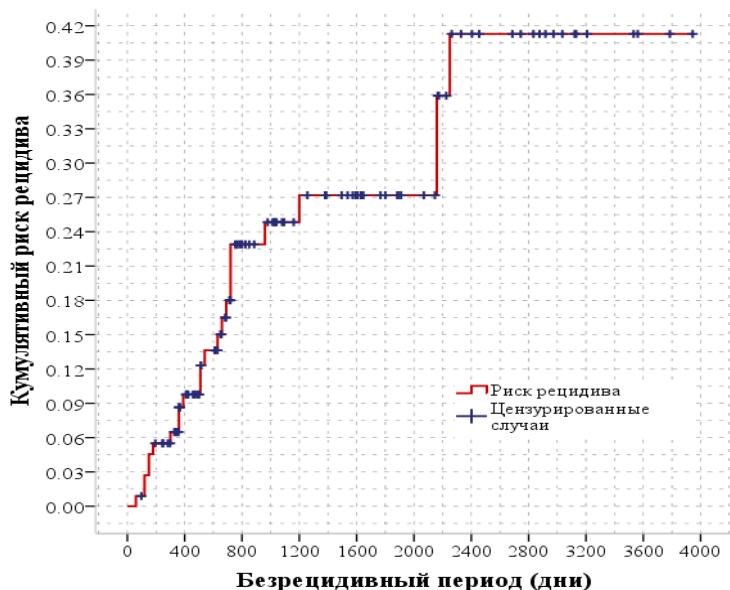


Рисунок 116 – Кумулятивный риск рецидива ПА

Таблица 32 – Сравнительная характеристика пациентов с пилоцитарными астроцитомами с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
Возраст	Младше 1 года	3	6
	1-3 года	4	14
	4-7 лет	14	25
	8-12	1	22
	13-15	2	15
	Старше 15 лет	3	8
Пол	Мужской	15	46
	Женский	12	44
Локализация опухоли	Мозжечок	11	40
	Ствол мозга	4	10
	Полушария ГМ	3	13
	ХСО	8	16
	Пинеальная область	-	2
	Таламопедункулярные	1	9
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	2
	Частичное	16	19
	Субтотальное	7	19
	Близкое к тотальному	-	9
	Тотальное	4	41
Ki-67	До 4%	3	24
	4% и >	10	26
НФ	Да	-	5
	Нет	27	85
Адьювантная терапия	ХТ	3	7
	ЛТ	1	5
	ХТ+ЛТ	1	2
	Нет	22	76
Всего		27	90

Резюме

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.

Пиломиксоидная астроцитома

В 30,8% случаев отмечен повторный рост ПМА в нашей серии (таблица 33).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика пациентов с пиломиксоидными астроцитомами с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
Возраст	Младше 1 года	-	2
	1-3 года	2	3
	4-7 лет	4	7
	8-12	1	1
	13-15	1	4
	Старше 15 лет	-	1
Пол	Мужской	2	5
	Женский	6	13
Локализация опухоли	Мозжечок	4	8
	Ствол мозга	-	2
	Полушария ГМ	1	4
	ХСО	2	3
	Таламус	1	1
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	1
	Частичное	4	5
	Субтотальное	3	3
	Близкое к тотальному	1	1
	Тотальное	-	8
Ki-67	До 4%	1	2
	4% и >	6	3
Адъювантная терапия	ХТ	-	1
	ЛТ	-	1
	ХТ+ЛТ	-	1
	Нет	8	15
Всего		8	18

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.

Резюме

Вероятными предикторами прогрессии ПМА могут быть степень удаления опухоли, статистически значимым фактором оказался ИПА $>4\%$ (OR=15; 95% CI 1,9-113,5). Повторные операции при рецидиве ПМА являются методом выбора.

Диффузная астроцитома

Рецидив ДА в нашей серии был диагностирован в 15,7% случаев (таблица 34, рисунок 117).

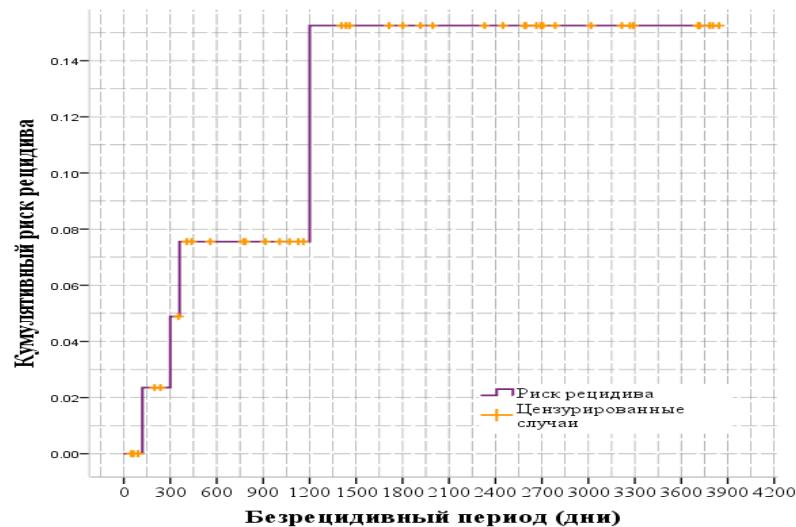


Рисунок 117 – Кумулятивный риск рецидива ДА

Таблица 34 – Сравнительная характеристика пациентов с диффузными астроцитомами с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
Возраст	Младше 1 года	-	-
	1-3 года	3	11
	4-7 лет	2	9
	8-12	3	14
	13-15	-	7
	Старше 15 лет	-	2
Пол	Мужской	3	17
	Женский	5	26
Локализация опухоли	Мозжечок	2	11
	Ствол мозга	1	7
	Полушария ГМ	1	13
	ХСО	2	4
	Пинеальная область	1	2
	Подкорковые структуры	1	6
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	7
	Частичное	4	11
	Субтотальное	4	12
	Близкое к тотальному	-	-
	Тотальное	-	13
Ki-67	До 4%	2	8
	4% и >	?	8
Адъювантная терапия	ХТ	1	4
	ЛТ	-	7
	ХТ+ЛТ	1	3
	Нет	6	30
Всего		8	43

Учитывая, что достоверным фактором, который влияет на частоту рецидива, является степень тотальности удаления опухоли, и, принимая во внимание, что речь идет о диффузных, т.е. наименее ограниченных, новообразованиях, был проведен анализ факторов, которые могут влиять на степень радикальности удаления опухоли.

Резюме

Достоверным фактором, способствующим рецидивированию диффузных астроцитом головного мозга у детей, является также их неполное удаление.

В свою очередь, статистически значимым фактором тотального удаления опухоли оказалась её локализация в мозжечке ($p = 0.000056^*$). Достоверно выявлено, что частичному удалению чаще подвергались опухоли имеющие стволовую локализацию ($p=0.00016^*$), а также опухоли базальных отделов мозга ($p=0.00000030^*$) (*с учетом поправки Бонферрони). Использование интраоперационной навигации также значимо влияет на радикальность резекции новообразования ($p = 0.00078$).

Анапластическая астроцитома

Рецидив среди анапластических астроцитом выявлен в 36% наблюдений (таблица 35).

Таблица 35 – Сравнительная характеристика пациентов с анапластическими астроцитомами с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр	Рецидив		Нет
	1	2	
Возраст	Младше 1 года	-	1
	1-3 года	1	-
	4-7 лет	3	6
	8-12	3	3
	13-15	1	2
	Старше 15 лет	1	4
Пол	Мужской	5	8
	Женский	4	8
Локализация опухоли	Ствол мозга	3	5
	Полушария ГМ	1	4
	ХСО/З жел	2	1
	Подкорковые структуры	3	5

Продолжение таблицы 35

	1	2	3
Степень удаления опухоли	Биопсия	1	1
	Частичное	7	9
	Субтотальное	1	2
	Тотальное	-	4
Метастазирование	Нет	-	16
	До операции	-	-
	После операции	2	-
Ki-67	До 4%	-	-
	4% и >	5	10
Адъювантная терапия	ХТ	-	4
	ЛТ	2	2
	ХТ+ЛТ	4	8
	Нет	3	2
Всего		9	16

Глиобластома

В 7 случаях (46,7%) выявлен локальный продолженный рост глиобластомы (табл. 36). Кумулятивный риск рецидива ГБ изображен на рисунке 118.

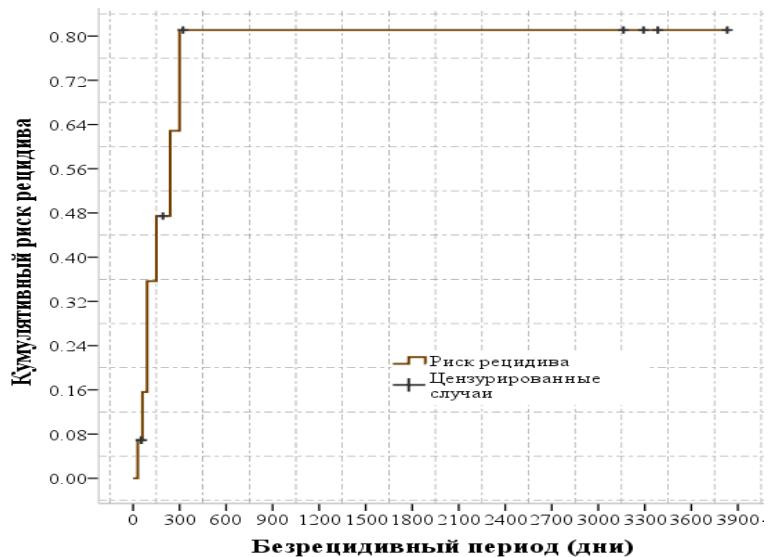


Рисунок 118 – Кумулятивный риск рецидива ГБ

Таблица 36 – Сравнительная характеристика пациентов с глиобластомами с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
Возраст	Младше 1 года	-	-
	1-3 года	-	-
	4-7 лет	3	3
	8-12	1	1
	13-15	2	4
	Старше 15 лет	1	-
Пол	Мужской	4	7
	Женский	3	1
Локализация опухоли	Мозжечок	1	2
	Ствол мозга	2	3
	Полушария ГМ	2	3
	ХСО	1	-
	Пинеальная область	-	-
	Подкорковые структуры	1	-
Степень удаления опухоли	Биопсия	1	1
	Частичное	3	3
	Субтотальное	1	3
	Близкое к тотальному	-	1
	Тотальное	2	-
Ki-67	До 4%	-	-
	4% и >	7	4
Адъювантная терапия	ХТ	1	-
	ЛТ	1	-
	ХТ+ЛТ	5	6
	Нет	-	2
Всего		7	8

К моменту завершения анализа в этой группе живы были 4 пациента.

Резюме

В группе пациентов с HGG (анапластическая астроцитома и глиобластома) не было выявлено статистически значимого влияния степени радикальности удаления опухоли на частоту её рецидивирования.

Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли

Несмотря на относительно доброкачественный характер данных опухолей, в 8 (17,8%) случаях был диагностирован продолженный рост (рисунок 119).

При этом, 6 пациентов из 38 с опухолями I ст.анаплазии (15,8%), 2 из 5 с опухолями II ст.анаплазии (40%) (таблица 37).

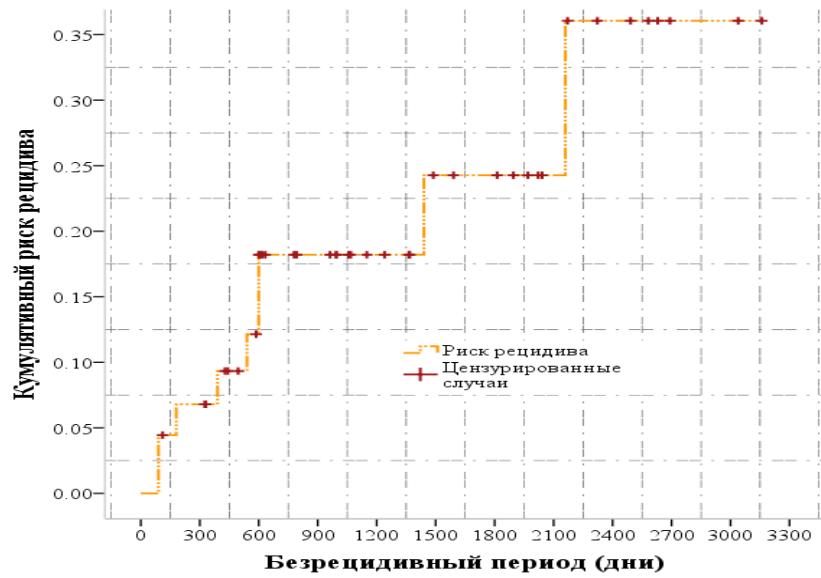


Рисунок 119 – Кумулятивный риск рецидива у пациентов с нейроангиомами опухолями.

Таблица 37 – Сравнительная характеристика пациентов с нейроангиомами или нейроангиомами опухолями с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
	1	2	3
Возраст	Младше 1 года	1	4
	1-3 года	2	2
	4-7 лет	3	7
	8-12	2	8
	13-15	-	12
	Старше 15 лет	-	4
Пол	Мужской	3	19
	Женский	5	18

	1	2	3
Гистотип опухоли	Ганглиоглиома	2	17
	Ганглиоцитома	-	4
	ДИАС	2	1
	ДИГГ	1	3
	ДНЭО	1	8
	НЦ	1	2
	ПГНО	-	1
	РОГН	-	1
	ЭВН	1	-
Степень анатомии	I	6	32
	II	2	3
	III	-	2
Метастазирование	Нет	6	36
	Было до операции	1	-
	Развилось после операции	1	1
Локализация опухоли	Мозжечок	-	3
	Ствол мозга	-	-
	Полушария ГМ	5	32
	ХСО	1	1
	Пинеальная область	-	1
	Подкорковые структуры	2	-
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	-
	Частичное	4	2
	Субтотальное	3	8
	Близкое к тотальному	1	-
	Тотальное	-	27
Ki-67	До 4%	1	10
	4% и >	4 (50%)	8 (21,6%)
Адъювантная терапия	ХТ	1	-
	ЛТ	-	2
	ХТ+ЛТ	-	1
	Нет	7	34
Всего		8	37

Выявлена зависимость частоты встречаемости рецидива нейроглиальных опухолей от степени удаления. При неполном удалении опухоли частота рецидива достоверно выше чем при более радикальных операциях ($p=0.00065$).

Возрастной критерий также является статистически значимым критерием при анализе частоты рецидивов в группе нейроглиальных 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 ($p>0,05$).

Резюме

Нейронально-глиальные новообразования характеризуются преимущественно доброкачественным типом течения, пароксизмальным синдромом при манифестации. Опухоли обычно не имели большие размеры при первичной диагностике и, как правило, доступны для тотальной резекции, так как локализовались в латеральных отделах больших полушарий мозга. Основными предикторами повторного роста оказались неполное удаление опухоли и малый возраст пациентов (рецидив отмечен только у детей младше 11 лет).

Эпендимома

Эпендимомы, как известно, склонны к рецидивированию. В нашей серии рецидив данных новообразований был выявлен практически у каждого второго оперированного ребенка (48,4%) (рисунок 120, таблица 38). В 81,25% случаев речь шла об анатомических формах эпендимомы.

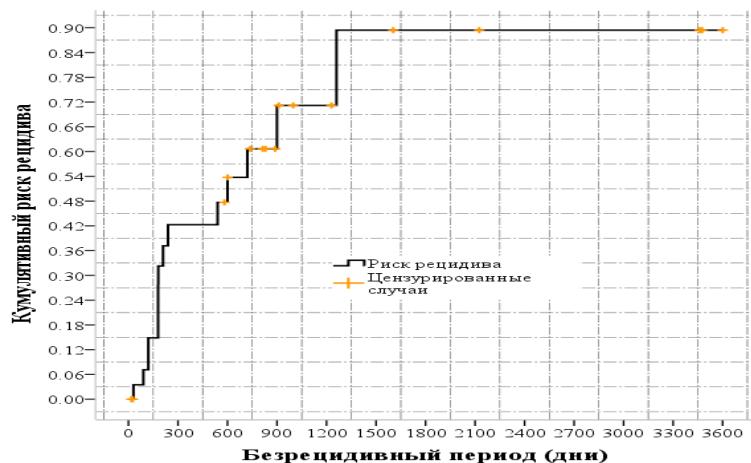


Рисунок 120 – Кумулятивный риск рецидива у пациентов с эпендимомами

Таблица 38 – Сравнительная характеристика пациентов с эпендимомами с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
Возраст	Младше 1 года	6,7%	6,25%
	1-3 года	46,7%	25%
	4-7 лет	40%	12,5%
	8-12	-	18,75%
	13-15	6,7%	25%
	Старше 15 лет	-	12,5%
Пол	Мужской	53,3%	56,25%
	Женский	46,7%	43,75%
Степень анаплазии	II	13,3%	25%
	III	86,7%	75%
Локализация опухоли	ЗЧЯ	80%	93,75%
	Полушария ГМ, боковой желудочек	13,3%	-
	З желудочек	6,7%	6,25%
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	-
	Частичное	26,7%	12,5%
	Субтотальное	40%	12,5%
	Близкое к тотальному	13,3%	6,25%
	Тотальное	20%	68,75%
Ki-67	До 4%	-	-
	4% и >	46,7%	81,25%
Адъювантная терапия	ХТ	46,7%	12,5%
	ЛТ	13,3%	12,5%
	ХТ+ЛТ	20%	37,5%
	Нет	20%	37,5%
Всего		15 (48,4%)	16

Сравнительный анализ выявил преобладание в группе с рецидивами эпендимом детей дошкольного возраста, случаев со злокачественными формами, с неполным удалением новообразования, однако, статистически значимыми оказался только младший возраст детей ($OR=18$; 95% CI 1,9-171,9) и неполное удаление опухоли.

При неполном удалении опухоли частота рецидива достоверно выше чем при более радикальных операциях ($p=0.00018$).

Резюме

Таким образом, предикторами рецидивирования эпендимомы являются малый возраст ребенка и неполное удаление опухоли.

Медуллобластома

Локальное рецидивирование МБ или единичное узловое метастазирование (М3) было выявлено у 15 (23,4%) больных (рисунок 121, таблица 39).

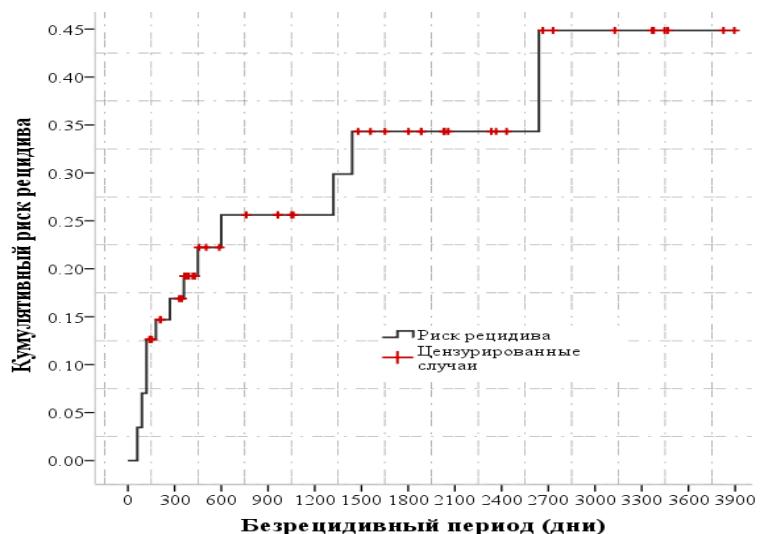


Рисунок 121 – Кумулятивный риск рецидива у пациентов с медуллобластомами

Таблица 39 – Сравнительная характеристика пациентов с медуллобластомами с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
1		2	3
Возраст	Младше 1 года	6,7%	-
	1-3 года	33,3%	23,9%
	4-7 лет	20%	32,6%
	8-12	26,7%	21,7%
	13-15	13,3%	19,6%
	Старше 15 лет	-	2,2%

Продолжение таблицы 39

	1	2	3
Пол	Мужской	80%	54,3%
	Женский	20%	45,6%
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	-
	Частичное	13,3%	2,2%
	Субтотальное	46,7%	28,3%
	Близкое к тотальному	-	6,5%
	Тотальное	40%	63%
Метастазирование	Нет	13,3%	30,4%
	Было до операции	33,3%	30,4%
	Развилось после операции	53,3%	39,1%
Ki-67	До 4%	-	-
	4% и >	40%	45,6%
Адъювантная терапия	ХТ	46,7%	13%
	ЛТ	-	-
	ХТ+ЛТ	40%	80,4%
	Нет	13,3%	6,5%
		15 (23,4%)	39 (76,6%)

Резюме

Частота продолженного роста у пациентов с медуллобластомами зависела в от степени удаления опухоли ($p = 0,024$).

Атипичные тератоидно-рабдоидные опухоли

Прогрессирование АТРО в нашей серии было выявлено в 72,7% случаев (таблица 40).

Таблица 40 – Сравнительная характеристика пациентов с АТРО с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр	Рецидив	Нет
	1	2
Возраст	Младше 1 года	37,5%
	1-3 года	50%
		100%

Продолжение таблицы 40

	1	2	3
	4-7 лет	-	-
	8-12	-	-
	13-15	12,5%	-
	Старше 15 лет	-	-
Пол	Мужской	75%	66,7%
	Женский	25%	33,3%
Локализация опухоли	ЗЧЯ	62,5%	66,7%
	Полушария ГМ	37,5%	33,3%
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	-
	Частичное	-	1 (33,3%)
	Субтотальное	4 (50%)	-
	Близкое к тотальному	3 (37,5%)	-
	Тотальное	1 (12,5%)	3 (66,7%)
Метастазирование	Нет	12,5%	33,3%
	Было до операции	12,5%	-
	Развилось после операции	75%	66,7%
Ki-67	До 4%	-	-
	4% и >	75%	100%
Адъювантная терапия	ХТ	75%	-
	ЛТ	-	-
	ХТ+ЛТ	25%	66,7%
	Нет	-	33,3%
Всего		8 (72,7%)	3 (33,3%)

Эмбриональные опухоли (кроме МБ и АТРО)

У 6 (35,3%) пациентов в данной подгруппе выявлен повторный рост опухоли (таблица 41).

Таблица 41 – Сравнительная характеристика пациентов с эмбриональными новообразованиями (кроме МБ и АТРО) с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр	Рецидив	Нет
	1	2
Возраст	Младше 1 года	-
	1-3 года	16,7%
		9%
		18,2%

Продолжение таблицы 41

	1	2	3
	4-7 лет	16,7%	36,4%
	8-12	50%	27,3%
	13-15	-	9%
	Старше 15 лет	16,7%	-
Пол	Мужской	66,7%	45,5%
	Женский	33,3%	54,5%
Локализация опухоли	ЗЧЯ	16,7%	18,2%
	Полушария ГМ	83,3%	81,8%
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	9,1%
	Частичное	33,3%	45,5%
	Субтотальное	50%	27,3%
	Близкое к тотальному	-	-
	Тотальное	16,7%	18,2%
Метастазирование	Нет	16,7%	45,5%
	Было до операции	33,3%	36,4%
	Развилось после операции	50%	18,2%
Ki-67	До 4%	-	-
	4% и >	83,3%	63,6%
Адъювантная терапия	ХТ	33,3%	9%
	ЛТ	-	-
	ХТ+ЛТ	33,3%	45,5%
	Нет	33,3%	45,5%

Состояние двух оперированных повторно больных оставалось прежним: удовлетворительным в одном случае, средней степени тяжести – в другом.

На момент завершения исследования умерло 12 пациентов. Из них, 5 – с рецидивами.

Опухоли сосудистого сплетения

Рецидивирование опухолей сосудистого сплетения в нашей серии выявлено у 3 больных (рисунок 122). Все пациенты с ХК боковых желудочков (3 из 5 – 60%) (таблица 42).

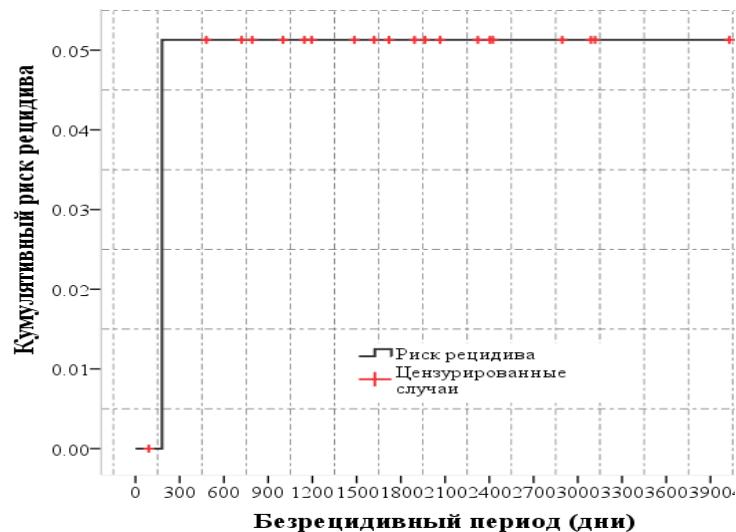


Рисунок 122 – Кумулятивный риск рецидива у пациентов с опухолями сосудистого сплетения

Таблица 42 – Сравнительная характеристика 5 пациентов с хориоидкарциномой с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр	Рецидив	Нет
1	2	3
Возраст	Младше 1 года	-
	1-3 года	33,3%
	4-7 лет	33,3%
	8-12	33,3%
	13-15	-
	Старше 15 лет	-
Пол	Мужской	33,3%
	Женский	66,7%
Метастазирование	Нет	33,3%
	Было до операции	-
	Развилось после операции	66,7%
Локализация опухоли	Боковой желудочек	66,7%
	Теменная доля	33,3%
Степень удаления опухоли	Биопсия	-
	Частичное	-
	Субтотальное	33,3%
	Близкое к тотальному	33,3%
	Тотальное	33,3%
Ki-67	До 4%	-
		50%

Продолжение таблицы 42

	1 4% и >	2 100%	3 50%
Адъювантная терапия	ХТ	33,3%	-
	ЛТ	-	-
	ХТ+ЛТ	33,3%	100%
	Нет	33,3%	-

Резюме

Таким образом, при доброкачественных вариантах опухолей сосудистого сплетения рецидивирование не отмечено, не зависимо от степени удаления новообразования. С другой стороны, высоким риском рецидивирования характеризуются хориоидкарциномы (60%), не зависимо от радикальности их удаления.

Опухоли пинеальной области

Рецидивирование опухолей пинеальной области в нашей серии выявлено у 3 из 6 больных с пинеобластомой (таблица 43). Среди детей с пинеацитомой рецидивов не отмечено.

Таблица 43 – Сравнительная характеристика 6 пациентов с пинеобластомой с рецидивом и без рецидива опухоли

Параметр		Рецидив	Нет
	1	2	3
Возраст	Младше 1 года	-	-
	1-3 года	66,7%	33,3%
	4-7 лет	33,3%	-
	8-12	-	33,3%
	13-15	-	33,3%
	Старше 15 лет	-	-
Пол	Мужской	66,7%	66,7%
	Женский	33,3%	33,3%
Метастазирование	Нет	-	33,3%
	Было до операции	-	-
	Развилось после опер	100%	66,7%

Продолжение таблицы 43

	1	2	3
Степень удаления опухоли	Биопсия	-	-
	Частичное	33,3%	66,7%
	Субтотальное	66,7%	-
	Близкое к тотальному	-	33,3%
	Тотальное	-	-
Ki-67	До 4%	-	33,3%
	4% и >	66,7%	33,3%
Адъювантная терапия	ХТ	66,7%	-
	ЛТ	-	-
	ХТ+ЛТ	33,3%	100%
	Нет	-	-

Оперирована только одна пациентка – проводилось удаление экстравернального метастаза в области малого таза.

Остальные двое ввиду тяжести состояния не оперированы. Рецидив у них отмечен в течение 3 мес. после операции.

Все пациенты с прогрессией опухоли умерли.

5.9. Шкалы прогноза рецидива нейроэпителиальной опухоли у больных детского возраста

Шкала, основанная на экспертных оценках, сделанных клиницистами

Основой 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 отобранный группы из 108 пациентов по принципу «каждый с каждым».

Матрица сравнений состоит из троичных оценок, закодированных:

— «1», если у пациента из столбца i рецидив более вероятен, чем у пациента из строки j ,

— «-1», если у пациента из столбца i рецидив менее вероятен, чем у пациента из строки j , и

— «0», если пациенты сопоставимы по исходу.

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, естественно, и должны войти в структуру шкалы (кроме трёх последних).

Были выбраны следующие критерии сравнения (приведены коды показателей):

1. Возраст;
2. Степень удаления опухоли при первой операции;
3. Гистотип опухоли;
4. Степень злокачественности опухоли;
5. Локализация опухоли;
6. Распространенность опухоли;
7. Объем опухоли;
8. Состояние больного при выписке;
9. Проводилась ли адъювантная терапия;
10. Состояние пациента при последнем осмотре;
11. Общая выживаемость.

В основу построения критерия был положен показатель $sum1$ — «сумма элементов в столбце, соответствующей каждому пациенту». Исходя из описания кодировки, такая сумма может быть интерпретирована как разность между числом пациентов, у которых рецидив менее вероятен, чем у данного, и числом пациентов, у которых рецидив более вероятен. Понятно, что, если у всех пациентов рецидив менее вероятен, чем у данного, то $sum1=107$, а, если более, то $sum1=-107$.

Был проведён анализ ассоциаций показателя $sum1$ с показателями из перечисленного выше набора критериев. Было получено, что с $sum1$ ассоциированы только 8 показателей. Однако в совокупности связи могут включить больше показателей.

Была также проведена проверка внутренней согласованности матрицы сравнений.

Поскольку построенный показатель sum1 можно рассматривать как показатель рейтинга пациентов относительно вероятности рецидива, можно воспользоваться этим показателем, чтобы на его основе построить тестовую матрицу сравнений и сравнить её с исходной. При сравнении матриц были оценены три варианта сравнения:

- сравнение в исходной матрице совпадает со сравнением в тестовой;
- сравнение в исходной матрице отличается от сравнения в тестовой на единицу;
- сравнение в исходной матрице отличается от сравнения в тестовой на два.

В результате сравнения сильных различий (на два) получено 3,23% вариантов, различий на единицу 25,56% вариантов, а совпадений, соответственно, 71,20% вариантов. Такой результат можно считать относительно хорошим, поскольку при малом числе сильных различий оказалось довольно много различий на единицу.

Далее показатель sum1 был использован для построения уравнения регрессии по набору показателей, которые по предположению клиницистов должны определять возможность рецидива. Такое уравнение должно по этим показателям как можно лучше предсказывать «рейтинг» пациента, т.е. значение величины sum1.

После анализа связей исходного набора показателей с величиной sum1 были выбраны 13 показателей, к которым была применена процедура пошагового регрессионного анализа. Исключены показатели: АТРО, как неинформативный, Ki-67, имеющий значения только у половины пациентов, и добавлен пол, как потенциально информативный. В результате применения процедуры пошагового анализа осталось 5 показателей. Оставшиеся показатели образовали уравнение регрессии с $p<0,0001$, множественным коэффициентом корреляции $R=0,91$ и стандартной ошибкой прогноза $SE=25,1$.

Была проведена проверка согласованности матрицы сравнений, построенной по показателю Pred1 с исходной матрицей сравнений, представленной клиницистами.

В результате сравнения сильных различий (на два) получено 8,64% вариантов, различий на единицу 16,15% вариантов, а совпадений, соответственно, 75,21% вариантов. Такой результат можно также считать достаточно хорошим.

Сравнение распределений показателя в двух группах пациентов, имеющих и не имеющих рецидив опухоли с помощью критерия Манна-Уитни показало, что эти группы статистически различаются сильно значимо ($p<0,0001$), хотя визуально это различие не очень заметно.

Шкала, основанная на поиске группы показателей, в совокупности наиболее информативных относительно факта возникновения рецидива

Для решения такой задачи наиболее часто используются два метода: дискриминантный анализ и логистическая регрессия, оба с пошаговым отбором наиболее информативных показателей.

Для анализа 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. Поскольку предлагаемая формула достаточно громоздка для «ручных» вычислений, она может быть реализована в качестве простой программы в Excel.

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 (рисунок 123). После внесения в таблицу персональных параметров пациента из представленного перечня факторов мы получаем значение «вероятности рецидива» (рисунок 124).

Соответственно, чем выше данное значение, тем выше вероятность развития рецидива НЭО у данного пациента (рисунок 123).

Рисунок 123 – Таблица для расчета вероятности рецидива НЭО у пациентов детского возраста

Рисунок 124 – Цифровое обозначение факторов, используемых в таблице прогноза рецидива НЭО

Шкала, основанная на балльной оценке показателей клиницистом

За основу была взята схема трёхбалльной оценки каждого показателя по степени влияния на рецидив:

- 1 — рецидив маловероятен,
- 2 — влияние показателя нейтральное,
- 3 — рецидив вероятен.

Были приняты следующие оценки.

Гистотип опухоли: астроцитомы — 2, нейронально-глиальные опухоли — 1, эпендимомы — 2, эмбриональные опухоли — 3, АТРО — 3, медуллобластомы — 3, опухоли сосудистого сплетения — 2, опухоли pineальной области — 3;

Степень злокачественности опухоли: I — 1, II — 2, III-IV — 3.

Степень удаления опухоли: биопсия, частичное удаление — 3, субтотальное — 2, близкое к тотальному, тотальное — 1.

Объем опухоли: $<50 \text{ см}^3$ — 1, $50-90 \text{ см}^3$ — 2, $>90 \text{ см}^3$ — 3.

Распространенность опухоли: если опухоль занимает более одной структуры (доли) мозга — 3, иначе — 1.

Состояние больного при выписке (Лански): <40 — 3, $40-70$ — 2, >70 — 1.

Степень вероятности рецидива считается как сумма баллов шести показателей. Очевидно, эта сумма может меняться от 6 до 18.

Для всех пациентов были рассчитаны значения этой суммы, sum0.

Резюме

1. 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. Но из этой информативности не следует возможность надёжного прогноза рецидива. Вероятность правильного прогноза в среднем не превышает 72%. Наиболее вероятными причинами можно считать невозможность учесть все факторы, влияющие на рецидив (генетику, сопутствующие патологии, образ жизни, и т.п.)

2. Наиболее информативной оказалась вторая шкала, основанная на применении метода логистической регрессии. При этом эта шкала, помимо оценки баллов, позволяет оценить и непосредственно вероятность рецидива у конкретного пациента.

3. Особенностью всех трёх шкал является существование группы пациентов, имеющих низкие баллы, у которых с большой надёжностью предсказывается отсутствие рецидива. В то же время вероятность возникновения

рецидива предсказать очень сложно. Следует помнить, что с большими баллами могут быть и пациенты без рецидива.

4. Для второй шкалы реализована программа вычисления вероятности рецидива.

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ПОВТОРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РЕЦИДИВАХ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Основные положения и алгоритм хирургического лечения детей с НЭО при ее первичном и повторном росте были представлены нами на пленуме ассоциации нейрохирургов РФ и утверждены в качестве клинических рекомендаций в первом его издании.

Если было принято решение об удалении рецидива опухоли, то хирургическое лечение начинали с детального планирования оперативного вмешательства, с учетом состояния ребенка, течения и стадии заболевания, перенесенного адъювантного лечения, характеристики рецидива/продолженного роста опухоли, особенностей предыдущих хирургических манипуляций. Совместно с анестезиологом, онкологом, другими специалистами, в зависимости от вышеперечисленных индивидуальных факторов, обсуждают тактику и объем предстоящей операции: паллиативная декомпрессия, коррекция гидроцефалии, стремление к максимально возможному удалению новообразования, необходимость повторного гистологического анализа.

В данной главе изложена информация об особенностях различных этапов операции удаления рецидива НЭО (начальный, основной, завершающий, коррекция гидроцефалии).

6.1. Хирургическая коррекция гидроцефалии у детей с рецидивом нейроэпителиальной опухоли

Хирургическую коррекцию гидроцефалии проводили, когда тяжесть состояния пациентане позволяла провести в ближайшее время этап удаления рецидива. При выборе тактики ЛШО у детей с НЭО следует всегда учитывать вероятность проведения повторной краниотомии для удаления рецидива после стабилизации состояния пациента (рисунок 125).

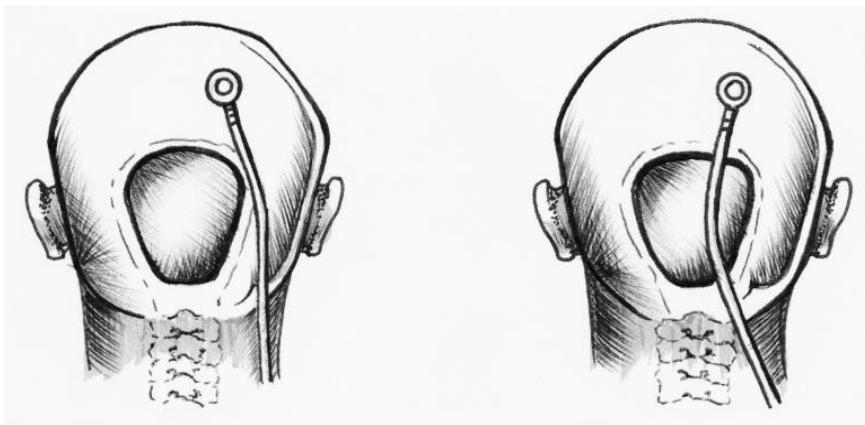


Рисунок 125 – Схематичное изображение верного (а) и не правильного (б) проведения катетера ликворошунтирующей системы

6.2. Предоперационное планирование хирургии рецидива нейроэпителиальной опухоли

Удаление рецидива нейроэпителиальной опухоли с хирургической точки зрения принципиально не отличается от удаления первичной внутримозговой опухоли и имеет лишь ряд особенностей, о которых мы остановимся в данном разделе.

Предоперационное планирование начинали с анализа совокупных данных дооперационного клинико-электрофизиологического и интроскопического обследования пациента, и оно заключалось в определении особенностей предполагаемых этапов предстоящего хирургического вмешательства.

Важным преимуществом у хирурга перед удалением рецидива является наличие информации о гистотипе опухоли, структуре, консистенции, степени кровоснабжения бластоматозной ткани, которую можно получить, изучив медицинскую документацию и/или видео первичной операции. Анализ особенностей первичной операции является важным этапом в подготовке к повторной операции.

Так как рецидив опухоли возникает в подавляющем большинстве случаев в пределах первичной зоны роста, выбор хирургической тактики определяется с учетом анализа информации о предшествующей операции (доступ, кортикотомия,

траектория хирургических действий, кровоснабжение, вовлечение сосудистых и невральных структур в бластоматозный процесс и др.).

Для выбора или изменения области краниотомии у больных с повторным ростом НЭО, а также определения предполагаемой траектории операционного доступа к опухоли в ряде случаев использовалась нейронавигационная система.

При НЭО полюсов лобной, затылочной, височной долей, верхней и нижней теменных долек применяли проекционные доступы по наиболее кратчайшему пути. Ось хирургического действия должна проецироваться на самую глубокую точку опухоли.

При глубинном расположении новообразования, локализации вблизи функционально-значимых зон мозга выбирали внепроекционный доступ к новообразованию, как и при предыдущей операции.

Предоперационная подготовка

Предоперационная подготовка ребенка заключалась в медикаментозной и психологической поддержке. Помимо лечащего врача, накануне операции с ребенком и его родителями беседует психолог. Как правило, пациент и члены его семьи психологически подавлены вследствие возобновления заболевания. Также зачастую присутствует закономерный страх вновь пережить стресс, связанный с повторной операцией и его возможными последствиями.

Бритье операционного поля старались выполнять в операционной после седации ребенка. Это позволяет избегать дополнительной психологической травмы ребенка.

При определении тактики первичного хирургического лечения детей с НЭО необходимо обязательно учитывать высокий риск проведения в будущем повторной операции вследствие рецидива опухоли. Об этом следует помнить при выборе всех этапов первичного хирургического пособия у детей с НЭО и их реализации. При подготовке к операции детально обсуждаются этапы мани-

пуляций с учетом информации о предыдущих операциях и течении послеоперационного периода.

Варианты расположения больного на операционном столе не отличаются при первичной и повторной операциях. При удалении новообразований супратенториальной локализации использованы стандартные положения лежа на спине, на боку, с ротацией и сгибанием головы под различными углами. При хирургии опухоли ЗЧЯ применяли положения сидя, лежа на животе («конкорд»), на боку. При данном выборе учитывали особенности, отмеченные при прошлой операции, а также предпочтения хирурга. Чаще всего положение при первой и повторной операции совпадали, так как повторный рост опухоли, как правило, локализовался в зоне предыдущего роста или по соседству.

Процессу укладки больного необходимо отдавать должное внимание, он проводился нейрохирургом совместно с анестезиологом и электрофизиологом, который устанавливал необходимые датчики для интраоперационного мониторирования. При этом, учитывали особенности выбранного доступа, адекватное расположение пациента (особенно при длительной операции) и удобства работы анестезиологической бригады. Обязательным является надежная фиксация головы, особенно в позиции «сидя». С этой целью применялась фиксация головы в специальной скобе. При фиксации головы учитывали костные дефекты, наличие элементов шунтирующих систем во избежание их повреждения. Для предотвращения прележней использовали специальные гелевые прокладки.

6.3. Начальный этап повторной операции

Разрез кожи осуществляли по рубцу. Для облегчения препаровки подапоневротического слоя можно инфильтрировать мягкие ткани вдоль рубца физиологическим раствором.

При наличии костного дефекта после предыдущей операции инфильтрацию начинали с неизмененных участков кости во избежание попадания в дуральное пространство и для облегчения формирования требуемого межтканевого слоя, что снижало в таких случаях риск повреждения ТМО при рассечении мягких тканей над дефектом.

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.

Следует отметить, что иногда отделение даже надкостницы вызывает серьезные трудности вследствие выраженных костных разрастаний (рисунок 126).



Рисунок 126 – Фото во время повторной операции удаления рецидива опухоли ЗЧЯ на этапе отделения надкостницы. Отмечаются выраженные разрастания на наружной поверхности костного лоскута. По правому нижнему краю костный дефект

Рассечение кожи по рубцу от предыдущей операции с одной стороны позволяло избегать дополнительной травматизации мягких тканей, с другой стороны, сопровождалось значительно меньшей кровопотерей. При кожном разрезе учитывали конфигурацию рубца во избежание трофических нарушений мягких тканей. Если было необходимо изменить кожный разрез, то его продлевали, меняя кривизну в требуемом направлении, или делали дополнительный разрез, перпендикулярно рубцу (рисунок 127б).

При этом, следует избегать повторных разрезов, параллельно рубцу от предыдущей операции (рисунок 127а).

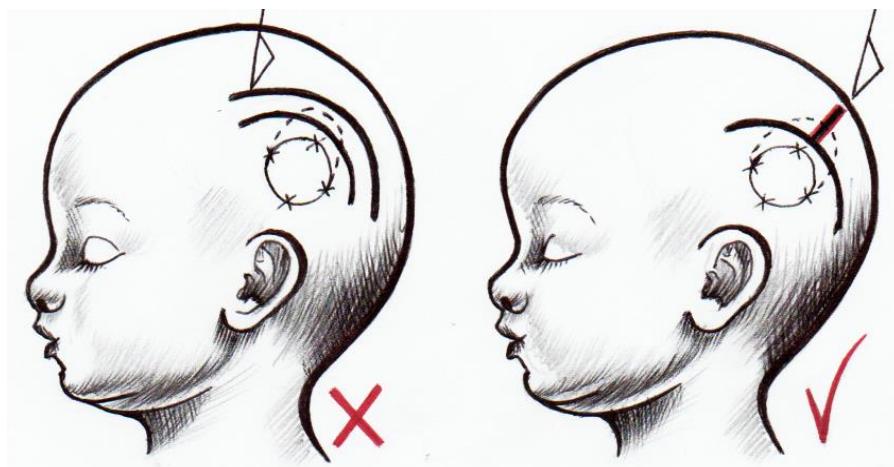


Рисунок 127 – Схематичное изображение повторных разрезов кожи (объяснение в тексте)

В конце повторного вмешательства из-за рубцовых изменений тканей возникал риск плохой регенерации, развития псевдоменингоцеле и/или ликвореи. Для профилактики указанных осложнений, которые были характерны для хирургии ЗЧЯ, в ряде случаев мы формировали надкостнично-мышечный слой в виде фартука над костным дефектом (рисунок 128а). Это позволяло надежнее герметизировать полость ЗЧЯ, при этом, линии швов кожи и подкожных слоев не совпадали (рисунок 128б).

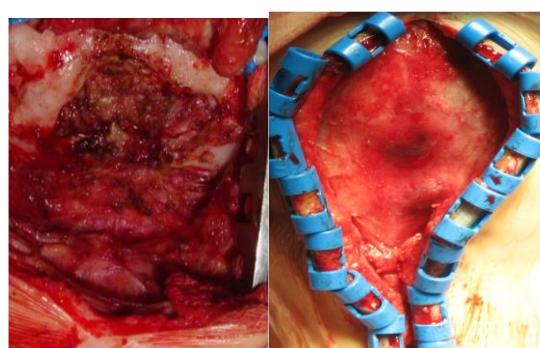


Рисунок 128 а, б – (объяснение в тексте)

6.4. Повторная краниотомия

Повторная краниотомия, при соблюдении определенных правил во время предыдущего хирургического вмешательства, не вызывала затруднений, не увеличивала травматичность и продолжительность повторной операции. Основным условием для этого являлось бережное сопоставление, с сохранением анатомичности, всех тканевых слоев при закрытии хирургической раны во время предыдущей операции: ТМО, костных структур, надкостницы, мышц, апоневроза и кожи. В случае несоблюдения этого правила повторная операция затруднялась уже на начальном этапе – увеличивалась ее травматичность и продолжительность.

Отсутствие костного лоскута у больных с повторным ростом НЭО довольно сильно затрудняло повторный доступ по причине выраженного рубцеобразования и деформации мягких тканей, отсутствия ориентиров и анатомических слоев (рисунок 129).

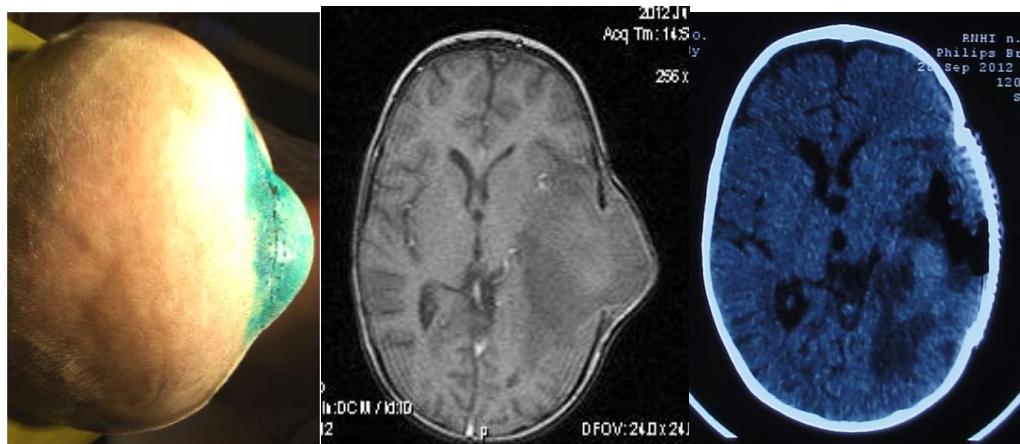


Рисунок 129 – Фото, МРТ и СКТ пациента Л., 3 лет с Дз: продолженный рост ЭО левой височной и теменной долей. По месту жительства была выполнено частичное удаление опухоли и декомпрессивная трепанация. Повторная операция проводилась с использованием дополнительной краниотомии и была завершена аллокраниопластикой

Но особенные проблемы возникали при стремительном продолженном росте опухоли, когда возникало пролабирование мозгового вещества в костный дефект (рисунок 130а). 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 130б). Мы проводили дополнительную краниотомию по соседству и подход к опухоли проводили через неизменные участки мозга (рисунок 130в).

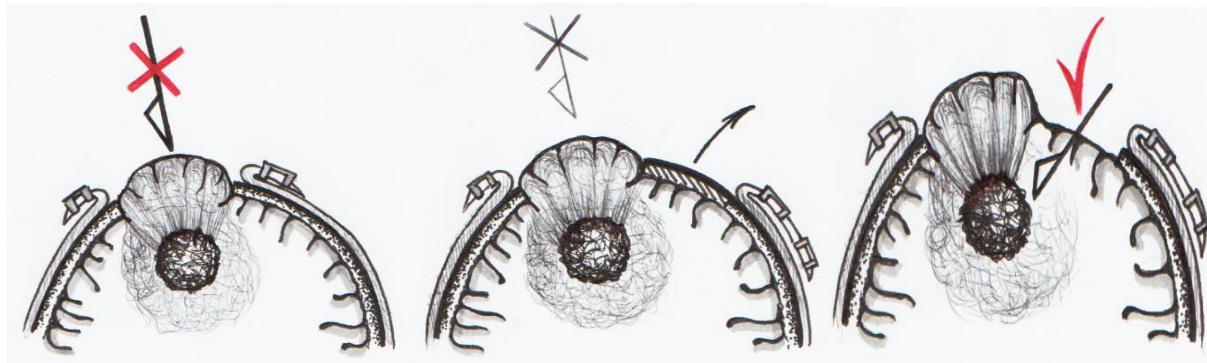
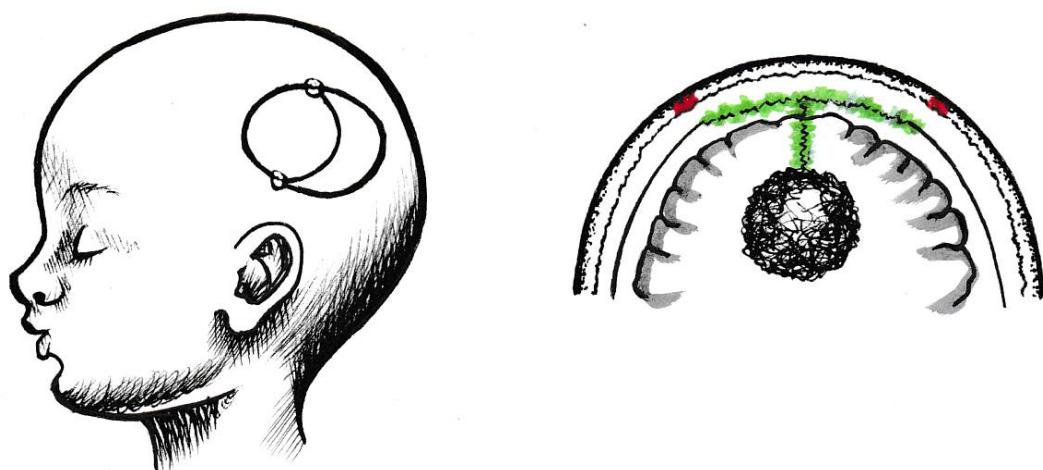


Рисунок 130 – Схематичное изображение этапов повторной операции при наличии костного дефекта и пролабирования мозгового вещества по причине продолженного роста опухоли (объяснение в тексте)

В некоторых случаях мы рекомендуем проводить дополнительную краниотомию по краю существующего костного дефекта (рисунок 131а-б) даже при отсутствии костного дефекта, так как подобный метод способствует визуализации неизмененной ТМО и мозгового вещества (рисунок 131в) и облегчает последующее выделение и удаление рецидивирующей опухоли (патент №2414862 от 2011) (рисунок 131г).



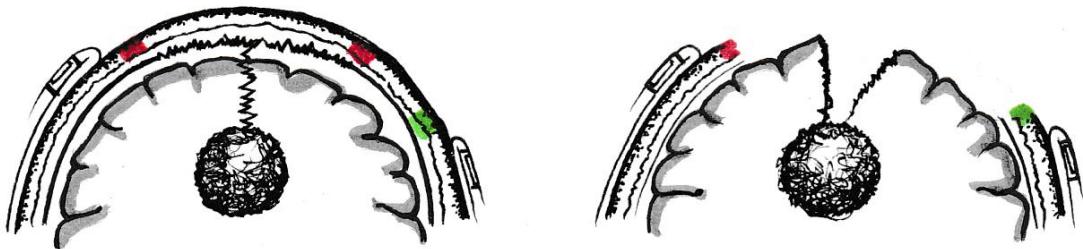


Рисунок 131 – Схематичное изображение этапов повторной краниотомии (объяснение в тексте)

Важным этапом при повторных операциях является выбор зоны краниотомии и его площади. Критериями, при этом, являлись как локализация опухоли, глубина ее расположения, объем и наличие кистозного компонента, так и расположение, размеры и метод предыдущей трепанации, особенности повторного направления роста новообразования, а также необходимость создания дополнительной декомпрессии.

Краниотомию осуществляли при помощи краниотома с использованием имеющихся фрезевых отверстий или наложением новых. В ряде случаях, как указывали выше, требовалось изменение расположения или площади краниотомии.

На всех этапах краниотомии, особенно в положении больного «сидя», следует постоянно орошать рану физиологическим раствором, следить за надежным гемостазом (обкладывание раны влажными ватниками, замазывание костных краев воском и т.п.), во избежание воздушной эмболии.

6.5. Основной этап операции удаления рецидива нейроэпителиальной опухоли

Рассечение ТМО

Так же как трепанация, рассечение ТМО является очень важным этапом операции. До рассечения ТМО в подавляющем большинстве случаев проводили

трансдуральную нейросонографию (рисунок 132). Это позволяет оценить глубину залегания и размеры опухоли и дополнительно скорректировать место энцефалотомии, траекторию последующих хирургических действий. При выраженном напряжении ТМО перед ее рассечением проводили пункцию желудочка или опухолевой кисты, что также осуществляли под контролем НСГ.

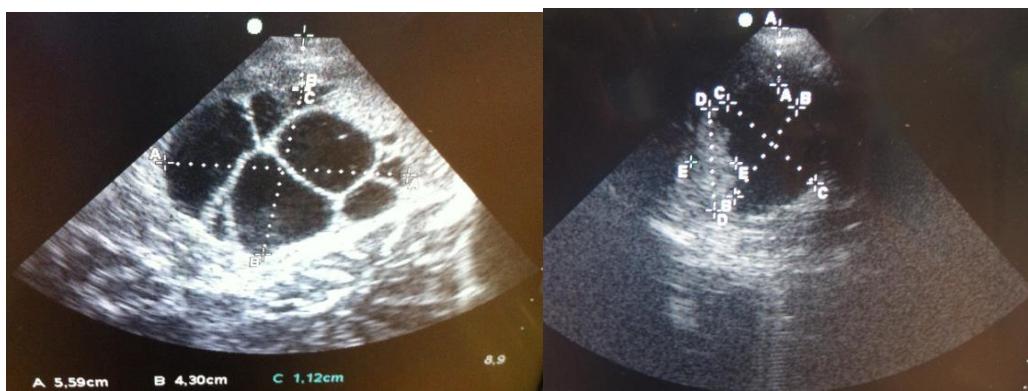


Рисунок 132 – УЗИ перед вскрытием ТМО и в ходе удаления опухоли

Важно на этапе разреза ТМО избегать коагуляции краев для сохранения её целостности и эластичности, необходимых для герметичного ушивания оболочки в конце операции. Было отмечено, что если данный этап был выполнен адекватно при первой операции, то это создает благоприятные условия для повторного вскрытия ТМО.

При повторных вмешательствах мы сталкивались нередко с выраженным рубцово-спаечным процессом между разными тканями и слоями. В том числе, как правило, имеет место сращение ТМО к поверхности мозга.

В таких случаях целесообразно избегать повторного разреза ТМО по рубцу и менять геометрию рассечения (рисунок 133).

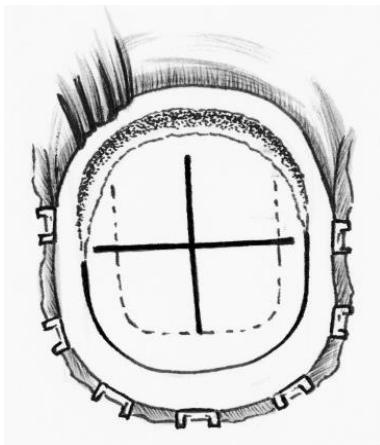


Рисунок 133 – Вариант рассечения ТМО при повторной операции (объяснение в тексте)

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 (рис. 134). 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.

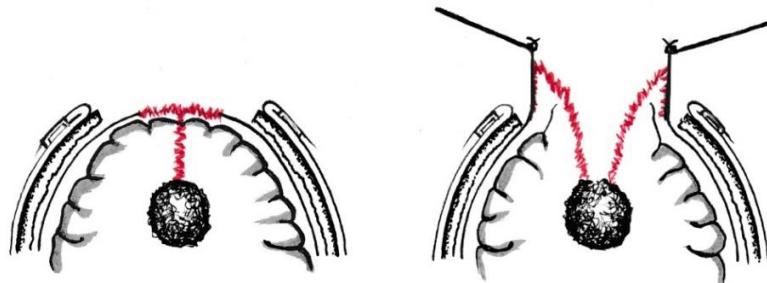
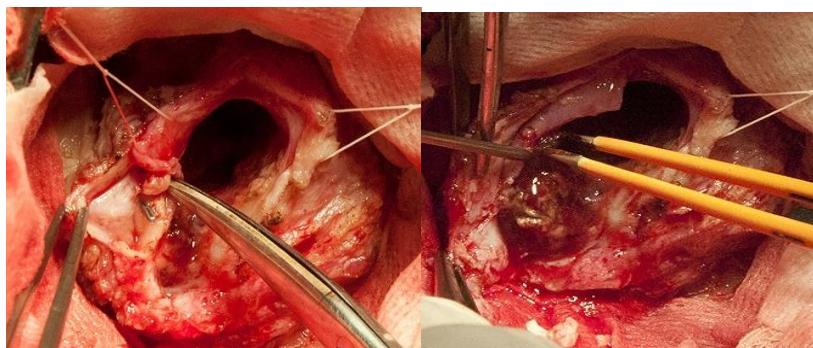


Рисунок 134 – Интраоперационное фото и схематичное изображение (объяснение в тексте)

Венозные синусы ТМО при их кровоточивости также старались по возможности не коагулировать, а прошивались лигатурой или клипировались. В противном случае лоскут ТМО значительно уменьшался в размере, что требовало использования в конце операции применение искусственных аналогов или надкостницы для герметизации.

Удаление рецидива НЭО

У нас нет данных, указывающих на существенное изменение структурных характеристик непосредственно самой опухолевой ткани при её рецидивном росте. Но, как оказалось, и было описано ранее, рубцово-пролиферативный процесс действительно был серьезным препятствием при повторных операциях, ограничивающим выделение и идентификацию новообразования от окружающих тканей.

Методы контроля удаления опухоли заключались в интраоперационной визуализации бластоматозной ткани на этапах ее резекции, оценку физиоло-

гической дозволенности хирургических манипуляций, направленных на тотальное удаление рецидивирующей НЭО.

У пациентов с повторным ростом/рецидивом НЭО, при наличии послеоперационных, постлучевых изменений, верификация опухолевой ткани представляет, как известно, определенные трудности. Операции удаления НЭО осуществляли с применением операционного микроскопа с флуоресцентным модулем.

Целесообразно при повторных операциях также проводить экспресс-гистологический анализ биопсийного материала. Во-первых, для исключения случаев малигнизации, первично-множественных опухолей; во-вторых, в ряде случаев требуется дифференциальная диагностика с неопухолевыми изменениями, псевдопрогрессией, что особенно актуально после лучевой терапии.

6.6. Методы интраоперационного контроля при удалении рецидива нейроэпителиальной опухоли

6.6.1. Интраоперационная флуоресцентная диагностика с 5-АЛК

В таблице представлены основные характеристики наблюдений при использовании ФД. Состояние детей(Lansky) до операции был $67,69 \pm 6,96$; при выписке – $79,23 \pm 9,16$ (таблица 44)

Таблица 44 – Характеристика детей с рецидивом НЭО, которым проводили флуоресцентную диагностику во время операции

Возраст	Пол	Гистотип опухоли	Степень анаплазии	Локализация опухоли	Безрецидивный период	Адьювантная терапия	Кратность операции	Степень резекции опухоли	Состояние пациента по шкале Лански	
									перед операцией	при выписке
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
8	Ж	ДНЭО	I	Лобная доля	3 года	Нет	II	сбт	90	90
8	Ж	ПА	I	Подкорковые узлы	2 года	Нет	II	чст	60	70
5	Ж	ПМА	II	Червь мозжечка	2 года	Нет	I/II	тот/тот	70/100	/90100
8	Ж	АЭ	III	3 желудочек	2,5 лет	ЛТ, ХТ	II	тот	70	90
17	Ж	АА/ГБ	III/I V	Полушарие мозжечка	9 лет/6 мес	ЛТ	II/III	тот/тот	70/70	80/90
6	М	АЭ	III	4 желудочек	1,8 лет/4 мес	ЛТ, ХТ	II/III	тот/тот	70/100	80/100
3	М	ФА	II	Полушарие, ножка мозжечка	2,4 года	Нет	II	сбт	70	80
14	Ж	АЭ	III	Лобная доля	4 мес	ХТ	II	сбт	80	90
3	Ж	ПМА	II	Средний мозг	3 мес	Нет	II	сбт	70	60
10	М	ГБ	IV	Подкорковые узлы	6 мес	ЛТ, ХТ	II	сбт	50	70

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15	М	ГБ	IV	Затылочная доля	1 год 2 мес	ЛТ, ХТ	II	тот	80	90
17	М	ГБ	IV	Экзофитно-стволовая	1 год 5 мес	ЛТ	II	сбт	70	70
6	Ж	ПМ А	II	Ножка мозжечка	2 года	Нет	II	тот	60	80

Условные сокращения: тот – тотальное удаление, сбт – субтотальное удаление, чст – частичное удаление

Выраженная флуоресценция сочеталась с тотальным удалением опухоли в 75% наблюдений. Неблагоприятных последствий при использовании метода не отмечено.

Клинический пример 4

Больная Ж., 5 лет (и/б 2256-2011) с Дз: ПиломиксOIDная астроцитома мозжечка. На МРТ головного мозга диагностирована опухоль мозжечка, окклюзионная гидроцефалия (рисунок 135а). При первой операции, проведенной под контролем интраперационной ФД, выполнено тотальное удаление новообразования. Флуоресцентное свечение опухоли было ярким (3 ВШ) (рисунок 135б,в). Через 2 года после операции отмечен рецидив опухоли, который по данным 3D моделирования в динамике увеличивался в объеме (рисунок 135г,д). При повторной операции также проводилась ФД, однако, отчетливо визуализируемая в белом свете бластоматозная ткань (подтвержденная гистологическим анализом) в режиме флуоресценции не определялась (0 ВШ) (рисунок 135е,ж).

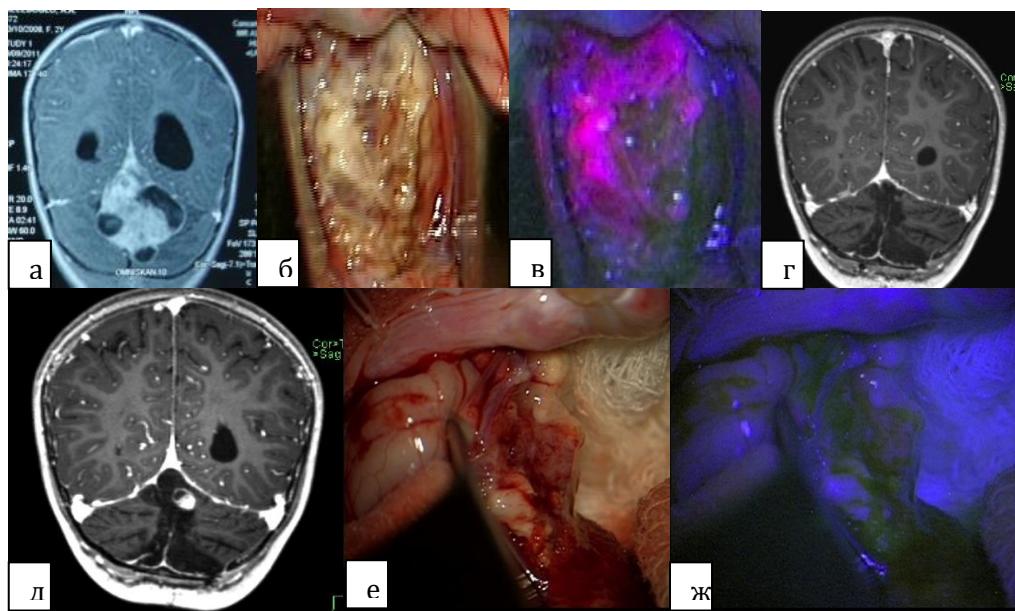


Рисунок 135 – МРТ пациентки в динамике и фото во время обеих операций (объяснение в тексте)

6.6.2. Интраоперационная нейросонография

Другим методом интраоперационной диагностики, облегчающим выбор доступа к новообразованию, а также обеспечивающим контроль полноты удаления опухоли, явилась нейросонография (рисунок 136). Технические особенности и используемая УЗ техника хорошо описаны в литературе. В 45 повторных операциях была использована нейросонография. Основным его преимуществом перед другими нейронавигационными способами является возможность контролировать наличие резидуальной бластоматозной ткани в режиме реального времени, не опасаясь эффекта смещения мозговой ткани, что позволяет полнее выполнить цель хирургического лечения.

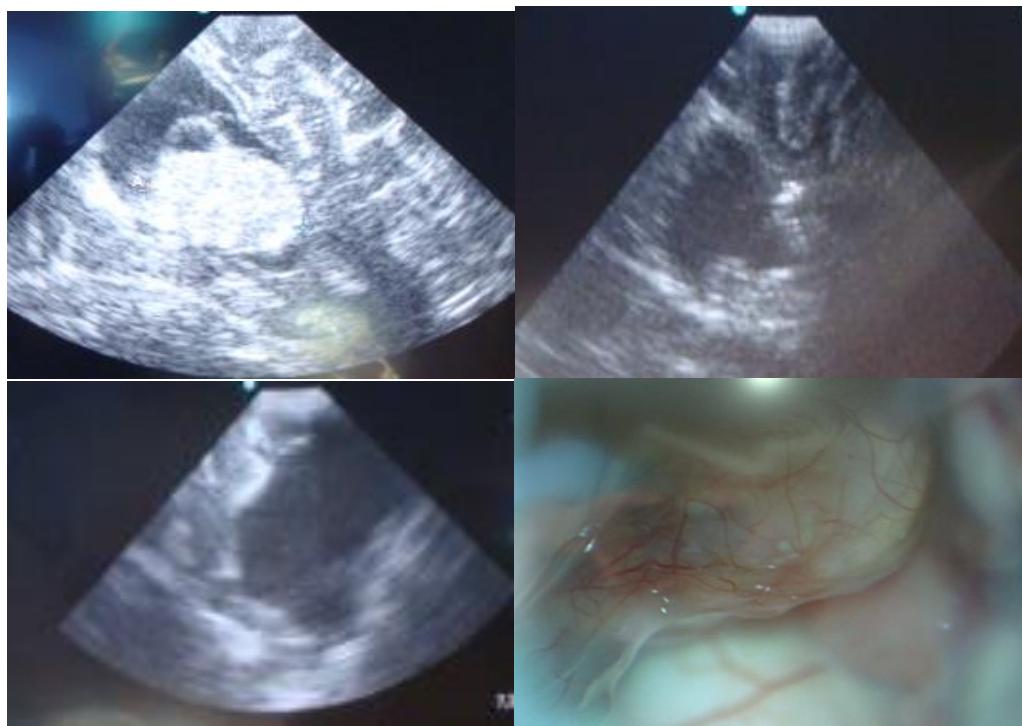


Рисунок 136 – Интраоперационное УЗИ и фото. Б-ная Ш., 14 лет (и/б 1445-2011). Дз: рецидив эпендимомы правого бокового желудочка. А-В (этапы УЗ навигации): А – опухоль указана стрелками; Б – ложе удаленной опухоли указано стрелками, не удаленный фрагмент опухоли пунктиром; В – опухолевая ткань не определяется; Д – внешний вид опухоли (операционный микроскоп)

В 11 случаях (24,4%) результаты послеоперационной МРТ отличались от данных интраоперационной нейросонографии. Речь шла о наличии резидуальной опухоли, которая не была визуализирована по данным УЗИ, либо имела характеристики, отличные от интраоперационных результатов.

6.6.3. Нейроэлектрофизиологические методы

Среди электрофизиологических интраоперационных методов контроля в нашей работе также использована методика вызванных стволовых потенциалов. При наличии эпилептического синдрома в качестве доминирующего клинического синдрома у детей с рецидивом НЭО, чаще всего нейроглиального ряда, использовали интраоперационную электрокортикографию для уточнения границ

эпилептического очага вне бластоматозной ткани и дополнительной его резекции. При повторном удалении НЭО безусловно крайне важным является идентификация функциональных областей мозга, что нередко ограничивает объем резекции бластоматозной ткани. В литературе показана потенциальная возможность миграции (пластичность) функциональных мозговых центров. В условиях деформации мозга бластоматозным образованием и потребности дифференцирования опухолевой ткани от рубцовых и некротических изменений при повторных операциях нейрофизиологический мониторинг весьма необходим. При этом, его данные желательно сравнивать с результатами, полученными при первой операции. Основная цель интраоперационного мониторинга ВП состоит в получении информации о состоянии мозга во время хирургических манипуляций, направленных на удаление опухоли (рисунок 137). Это позволяло хирургу вовремя корректировать свои действия, предотвращать возможные осложнения и избегать стойкий неврологический дефицит в послеоперационном периоде.

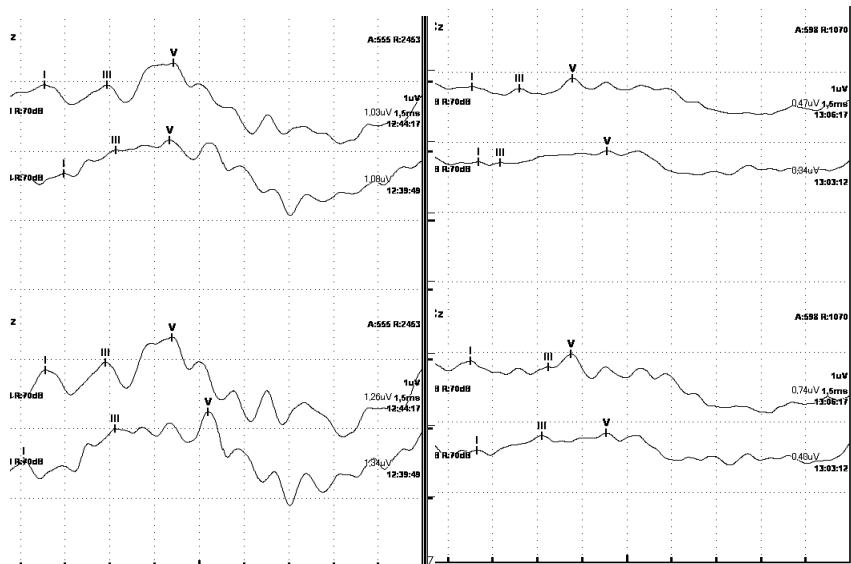


Рисунок 137 – Б-ная С., 6 лет (и/б 2695-2012). Дз: Процидив пилоцитарной астроцитомы правой гемисфера и средней ножки мозжечка с распространением в ствол головного мозга. Регистрация АСВП осуществлялась в стандартных отведениях (А1С2, А2Сг). Стимуляция: щелчок 70 дБ, предъявление бинауральное. До операции: амплитудно-временные параметры пиков АСВП в пределах нормы (А). На заключительном этапе операции: значительное (50-70%) снижение амплитуды компонентов ответа III, V (Б)

Методы интраоперационного электрофизиологического мониторинга при удалении первичных и рецидивирующих НЭО ЗЧЯ включали также картирование моторных ядер при помощи ЭНМГ (М-ответ) (рисунок 138).

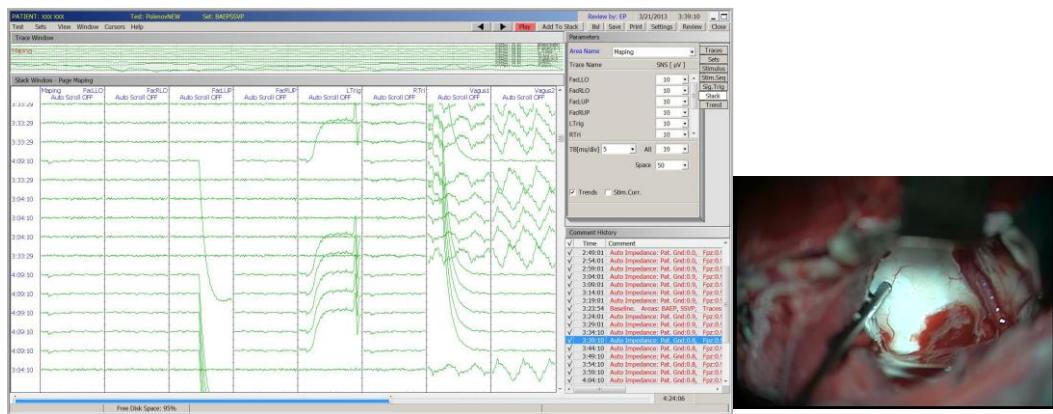


Рисунок 138 – Интраоперационное картирование дна ромбовидной ямки (операция - удаление рецидива эпендимомы 4 желудочка, б-ная Ш., 17 лет, и/б 653-17). Электростимуляция проекционных зон ядер – моторные ответы

6.6.4. Нейроэндоскопия

Эндоскопия использована в 23 случаях в качестве основного хирургического метода удаления опухоли или в качестве ассистенции при удалении рецидива/процидива НЭО.

Использование эндоскопического метода как первичного метода удаления опухоли головного мозга возможно не во всех случаях. Одним из ограничивающих факторов является необходимость наличия полости для мобильности эндоскопа и возможности свободной манипуляции при удалении опухоли, поэтому в основном этот метод используется при удалении небольших объемных образований, расположенных в ликворосодержащих полостях или на стыке «мозг-ликвор». Подобную благоприятную ситуацию мы получаем после удаления опухолей мозга при формировании послеоперационных полостей и, соответственно, это позволяет использовать эндоскопическую методику при патологических состояниях, возникших после удаления новообразований, удалении рецидива

опухоли с наличием параопухолевой полости, иссечении кист на месте ложа удаленного новообразования, восстановлении ликвортока.

Для определения алгоритма использования эндоскопического метода в качестве «повторного» у больных после удаления новообразований головного мозга необходимо накопление большого клинического материала, сравнительный анализ с результатами традиционных открытых вмешательств и ликворо-шунтирующих операций.

6.7. Завершающий этап повторной операции

После завершения основного этапа операции и гемостаза проводится послойное ушивание раны. Перед закрытием хирургической раны используют те же принципы гемостаза, что и при первичной операции. Использовали различные виды гемостатических материалов. При использовании пенообразных гемостатиков, по мере достижения необходимой экспозиции их вымывали для профилактики формирования гранулем.

Как было сказано выше, ТМО должна быть обязательно ушита герметично. Несоблюдение этого правила, тем более в сочетании с отсутствие костного лоскута, приводит порой к серьезной травматизации мозга, особенно при возобновлении роста опухоли, которое вызывает пролабирование и ущемление головного мозга в трепанационный дефект (рисунок 139).



Рисунок 139 – б-ной И., 9 лет (и/б 6656-2015). Дз: Продолженный рост глиобластомы левого полушария ГМ: а) интраоперационное фото – в костный дефект пролабирует мозговое вещество, которое прикрыто фрагментом гемостатической губки от предыдущей операции; б-в) СКТ и МРТ головного мозга перед повторной операцией – виден костный дефект, через который выбухает передне-базальные отделы левой лобной доли, которые имеют признаки отека, вероятно обусловленные не только опухолевым поражением, но также дислокацией мозга в костный дефект

При повторных вмешательствах при сшивании ТМО может возникнуть ряд сложностей, связанных с рубцовой деформацией ТМО, наличием фрагментов искусственной оболочки, тахокомба, губки и т.п., оставленных после предыдущих вмешательств, придающих оболочке мозга вид многослойного сэндвича. Целесообразно удалить все нефункциональные искусственные слои ТМО и лигатуры. При наличии сохраняющегося дефекта использовать новый фрагмент надкостницы, фасции или искусственной оболочки.

На наш взгляд, наибольшей эффективностью при профилактике ликвореи обладает тщательное ушивание собственной ТМО или использование собственных тканей (надкостницы). В детском возрасте, однако, по причине истонченности надкостницы её применение резко ограничено. А при повторных операциях и вовсе не представляется возможным ввиду рубцовых изменений. В связи с этим в таких случаях использовали искусственные варианты герметизации ТМО.

У детей, особенно раннего возраста, после лучевой терапии, после повторных вмешательств отмечается иногда довольно выраженное истончение и гипотрофия кожных покровов. Поэтому в таких случаях применение крациофиксолов было ограничено. Фиксацию костного лоскута по окончании повторной операции в некоторых случаях осуществляли при помощи титановых минипластин. Данный способ использован при отсутствии плотного прилегания

костного лоскута к краям трепанационного окна в результате частичной резорбции или рубцовой деформации (рисунок 140).

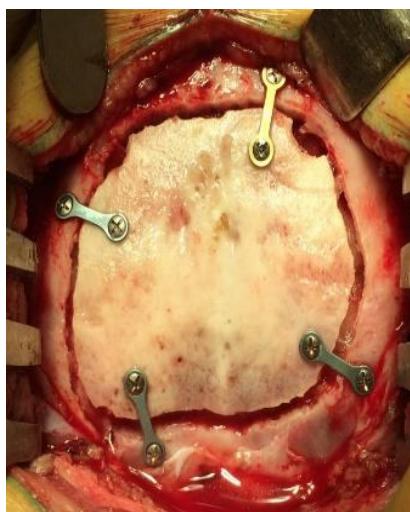


Рисунок 140 – Фиксация костного лоскута при помощи титановых минипластин

Остающиеся после фиксации костного лоскута дефекты закрывали по возможности костной стружкой, которая сохранялась после краниотомии.

Если костный дефект был большим или при предыдущей операции выполнена резекционная трепанация, для краниопластики использовали сетчатые имплантанты (рисунок 141).

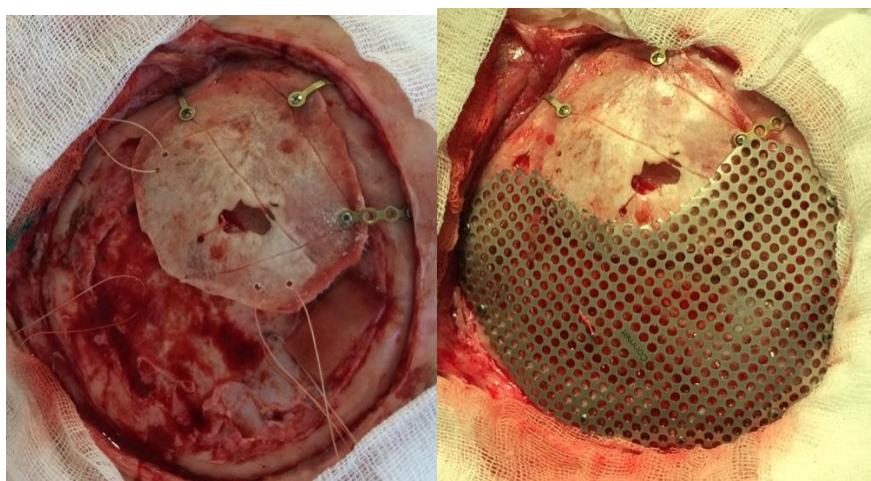


Рисунок 141 – Ауто-аллокраниопластика больного по окончании повторной операции

В последние годы для моделирования трансплантата использовали 3Д технологию, которая позволяла заранее сформировать модель сетки необходимой конфигурации, кривизны и размера. Это значительно улучшает конгруэнтность, косметический результат и уменьшает время проведения данного этапа операции.

При сшивании кожи, являющимся не менее важным этапом нейрохирургической операции, необходимо учитывать косметические последствия, избегать формирования грубых рубцов. Что, в свою очередь, также увеличивает время и травматичность проведения повторного вмешательства. Мы стремились использовать внутрикожный тип шва (с обязательным сшиванием подкожного слоя) при прочих равных условиях, так как он позволяет в большей степени предотвратить формирование широких рубцов в отдаленном периоде.

ГЛАВА 7. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВОМ НЭО ГОЛОВНОГО МОЗГА

Оценка результатов повторного хирургического лечения детей с рецидивом НЭО проводилась на основе анализа ближайших и отдаленных результатов 125 повторных краниотомий, которые включали в себя, в том числе, second-look вмешательства, повторные операции по поводу вторичных неопухолевых изменений и удаления узловых метастазов.

Соответственно, в данной главе представлен анализ результатов повторного лечения детей с прогрессией НЭО, а также последствия повторных нейрохирургических вмешательств у пациентов с НЭО.

7.1. Структура группы повторно оперированных детей с рецидивом нейроэпителиальной опухоли

Повторному нейрохирургическому удалению рецидивирующих новообразований подверглись 75 (62%) из 121 пациента с рецидивом НЭО.

Из 75 пациентов, мальчиков было 40, девочек – 35.

Распределение детей по возрасту в данной группе представлено на рисунке 142. В 72% были дети дошкольного возраста.

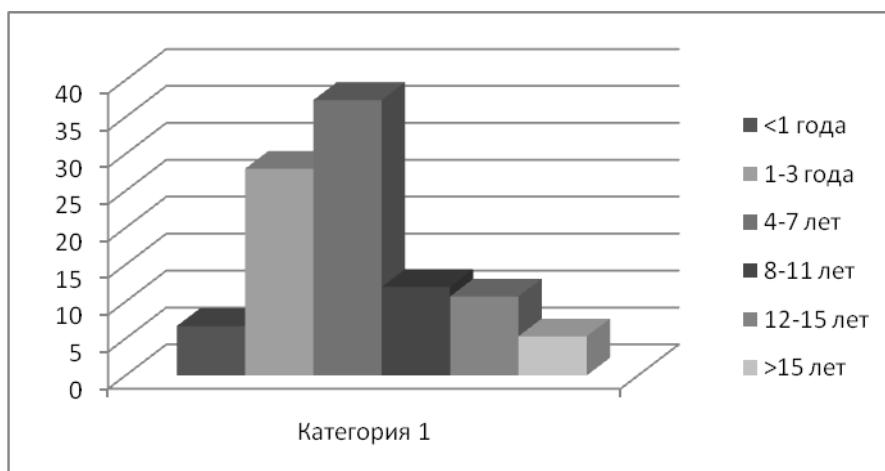


Рисунок 142 – Распределение пациентов с рецидивом/продолженным ростом НЭО, оперированных повторно, по возрасту

Распределение повторно оперированных пациентов с рецидивом НЭО по гистоструктуре новообразования отражено в таблице 45. Доброкачественных вариантов НЭО было 54,7%, НЭО III-IV ст.анаплазии – 45,4%.

Таблица 45 – Распределение повторно оперированных пациентов с рецидивом НЭО в зависимости от гистологического варианта новообразования

Гистологический вариант НЭО	Количество наблюдений	
	Абс.ч.	% *
ПА	23	30,7/85,2
Э	10	13,4/66,7
АА	7	9,4/77,8
ПМА	6	8/75
НГО	6	8/75
МБ	6	8/40
АТРО	6	8/75
ДА	4	5,4/50
ХК	2	2,6/66,7
Другие ЭО	2	2,6/33,3
ГБ	1	1,3/14,3
ДСГ	1	1,3/50
ПБ	1	1,3/33,3
Всего	75	100

*второй показатель - это % от рецидивов у данной гистологической группы

Всего 75 пациентам с НЭО было проведено 86 повторных операций по поводу рецидива, т.к., в 10 наблюдениях в этой группе пациенты с были оперированы трижды и один пациент перенес четыре нейрохирургических вмешательства.

Степень повторного удаления НЭО в большинстве случаев была тотальной или субтотальной: 36% и 41,9%, соответственно.

7.2. Результаты повторных краниотомий у детей с нейроэпителиальной опухолью (125 операций)

В данном разделе проведен анализ всех повторных краниотомий у пациентов с НЭО в нашей группе, не только по причине прогрессии бластоматозного процесса.

В 15% наблюдений хирургом были отмечены существенные трудности при определении границ бластоматозного процесса во время повторных нейрохирургических манипуляций. В тоже время при первичной операции указанные особенности встречались в 6,1% случаев. 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) и может быть обусловлено влиянием адьювантной терапии и/или рубцово-спаечным процессом.

Количество и структура послеоперационных осложнений в целом в данной группе представлена в таблице 46.

Таблица 46 – Структура послеоперационных осложнений у детей с НЭО в ближайшем послеоперационном периоде после повторной краниотомии

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

*некоторые пациенты имели несколько неблагоприятных послеоперационных последствий

В подавляющем большинстве случаев указанные осложнения купированы на фоне консервативных методов.

Под «неврологическими» мы объединили отсутствовавшие ранее или усилившиеся очаговые неврологические симптомы, нейроэндокринные и

зрительные нарушения (11%). Чаще всего в ближайшие сутки или недели после операции отмечалась легкая и умеренная неврологическая симптоматика, которая имела тенденцию к регрессу в ближайшие 3 месяца после операции (период первого контрольного обследования) (рисунок 143).



Рисунок 143 – Почерк пациента М., 7 лет с Дз. Рецидив пилоцитарной астроцитомы мозжечка. Слева – в ближайший период после повторной операции; справа – через полгода (отмечается исчезновение дисграфии)

Локальные раневые осложнения включали в себя нарушения заживления раны с формированием ликвореи, персистирующее подкожное скопление ликвора. Выделяли церебральные раневые изменения: кровоизлияние в проекции удаленной опухоли, выраженный отек (ишемию) мозга в зоне операции, вызывающие смещение/дислокацию мозговых структур с соответствующими клиническими проявлениями. В одном подобном наблюдении проводили удаление гематомы и костного лоскута после повторного удаления анапластической астроцитомы мозжечка.

В таблице 47 представлена структура послеоперационных ликвороциркуляторных нарушений или осложнений, патогенетически связанных с ними.

Таблица 47 – Структура послеоперационных осложнений, связанных с ликвороциркуляцией, и методы их коррекции

Осложнение	Методы коррекции					Всего*
	ЛШО	Наружный дренаж	Подкожная эвакуация	Люмбальная пункция	Ревизия шунта	
Нарастание гидроцефалии	5	-	-	-	-	5
Ликворея	-	1	-	-	-	1
Подкожное скопление СМЖ	1	-	3	2	1	5
Прогрессирующая гидрома	1	-	-	-	-	1
Дисфункция шунта	-	-	-	-	3	3
Инфицирование СМЖ	-	2	-	-	1	2

* у некоторых пациентов применялось несколько методов лечения

Нарастание гидроцефалии на фоне дегидратационной терапии и других манипуляций (пункция, подкожная эвакуация СМЖ) у 7 пациентов потребовало имплантации ликворошунтирующей системы (таблица 47).

Осложнения после третьей и четвертой краниотомии у больных с НЭО

В 18 наблюдениях пациенты с НЭО были оперированы трижды и один пациент перенес четыре краниотомии. Таким образом, 19 больных перенесли более, чем две краниотомии.

Анализ ближайшего послеоперационного периода в данной группе наблюдений выявил у 4 больных те или иные осложнения (таблица 48).

Таблица 48– Структура послеоперационных осложнений у детей с НЭО после третьей и четвертой краниотомии (19 наблюдений)

Тип послеоперационных осложнений	Количество осложнений
Неврологическая симптоматика	4
Нарушения ликвороциркуляции	3
Церебральные раневые осложнения	2
Локальные раневые осложнения	2
Всего пациентов*	4 (21%)

*некоторые пациенты имели несколько неблагоприятных послеоперационных последствий

По гистологическому типу НЭО пациенты с послеоперационными осложнениями распределились следующим образом: нейронально-глиальная опухоль — 1 случай, анапластическая эпендимома — 1, глиобластома — 1, АТРО — 1. Как видно, в 3\4 случаев речь идет о злокачественных формах НЭО. Один ребенок с АТРО умер в ближайшем послеоперационном периоде после третьей операции.

7.3. Качество жизни пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухоли после повторных операций

Для оценки возможного изменения «качества жизни» оперированных, проводился сравнительный анализ функционального статуса пациентов на основании общеизвестных шкал.

Оценка состояния пациентов несомненно зависит от возраста ребенка, поэтому результаты анализа «качества жизни» пациентов до 3 лет и старшей возрастной группы (4-17 лет) представлены раздельно.

Результаты оценки состояния детей первых 3 лет жизни.

Функциональный статус детей до и после повторного удаления НЭО в среднем не отражает какую-либо существенную динамику (рисунок 144).

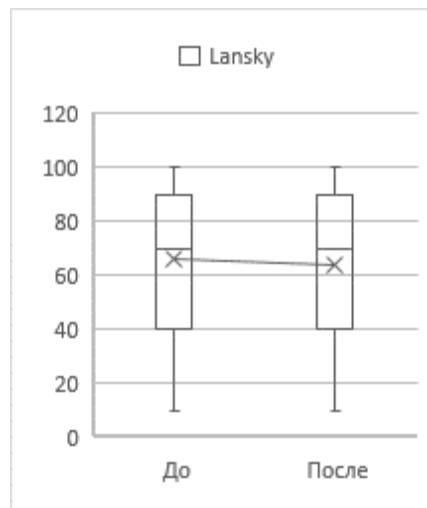


Рисунок 144 – Сравнительный анализ состояния пациентов 0-3 лет до и после повторного удаления НЭО по шкале Лански

Функциональный статус детей до и после повторного удаления опухоли в среднем сохраняется на одном уровне. Медиана в динамике с некоторой тенденцией к снижению, однако сохраняется в пределах одного значения – «играет, но участие в активных играх минимальное». Остальные участки диаграммы размаха без изменений. Полученные данные располагаются вне зоны значимости ($p>0,05$).

По данным шкалы общего состояния онкологического больного (ECOG) отмечается положительная динамика после повторной операции. Процент детей с показателем - 0 (больной полностью активен) возрастает после удаления рецидива НЭО с 33,3% до 44,4%, при этом отмечается исчезновение пациентов с показателем – 4 (инвалид, не способный к самообслуживанию) (рисунок 145).

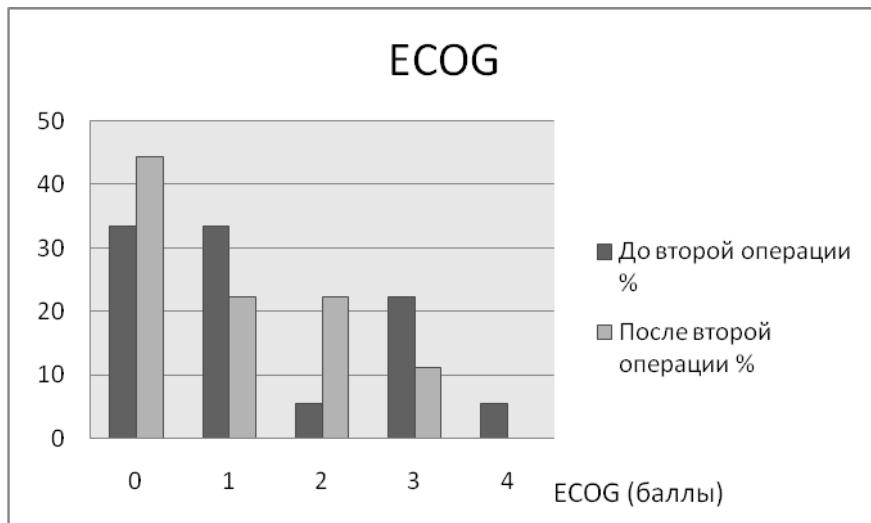


Рисунок 145 – Сравнительный анализ по шкале ECOG до и после повторной операции у детей 0-3 лет с рецидивом НЭО

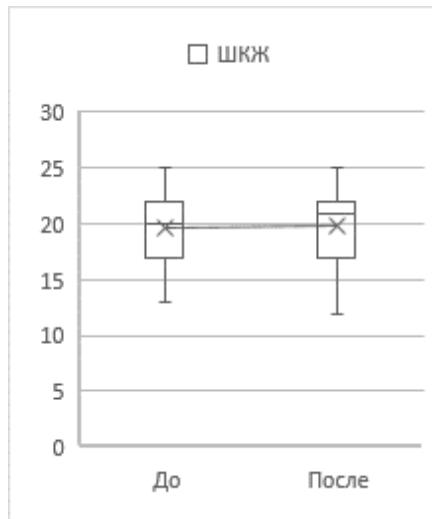


Рисунок 146 – Качество жизни пациентов до и после повторной операции по шкале качества жизни для детей с заболеваниями ЦНС детей 0-3 лет

Диаграмма размаха шкалы качества жизни больных до повторной операции и после нее не отражает какую-либо значимую тенденцию ($p>0,05$). Медиана остается в пределах значения «удовлетворительное». Нижняя граница размаха опустилась до значения «неудовлетворительно».

Таким образом, качество жизни больных с рецидивом НЭО значимо не изменилось до и после операции (рисунок 146).

В данной возрастной группе также проведено сравнение состояния пациентов после первичной и повторной операции.

Функциональный статус больных после первичного удаления НЭО и повторного оперативного лечения по поводу удаления рецидива опухоли по данным шкалы Лански отображает повышение процента детей с показателями – 90 и 100 (способен самостоятельно поддерживать нормальную активность, не нуждается в специальном уходе).

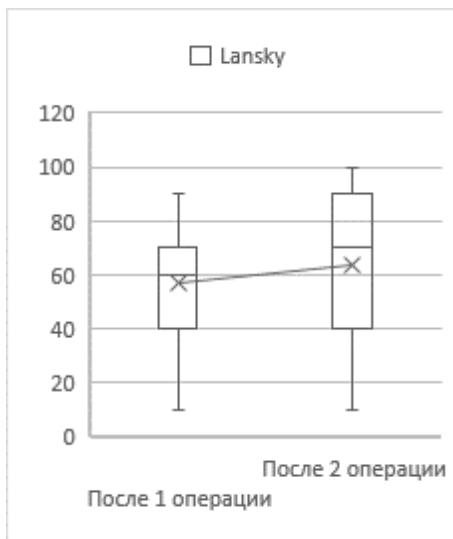


Рисунок 147 – Сравнительный анализ состояния пациентов 0-3 лет после первичной операции и после удаления рецидива НЭО по шкале Лански

Диаграммы размаха функционального статуса больных после первого и второго оперативного лечения опухоли по данным шкалы Lansky отображает повышение медианы со значения «не играет в активные игры» до «играет, но участие в активных играх минимальное» (рисунок 147). Также отмечается расширение межквартильного размаха и повышение верхней границы диаграммы до значения «нормальная активность, нет симптомов заболевания». Данные динамические изменения располагаются в зоне неопределенности ($0,01 < p < 0,05$).

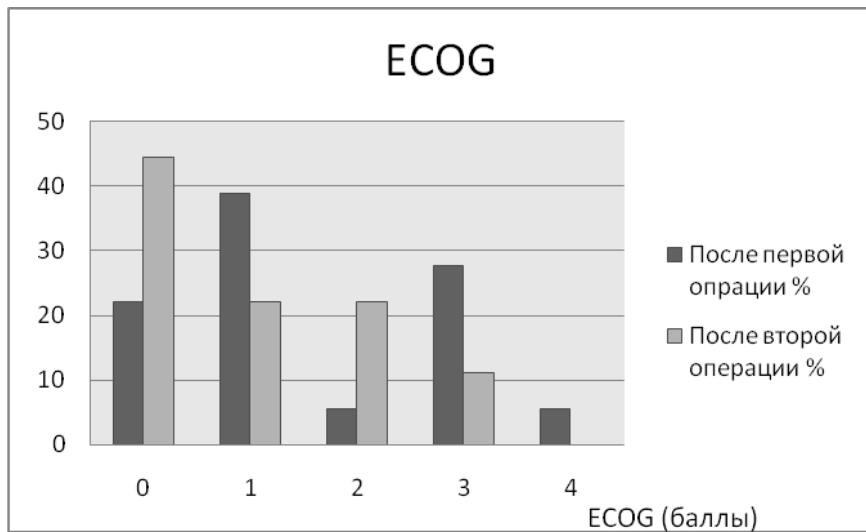


Рисунок 148 – Сравнительный анализ по шкале ECOGу детей 0-3 лет с рецидивом НЭО до и после операции

По шкале ECOG мы также отметили положительную динамику общего состояния онкобольных в возрасте до 3 лет после хирургии рецидива (рис. 148). Повышается процент детей с показателем – 0 (полностью активен как до заболевания) с 22,2% до 44,4% и исчезновения пациентов с показателем – 4 (инвалид, не способен к самообслуживанию).

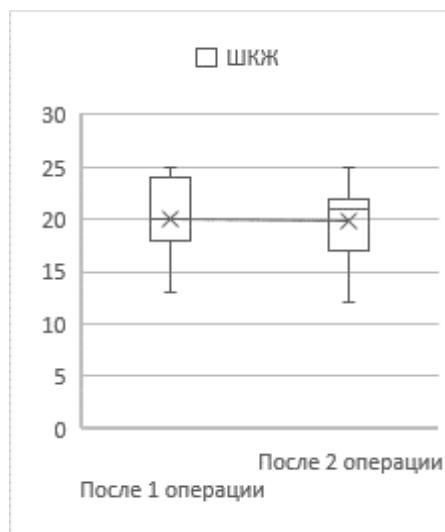


Рисунок 149 – Качество жизни пациентов после первичного удаления НЭО и после удаления рецидива опухоли по шкале качества жизни для детей с заболеваниями ЦНС детей 0-3 лет

Не отмечается изменений качества жизни детей после первой и повторной хирургии – результаты статистического анализа вне зоны значимости ($p>0,05$). Медиана сохраняется на уровне значения шкалы качества жизни «хорошее». Незначительные сдвиги квартильного размаха и снижение границы диагаммы не влияют на результаты статистического анализа (рисунок 149).

Сравнительный анализ между первичной и повторной операциями, по данным шкалы оценки качества жизни, показал повышение удельного веса детей с показателем «хорошее качество жизни», уменьшение с показателем «удовлетворительное», но появлением, наряду с этим, наблюдений с «неудовлетворительным» качеством жизни.

Результаты оценки состояния больных 4-17 лет.

Функциональный статус детей до и после повторной операции в среднем не изменился, однако отмечается снижение процента пациентов с показателем полной активности по шкале Лански с 24,5% до 11,3% (рисунок 150).

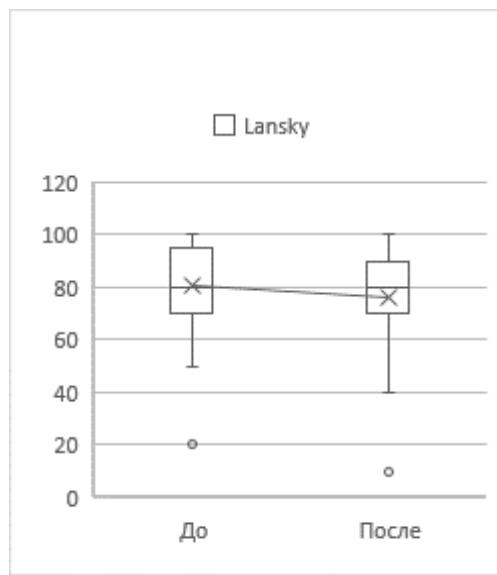


Рисунок 150 – Оценка состояния детей 4-17 лет по шкале Лански до второй операции и после второй операции удаления рецидива НЭО

Функциональный статус детей до и после повторной операции имеет тенденцию к снижению показателей. Медиана опускается со значения «активный»,

но быстро утомляется» до «значительное ограничение физической активности». 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 до и после повторного оперативного лечения по поводу прогрессии НЭО у пациентов анализируемой возрастной группы (рисунок 151).

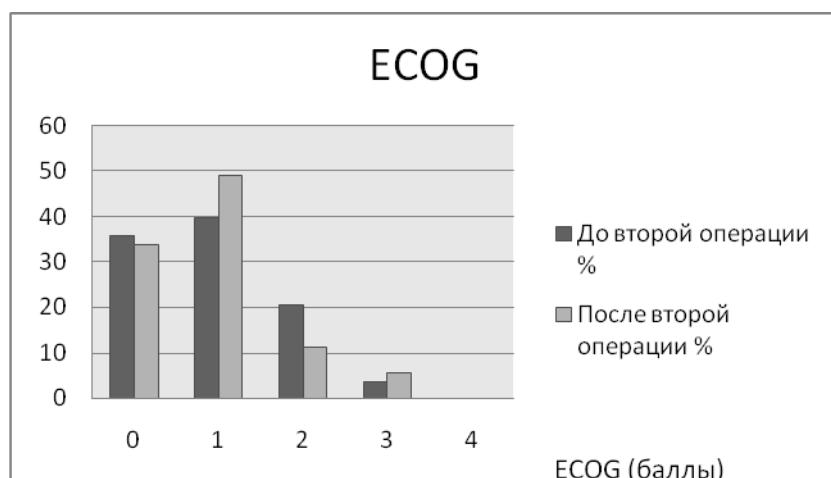


Рисунок 151 – Сравнительный анализ по шкале ECOG до и после повторной операции удаления рецидива НЭО у детей 4-17 лет

Среди пациентов 4-17 лет с рецидивом НЭО также проведен сравнительный анализ результатов оценки качества жизни.

По данным шкалы качества жизни у детей до и после повторного удаления опухоли отмечается сохранение медианы в пределах значения «удовлетворительное», укорочение межквартильного размаха, повышение нижней границы показателей, но в пределах одного значения – «неудовлетворительное» (рисунок 152). Полученные изменения располагаются вне зоны значимости ($p>0,05$).

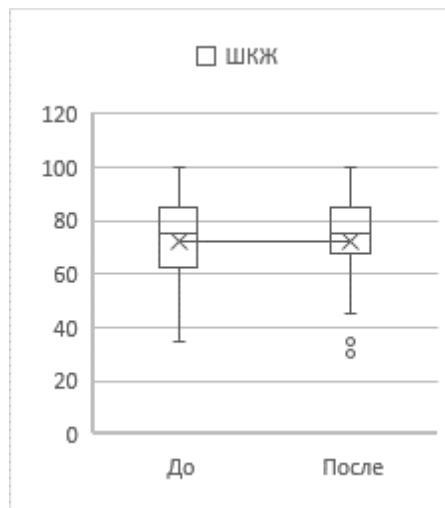


Рисунок 152 – Качество жизни пациентов до и после повторной операции по шкале качества жизни для детей с заболеваниями ЦНС детей 4-17 лет

По данным шкалы Лански в целом отмечается некоторая тенденция к повышению удельного веса больных в анализируемой возрастной группе с положительной динамикой функционального статуса при сравнении групп после первичного и повторного оперативного лечения (рисунок 153).

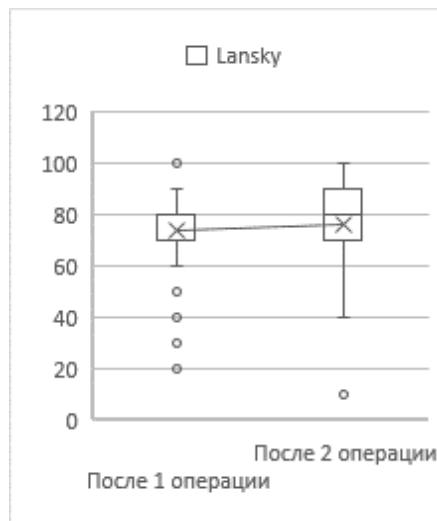


Рисунок 153 – Сравнительный анализ состояния пациентов 4-17 лет после первичной операции и после удаления рецидива НЭО по шкале Лански

По данным шкалы Lansky в целом отмечается некоторая тенденция положительной динамики функционального статуса при сравнении групп после первого и второго оперативного лечения (рисунок 153). Медиана показателей увеличивается, но в пределах одного значения – «значительное ограничение

физической активности». Наблюдается расширение межквартильного размаха и границ крайних показателей от значения «в основном находится в кровати» до «нормальная активность». При этом полученные изменения располагаются вне зоны значимости ($p>0,05$).

Показатели шкалы оценки общего состояния онкологического больного не отображают какую-либо значимую динамику между результатами первичной и повторной операций по удалению рецидива НЭО (рисунок 154).

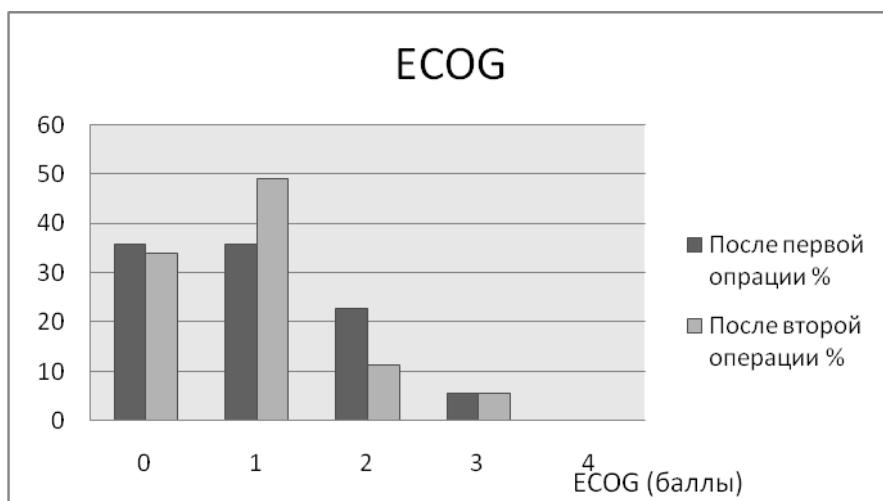


Рисунок 154 – Сравнительный анализ по шкале ECOG после первичного удаления опухоли и после удаления рецидива НЭО у детей 4-17 лет

По данным шкалы качества жизни детей с заболеваниями ЦНС у детей 4-17 лет результаты оказались и вовсе абсолютно идентичными (рисунок 155).

В динамике, после первого и второго оперативного удаления опухоли, по шкале качества жизни детей с заболеваниями ЦНС, мы не отмечаем каких-либо сдвигов медианы - сохраняется в пределах значения «значительное ограничение физической активности». Нижняя граница размаха имеет тенденцию к повышению, но в пределах одного значения ($p>0,05$).



Рисунок 155 – Качество жизни пациентов после первичного удаления НЭО и после удаления рецидива опухоли по шкале качества жизни для детей с заболеваниями ЦНС детей 4-17 лет

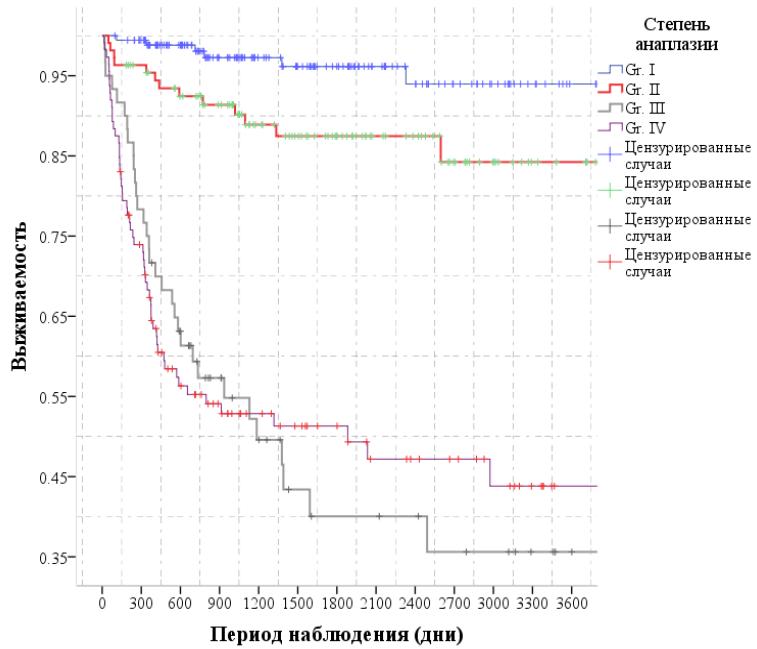
7.4. Анализ общей выживаемости пациентов с рецидивом нейроэпителиальной опухоли

К моменту завершения сбора катамнеза получена информация 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 (двоих с АА, двое с ЭО, один с ДСГ), после третьей операции умер один больной.

Обращает внимание, что состояние всех больных перед повторной операцией в этой группе было тяжелым (≤ 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).

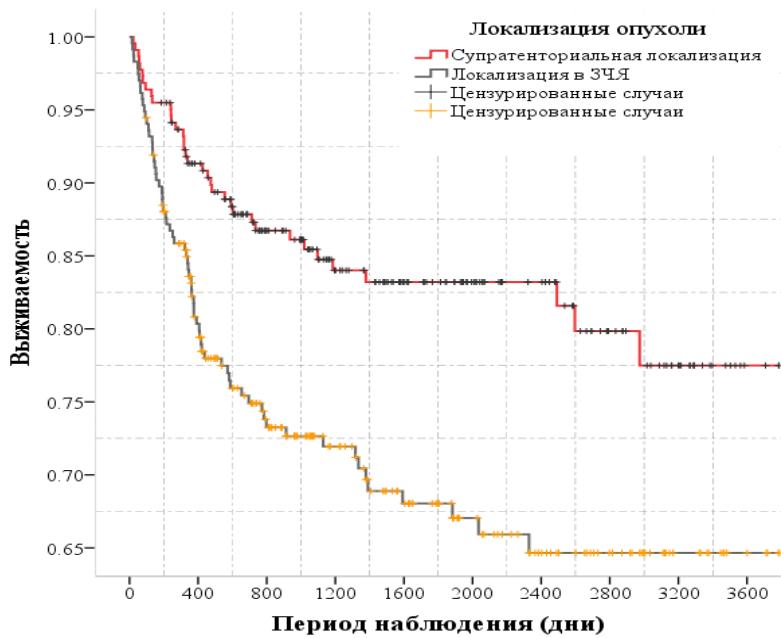


	χ^2	p-value
LogRank (Mantel-Cox)	125.48	0.000000

Рисунок 156 – Кривая выживаемости пациентов с НЭО в зависимости от злокачественности опухоли (Gr. I-IV).

Как видно из рисунка 156, подавляющее большинство умерших больных имели низкодифференцированные формы НЭО — 90%. Только в 10% были опухоли I-II степень анаплазии.

Выживаемость в группе детей с НЭО ЗЧЯ была значимо ниже (рисунок 157).



	χ^2	p-value
Log Rank (Mantel-Cox)	11.42	0.00073

Рисунок 157 – Кривая выживаемости пациентов с НЭО в зависимости от локализации опухоли выше или ниже тенториума

По гистоструктуре распределение летальных случаев представлено в таблице 49.

Таблица 49 – Распределение умерших пациентов с НЭО в зависимости от гистологического варианта новообразования

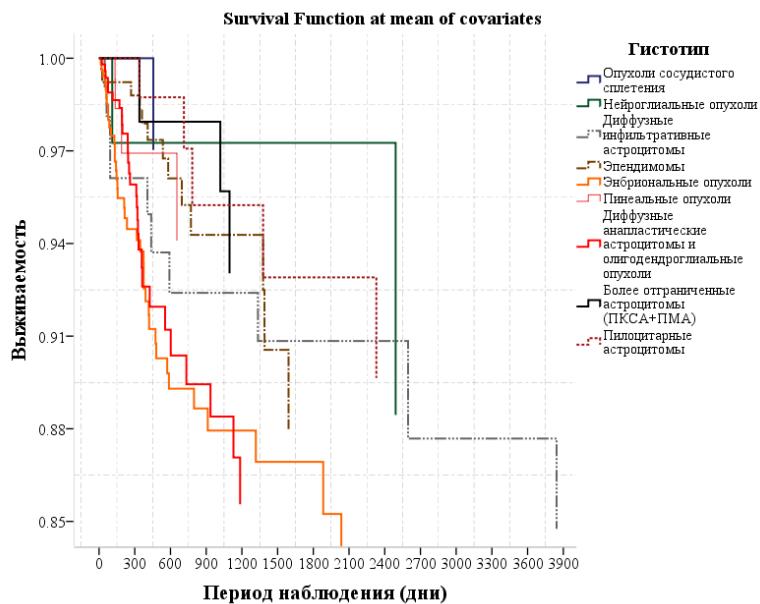
Гистологический вариант НЭО	Количество наблюдений	
	Абс.ч.	% *
1	2	3
Пиоцитарная астроцитома	1	2/0,8
Анапластическая эпендимома	9	18/
Анапластическая астроцитома	7	14/28
ПиломиксOIDная астроцитома	1	2/3,8
Анапластическая олигоастроцитома	1	2/11,1
Медуллобластома	9	18/14,7
АТРО	3	6/27,3
Диффузная астроцитома	2	4/3,8

Продолжение таблицы 49

1	2	3
Хориоидкарцинома	1	2/20
Другие ЭО	8	16/47,1
Глиобластома	6	12/40
Диффузная срединная глиома	1	2/50
Эпендимома	1	2/3,2
Всего	50	100

*второй показатель - это % для данной гистологической группы

Статистический анализ выявил, что гистологический тип НЭО значимо влиял на общую выживаемость у детей с рецидивом новообразования (рисунок 158).



	χ^2	p-value
Log Rank (Mantel-Cox)	131.31	0.00000

Рисунок 158 – Кривая отражает общую выживаемость больных с рецидивом НЭО в зависимости от гистотипа НЭО

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, степень анаплазии, степень удаления опухоли (таблица 50, рисунок 159).

Таблица 50 – Факторы, влияющие на выживаемость детей с рецидивом НЭО.

Фактор	Стат.значимость
Возраст (1-6)	0.00315
Степ. анаплаз. (1, 2, 3, 4)	0.00000
Степень удален. опух. (0, 1)	0.00000

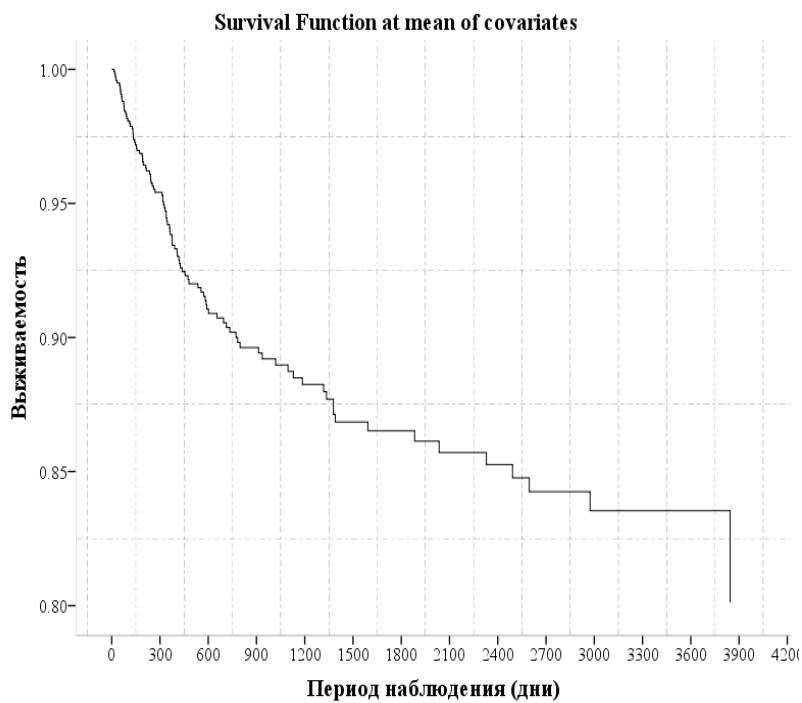


Рисунок 159 – Кривая выживаемости пациентов с рецидивом НЭО с учетом влияния всех статистически значимых факторов

Следующие факторы: пол ребенка, локализация опухоли, по нашим результатам, не влияют на выживаемость детей с рецидивом НЭО (таблица 51). Хотя по данным однофакторного анализа такие факторы как гистотип, локализация опухоли по отношению к тенториуму были статистически значимыми.

Таблица 51 – Факторы, не влияющие на выживаемость детей с рецидивом НЭО

Фактор	Стат.значимость
Пол	0.68
Гистотип	0.41
Локализация	0.36
Суб-/супратенториальное расположение НЭО	0.45

7.5. Многократные рецидивы нейроэпителиальной опухоли головного мозга у детей

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.

По локализации первичной опухоли по отношению к тенториуму соотношение случаев было в пользу субтенториальных новообразований (13 против 7). Из них, в мозжечке – в 35% наблюдений, в 4 желудочке и в стволе мозга – по 15%, в ХСО – в 10%, в больших полушариях мозга – в 25%. Во всех случаях объем опухоли перед последней операцией не превышал 70 куб.см.

В 70% случаев ИПА превышал 4%.

При последней операции опухоль была удалена totally в 35% случаев, субтотально – в 50%, частично – в 15%.

Повторный рецидив/процидив опухоли развился в течение года после повторной операции у 10 пациентов; с 1 года до 3 лет – у 7; с 3 до 5 лет – у двух и только у одного – после 5 лет. Таким образом, повторный 3-летний безрецидивный период преодолели только 3 пациента, а 5-летний – только один (табл. 52)

При сравнительном анализе начального и повторного безрецидивного периодов в целом оказалось, что распределение между подгруппами по

продолжительности PFS примерно одинаковое с небольшой лишь разницей, что на первом этапе никто не преодолел 5-летний период.

Таблица 52 – Продолжительность безрецидивного периода (медиана) в зависимости от количества эпизодов прогрессии и степени анаплазии опухоли

Степень анаплазии	После 1 операции	После 2 эпизода прогрессии	После 3 эпизода прогрессии
I-II	Ме	Ме	N
	18.0	18.0	0
	Max	Max	
	96	64	
	Min	Min	
	2.0	3.0	
	N	N	
III-IV	Ме	Ме	Ме
	6.0	9.0	4.0
	Max	Max	Max
	88	50	4
	Min	Min	Min
	1.0	3.0	4
	N	N	N
	48	13	2

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 (таблица 53).

Таблица 53 – БРП и ОВ у пациентов с многократными рецидивами НЭО

№	Гистотип	Возраст (лет)	Степень резекции опухоли при 1 опер	PFS после 1 опер. (мес.)	Степень резекции опухоли при 2 опер	PFS после 2 опер. (мес.)	Жив (1 – да, 0 – нет)	Время после 3 события (3 операции или рецидива) (мес)	OS (сут)
1.	ПА	4	Чст	32	Чст	64	1	24	3790
2.	ПА	4	Чст	24	Сбт	39	1	5	2491
3.	ДИГ	9	Сбт	18	Сбт	3	1	26	1496
4.	ПМА	5	Чст	3	Сбт	18	1	34	1787
5.	Э	10 м	Чст	3	Чст	6	0	11	772
6.	ДА	15	Чст	8	Сбт	6	1	2	812
7.	ДА	2	Сбт	4	Сбт	28	1	62	2601
8.	ХК	9	Тот	3	Тот	18	1	2	663
9.	АА	5	Сбт	10	Сбт	10	0	4	555
10.	АА	15	Чст	18	Чст	6	0	5	1129
11.	АЭ	6	Чст	30	Сбт	36	1	18	2792
12.	АЭ	1	Чст	4	Тот	22	0	4	915
13.	АЭ	5	Тот	42	Тот	3	0	2	1378
14.	АЭ	4	Сбт	20	Сбт	3	0	26	1592
15.	АЭ	6	Тот	8	Тот	20	1	4	1315
16.	МБ	5	Тот	4	Тот	9	0	6	572
17.	МБ	12	Сбт	48	Тот	50	1	29	3866
18.	АТРО	13	Сбт	4	Сбт	3	0	5	2974
19.	АТРО	3	Бту	2	Сбт	18	1	15	1106
20.	АТРО	1	Сбт	18	Тот	8	1	2	917

Чст – Частичное удаление опухоли, Сбт - Субтотальное удаление опухоли, Бту - Близкое к тотальному удаление опухоли, Тот – тотальное удаление опухоли

За период наблюдения 9 детей оперированы три раза, один больной – четыре раза.

Общая выживаемость и безрецидивный период в группе с повторным рецидивом

В группе пациентов с повторным рецидивом НЭО 5-летняя выживаемость составила 58% (рисунок 160).

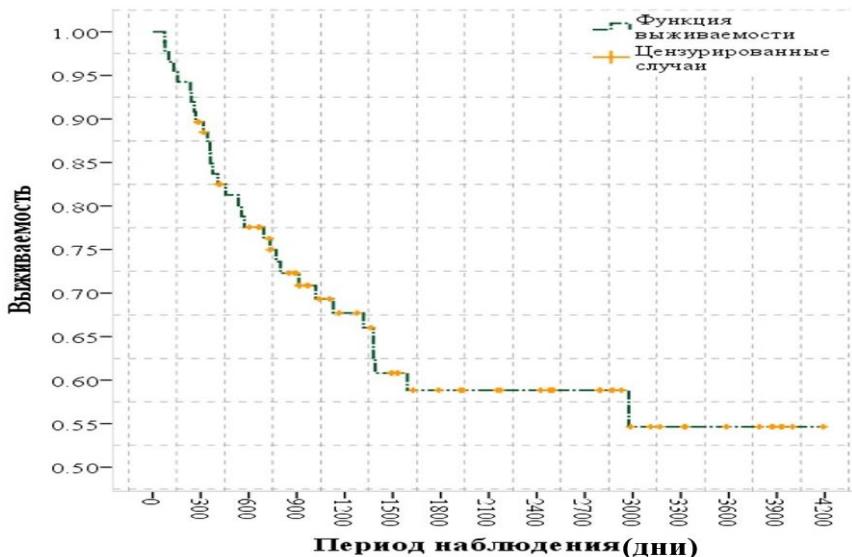


Рисунок 160 – Кривая Каплан-Майера, иллюстрирующая общую выживаемость среди детей с многократным рецидивом НЭО

У 50% больных рецидив наблюдается в течение 2250 дней (75мес) (рисунок 161).

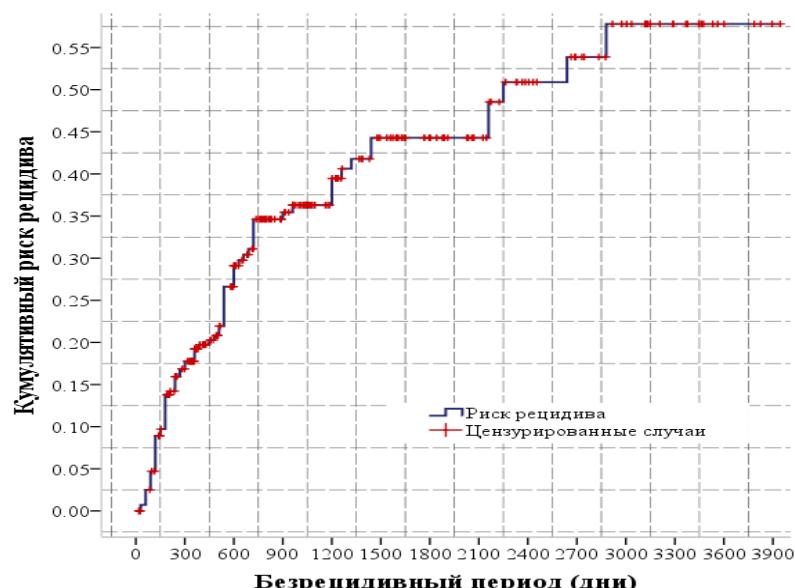
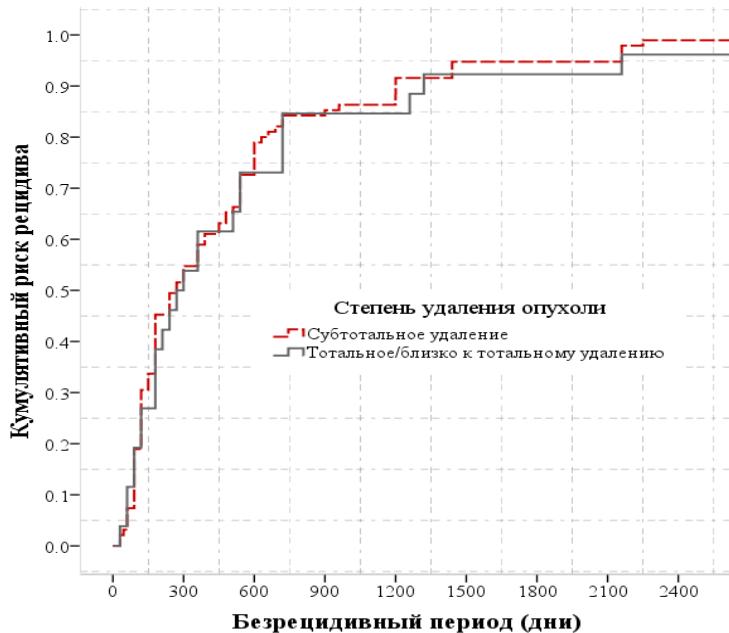


Рисунок 161 – Кривая отражает продолжительность БРП у детей с многократным рецидивом НЭО

Оказалось, что степень повторной резекции опухоли (тотальное/близкое к тотальному и субтотальное) статистически значимо не влияло на кумулятивный риск повторного рецидива (рисунок 162).

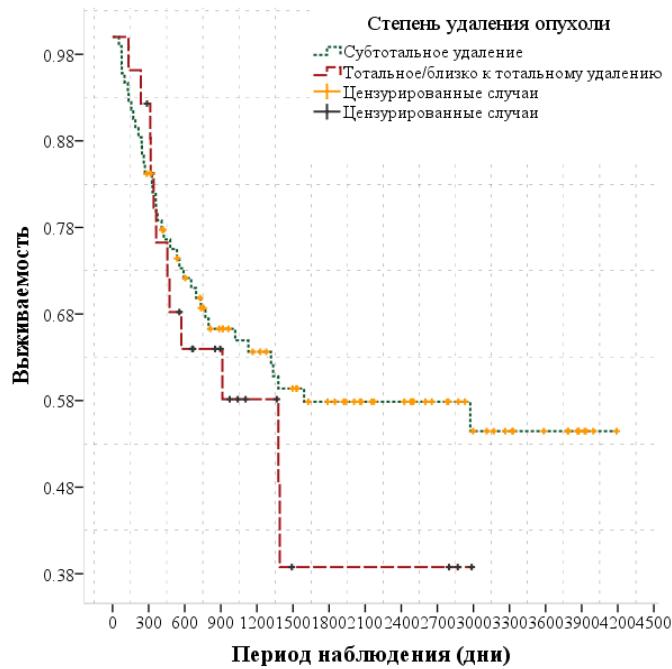


Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.14	1	0.71

Рисунок 162 – График, отражающий кумулятивный риск развития повторного роста опухоли в зависимости от степени удаления рецидива НЭО

К моменту завершения исследования 8 больных умерло. Из них, оперированы повторно двое (один из них – 4 раза) с анапластической эпендиомой. Все пациенты, которые были оперированы трижды, преодолели годовой безрецидивный период, либо остаются по-прежнему под наблюдением, кроме одного мальчика 1 года с ан. эпендиомой.

Выживаемость больных после повторной операции статистически значимо не зависела от степени удаления рецидива НЭО, однако, неожиданным оказалось, что отмечена тенденция к более плохим результатам при стремлении к тотальному удалению рецидива НЭО (рисунок 163).



Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	0.71	1	0.40

Рисунок 163 – График, отражающий влияние степени повторного удаления НЭО на общую выживаемость пациентов детского возраста.

Клинический пример 5

Девочка Т., 6 лет. Диагноз: анапластическая эпендимома 4 желудочка. Поступила в клинику с жалобами на выраженную головную боль с тошнотой и рвотой, косоглазие левого глаза (двоение), головокружение, шаткость походки. Первые признаки внутричерепной гипертензии появились за 3 недели до поступления. На МРТ выявлено объемное образование 4 желудочка, распространяющееся каудально до С1 и в левое отверстие Люшка, объемом 44 куб.см., а также выраженная окклюзионная гидроцефалия. Первым этапом была выполнена вентрикулоперитонеостомия, затем после стабилизации состояния – субокципитальная краниотомия, тотальное удаление опухоли (рисунок 164а)

Через 8 месяцев при контрольной МРТ выявлен рецидив опухоли. Пациентке проведено повторное полное удаление опухоли (рисунок 164б).

В послеоперационном периоде проведен курс лучевой терапии, химиотерапия по протоколу НИТ-MED 2014г. (5 циклов модифицированного протокола SKK).

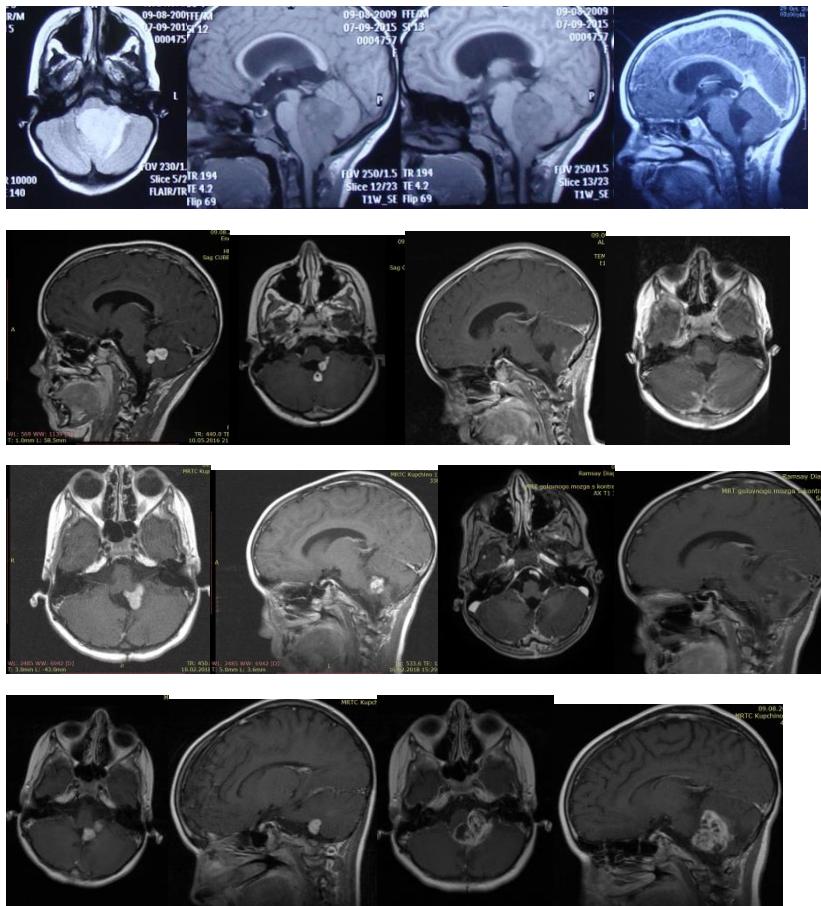


Рисунок 164 – (а-г). МРТ б-ной Т., 6 лет (и/б 18670-2015) с повторным рецидивом анапластической эпендимомы 4 желудочка (объяснение в тексте)

Через 20 месяцев при контрольной МРТ вновь отмечено возобновление прогрессирования опухоли. Проведена третья операция тотального удаления рецидива опухоли (рисунок 164в).

В послеоперационном периоде проведен курс протонной терапии, продолжена химиотерапия. Однако, через 3 месяца при контрольном МРТ обследовании обнаружен повторный локальный рост эпендимомы. Через 9 мес. после курса лечения на установке Кибер-нож вновь рецидив опухоли (рисунок 164г).

При контрольном нейровизуализационном исследовании эффекта от противорецидивного лечения выявлено не было. Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось по причине усугубления очаговой, прежде всего бульбарной, симптоматики. Переведена в хоспис.

Таким образом, анализ течения послеоперационного периода в группе больных с повторной прогрессией НЭО указывает на увеличение общей выживаемости при активной хирургической тактике. Причем, это справедливо для новообразований любой степени анаплазии. Необходим тщательный отбор пациентов, которым показано проведение повторных нейрохирургических операций при возникновении повторного рецидива НЭО.

7.6. Ближайшие и отдаленные результаты лечения детей с рецидивом нейроэпителиальной опухолью, которые не были оперированы

Из 121 случая, где была диагностирована та или иная форма прогрессии НЭО, повторная операция не проводилась в 46 (38%).

В этой группе мальчиков было 25, девочек – 21. Распределение больных по возрасту на рисунок 165.

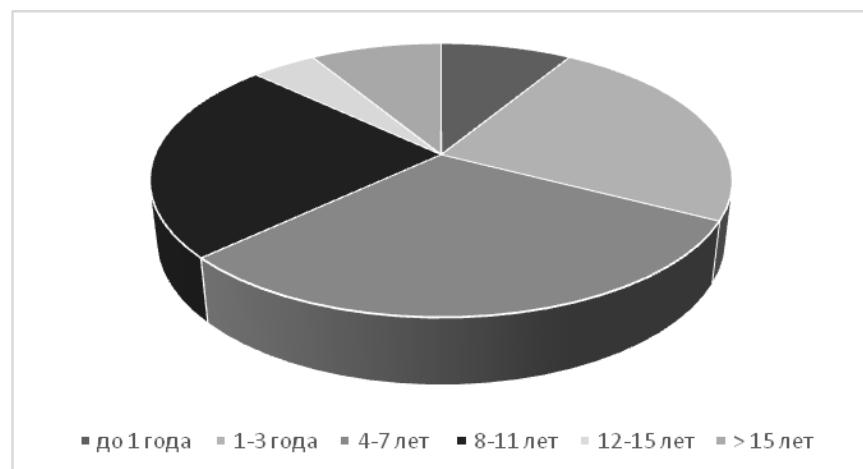


Рисунок 165 – Распределение неоперированных пациентов с прогрессией НЭО по возрасту

По гистотипу распределение было следующим: астроцитом было 21 наблюдение, нейронально-глиальных опухолей – 2, эпендимом – 5, МБ – 9, АТРО – 2, других эмбриональных новообразований – 4, хориоидкарцинома – 1, пинеалобластом – 2. Преобладали злокачественные НЭО (рисунок 166).

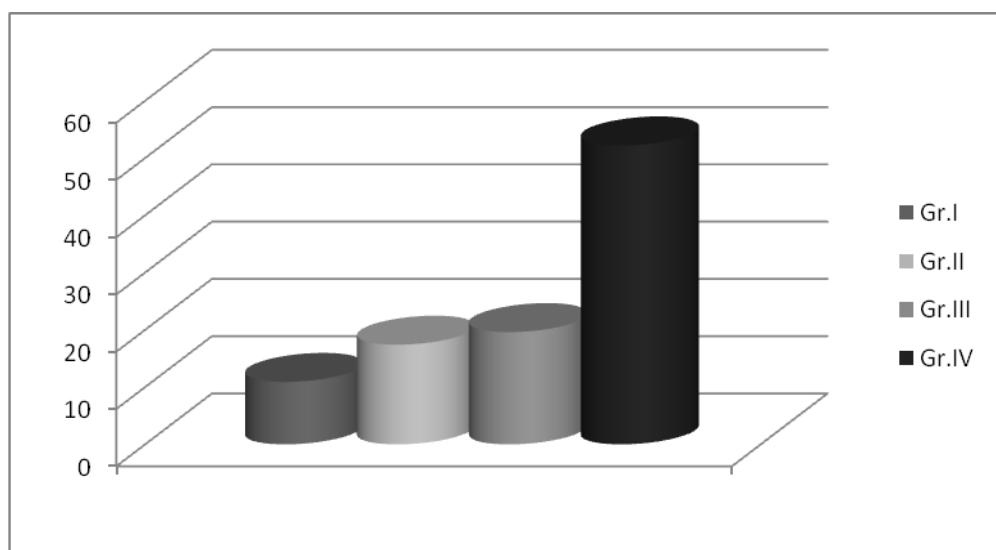


Рисунок 166 – Распределение неоперированных пациентов с рецидивом НЭО по степени анаплазии

Таблица 54 – Распределение неоперированных пациентов с НЭО в зависимости от локализации новообразования

	Локализация опухоли								Итого	
	Субтенториальные отделы				Супратенториальные отделы					
	Мозжечок	IV жел	Ствол мозга	Пинеальная область	Большие полуспинория	Подкор. отделы	Боков. жел.	ХСО		
	14 (30,4%)	4 (8,7%)	8 (17,4%)	3 (6,5%)	6 (13%)	5 (10,9%)	2 (4,3%)	4 (8,6%)	46 (100%)	
Всего	29 (63%)				17 (37%)					

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 (таблица 54).

В 28 (60,9%) случаях после первичной операции в ближайшем периоде отмечались те или иные осложнения, которые в 9 (32,1%) случаях были стойкими или усугубились, а в 15 (53,6%) – несколько улучшились на фоне дополнительной хирургии (коррекция водянки, декомпрессии) или интенсивной терапии.

В итоге, при выписке удовлетворительное состояние было расценено только у 8 (17,4%) больных, средней тяжести – у 22 (47,8%), тяжелое – у 16 (34,8%).

В 32 (69,6%) случаях после операции пациенты получили адьювантную терапию, в том числе комбинированную – в 14 (30,4%).

Отдаленный период в 21 (45,6%) наблюдении также протекал с осложнениями: гидроцефалия, дисфункция шунта, осложнения адьювантной терапии, развитие судорожного синдрома. Данные события потребовали интенсивной, а в некоторых случаях дополнительной хирургической коррекции. В 7 (15,2%) случаях состояние не удалось стабилизировать.

Структура клинической манифестиации рецидива НЭО в данной группе наблюдений была следующей: ВЧГ отмечено у двух больных, нарастание очаговой симптоматики – у 6, эпилепсия – у 1, бессимптомное начало заболевания – у 36 (78,3%). В 4 случаях прогрессия опухоли была обнаружена только при аутопсии, т.к. в виду стремительного ухудшения состояния больного дополнительной диагностики, подтверждающей прогрессию опухоли, при жизни провести не удалось.

Таким образом, в 4 наблюдениях пациенты умерли стремительно, поэтому диагностика прогрессии НЭО была установлена только при аутопсии.

В 16 (34,8%) случаях проводилось лишь противорецидивное лечение. В 10 (21,7%) из них по причине множественных метастазов.

Метастазирование, как известно, сопряжено с более плохим прогнозом. В группе неоперированных повторно детей с рецидивом НЭО этот феномен также подтвердился. Медиана общей выживаемости для пациентов с метастазами при рецидиве НЭО составила 374 сут., для пациентов без метастазирования этот

показатель был равен 477 сут. Отмеченное различие также оказалось статистически значимым ($p=0,001$) (рисунок 167).

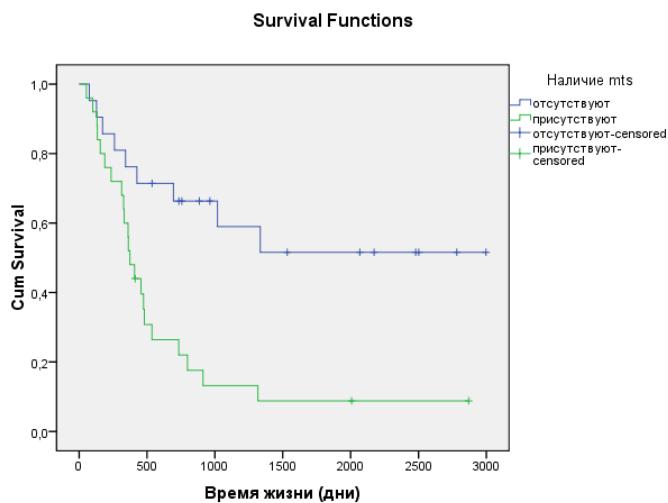


Рисунок 167 – Сравнительные кривые общей выживаемости у больных с рецидивом НЭО в зависимости от наличия метастазов

В 6 (13%) случаях продолженный рост опухоли отмечен с распространением в функционально-значимые зоны мозга.

В 21 (45,6%) наблюдении повторная операция и дальнейшая адьюванная терапия были противопоказаны ввиду тяжелого состояния пациента (грубый невроло-гический дефицит, отсутствие сознания), стремительной прогрессии опухоли с метастазированием (17 наблюдений) или родители отказались от проведения дальнейшего лечения (4 наблюдения).

В 6 (13%) случаях с LGG ввиду незначительного объема прогрессии и удовлетворительного состояния было решено избрать выжидательную тактику. Одно из подобных наблюдений представлено на рисунке 168.

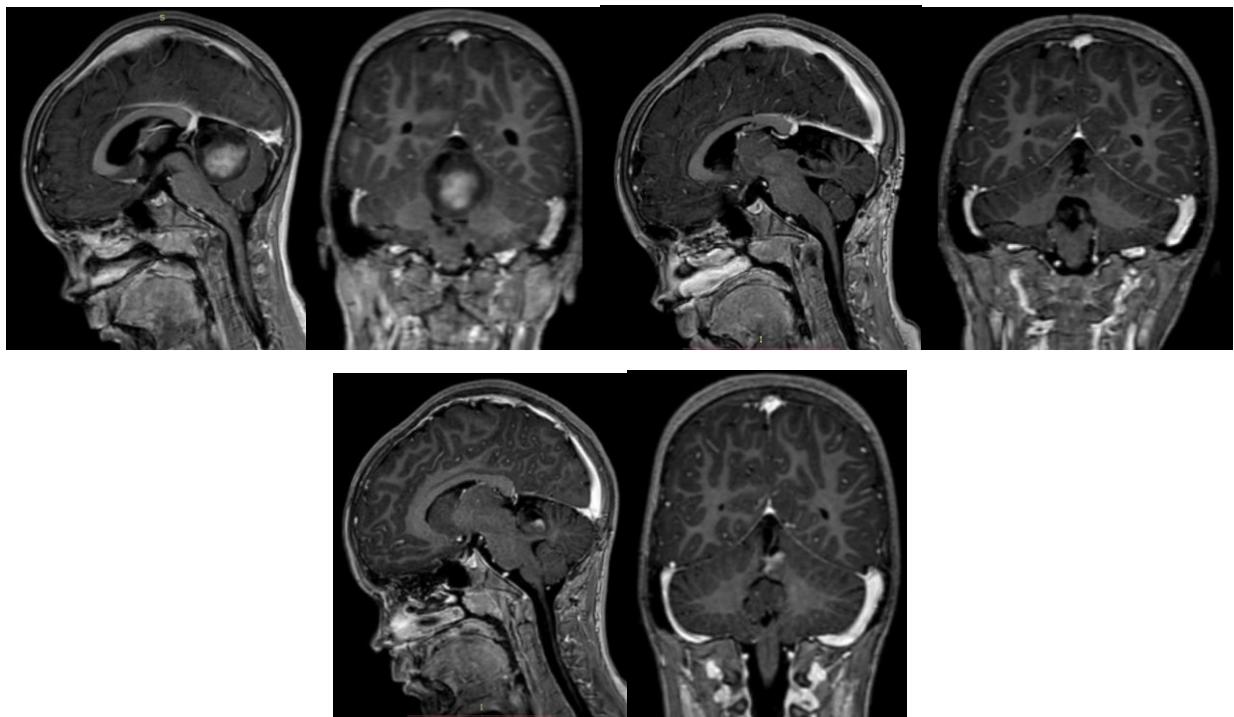


Рисунок 168 – Б-ной З., 7 лет (и/б 4948-2017). Дз: пилоцитарная астроцитома мозжечка. Рецидив опухоли через 6 мес (отмечен кругом). В течение 5 лет прогрессии не отмечено.

В живых к моменту завершения сбора катамнеза оставалось 15 (32,6%) пациентов. Среди умерших больных только двое с НЭО II степени анаплазии, остальные 29 – со высокозлокачественными новообразованиями (III-IV ст.анаплазии).

Среди 31 (67,4%) умершего больного в первый год после операции умерло 17 (54,8%), во второй год – 8 (25,8%), на 3 год – еще 3 (9,7%). 3-летний период преодолели только 3, а 5-летний период – никто.

Сравнительный анализ выживаемости в группе оперированных и не оперированных повторно детей с рецидивом НЭО

Был проведен сравнительный анализ общей выживаемости среди больных с рецидивом НЭО, которые подверглись повторной хирургии и те, которым операция в по разным причинам не проводилась.

Оказалось, что в целом медиана ОВ была значимо выше в группе повторно оперированных детей, чем у не оперированных, 957 и 536 суток, соответственно ($p=0,0000005$) (рисунок 169).

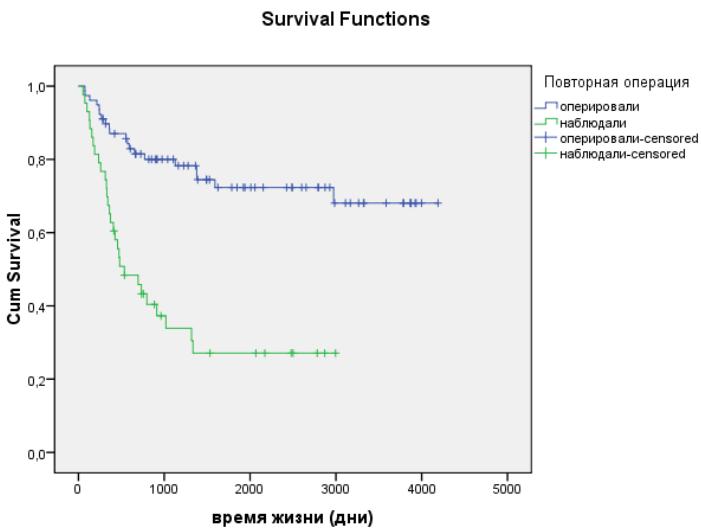


Рисунок 169 – Сравнительный график общей выживаемости у оперированных и не оперированных детей с рецидивом НЭО

Указанное отличие было ожидаемым, так как, неоперированные больные в подавляющем большинстве были в более тяжелом состоянии, с наличием метастазов, поэтому далее мы провели сравнительный анализ исхода при наличии только схожих критериев.

Общая выживаемость в группах пациентов только с наличием метастазов при рецидиве НЭО оказалась достоверно выше у повторно оперированных детей ($p=0,002$) (рисунок 170).

Как отмечено ранее, одним из важных показателей, который учитывался при определении тактики лечения детей с рецидивом НЭО, являлось состояние больного.

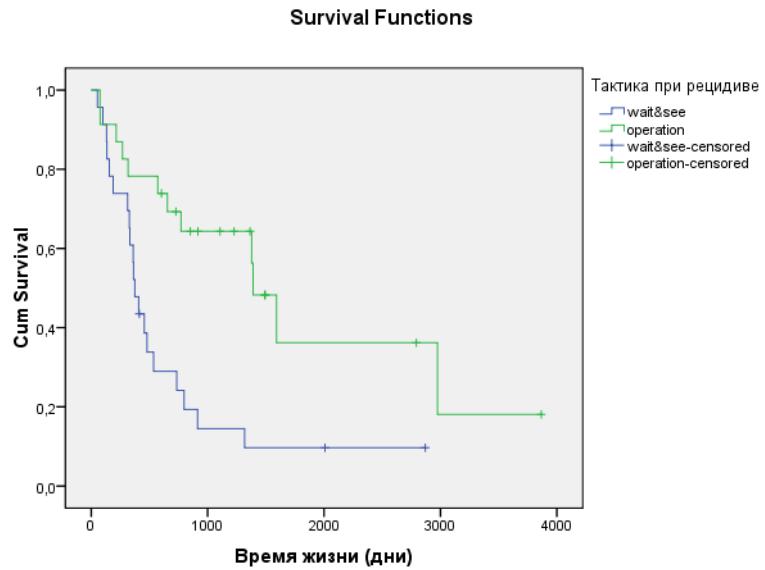


Рисунок 170 – Кривая общей выживаемости оперированных и не оперированных с рецидивом НЭО, сочетающимся с метастазированием

Повторные операции, как правило, не проводились в связи с тяжелым состоянием пациентов при развитии повторного роста НЭО. Мы провели сравнительный анализ исхода в группах оперированных и не оперированных детей с рецидивом НЭО в зависимости от тяжести состояния. Оказалось, что 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 171).

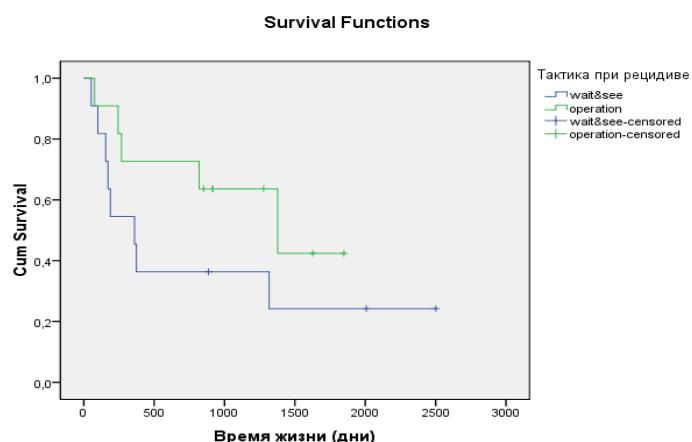


Рисунок 171 – Кривая общей выживаемости оперированных и не оперированных с рецидивом НЭО в группе детей с тяжелым состоянием

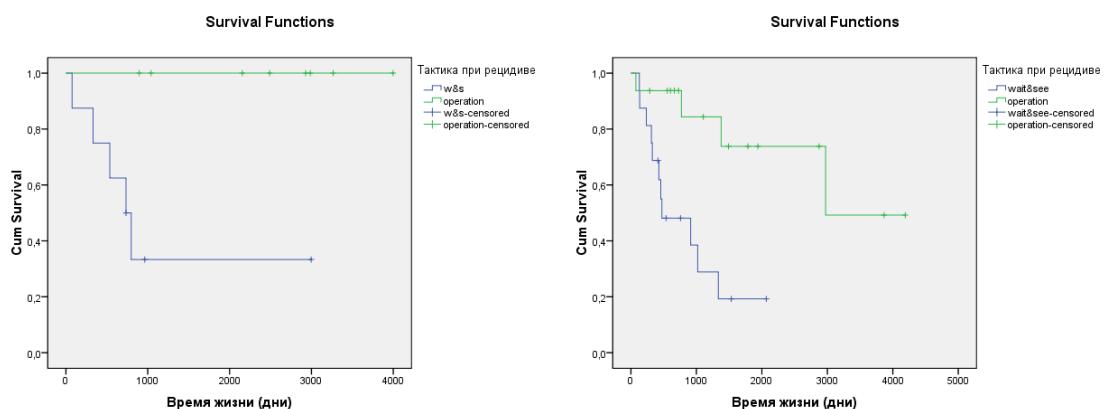


Рисунок 172 – Кривые выживаемости оперированных и не оперированных детей с рецидивом НЭО в зависимости от тяжести состояния: при удовлетворительном (А) и средне-тяжелом (Б) состоянии

При удовлетворительном и средне-тяжелом состоянии пациентов с рецидивом НЭО продолжительность ОВ была значимо выше при повторной операции ($p=0,003$) (рисунок 172).

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно последним эпидемиологическим данным, опухоли ЦНС имеют самую высокую частоту распространения среди всех онкологических заболеваний в детском возрасте [200]. И, как известно, новообразования нейроэпителиального происхождения занимают ведущее место среди церебральных опухолей.

Высокий потенциал НЭО к рецидиву является важнейшим фактором, определяющим прогноз и результаты лечения. 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 адьювантной терапии и учитываться при послеоперационном наблюдении за больным.

Рецидив или продолженный рост опухоли отмечен среди всех наблюдаемых гистологических типов НЭО за исключением доброкачественных новообразований сосудистого сплетения и олигодендроглиом. Для пилоцитарных астроцитом повторный рост выявлен в 23,1% случаев, диффузных астроцитом – 15,7%, анатомических астроцитом – 36%, глиобластом – 46,7%, эпендимом – 48,4%, нейрональноглиальных опухолей – 17,8%, медуллобластом – 24,6%, хориоидкарцином – 60%, АТРО – 72,7%. Полученные данные существенно не отличаются от литературных [36,56,69,91,92,109,128,147,171,190,241,248,249,299, 300,318]

В 84,3% случаев рецидив/продолженный рост НЭО развился в первые 2 года после операции. В последующие годы риск возникновения повторного роста опухоли значительно снижается. При этом, с увеличение продолжительности послеоперационного периода уменьшается удельный вес злокачественных НЭО в группе пациентов с рецидивами.

Обращает на себя внимание небольшая разница в частоте рецидива между рядом доброкачественных астроцитом и медуллобластом. Это объясняется тем,

что в анализ вошли наблюдения только с локальным повторным ростом опухоли или одиночными солидными метастазами. Не учитывали диссеминацию опухолевых клеток по оболочкам или ликворным путям у медуллобластом и других эмбриональных новообразований, которая также достаточно велика, и учет данных наблюдений значительно увеличил бы показатели общей прогрессии в данной группе пациентов.

Кумулятивный риск развития рецидива, согласно статистическим данным, в 1,5 раза выше при локализации НЭО в ЗЧЯ. Сравнительные показатели выживаемости также ниже у пациентов с субтенториальными НЭО, что подтверждается и другими авторами [155,270].

При рецидиве НЭО значимость клинической манифестации в целом уже не оказывает значимого влияния на диагностику, по сравнению с первичной опухолью. Например, частота внутричерепной гипертензии в дебюте заболевания и при прогрессировании НЭО отличаются в 4 раза (ВЧГ 38,8 и 9,1%, соответственно). Иными словами, МРТ выявляет продолженный рост опухоли раньше, чем он проявит себя клинически. Это созвучно данным литературы [147,287,299]. В связи с этим, повторный рост опухоли в подавляющем большинстве случаев (73,7%) выявлен на ранних стадиях по данным МРТ.

Клинические признаки при повторной манифестации НЭО в подавляющем большинстве не были идентичны первичным начальным проявлениям бластоматозного роста. Это подчеркивали, и другие авторы [22,25,199]. Следует лишь отметить, что если при первичной манифестации НЭО был судорожный синдром, то при повторном росте опухоли следует ожидать его возобновление. Подобные данные получили и другие [199]. При этом оказалось, что наличие эпилептического синдрома в дебюте заболевания статистически значимо чаще выявлено в контрольной группе ($OR=0,47$; 95%CI в интервале 0,2-0,9). Вероятно, это обусловлено тем, что пароксизмальный синдром более характерен для менее агрессивных нейрональноглиальных и смешанных новообразований, которые редко дают рецидив.

Сравнительный анализ средних показателей объема опухоли при первичной диагностике и в случае развития рецидива показал преобладание в размере первичных новообразований. Очевидно, что регулярное МРТ обследование и настороженность пациентов в послеоперационном периоде играет основополагающую роль в ранней диагностике рецидивов, что не позволяет бластоматозной ткани, в случае повторного её роста, достигнуть большого объема. Однако, в случаях злокачественных НЭО и новообразованиях ЗЧЯ средние показатели объема опухоли при рецидиве не значительно отличались от первичных размеров, что может свидетельствовать о более стремительной кинетике данных вариантов опухолей. По мнению некоторых авторов, продолженный рост НЭО вскоре после удаления может происходить быстрее, чем до операции [285].

Практически в 40% случаев была выявлена диссеминация опухоли. В подавляющем большинстве случаев (91,8%), как и ожидалось, данный феномен был характерен для злокачественных форм НЭО. Однако, следует помнить, что данный патологический феномен нередко описывают и для относительно доброкачественных НЭО, в частности, пилоцитарных астроцитом [322]. Метастазирование опухоли было выявлено у трех детей с доброкачественными НЭО.

В ходе оценки возможных факторов, связанных с прогрессией НЭО, анализировалась возможная взаимосвязь между частотой рецидива опухоли и началом полового развития, в частности, у девочек. Статистически значимых результатов получено не было, возможно ввиду малого количества наблюдений, однако, была отмечена некоторая тенденция. К примеру, несмотря на то, что в целом преобладали пациенты мужского пола, в отдельных возрастных группах (возраст начала *mensis*) отмечено преобладание девочек. Среди больных с рецидивом эмбриональных опухолей обращает на себя внимание значимое преобладание пациентов мужского пола.

При анализе возрастного параметра также были получены интересные данные, часть из которых подтверждает литературные [261]. У пациентов с медуллобластомами, АТРО, нейронально-gliальными новообразованиями и

эпендимомами есть тенденция к увеличению удельного веса детей младше 7 лет, а среди астроцитарных опухолей, наоборот, детей среднего и старшего школьного возраста.

В подавляющем большинстве случаев, что не противоречит литературным данным, опухоль возобновляла свой рост в границах первичного узла и\или ложа удаленного новообразования [175,211,259, 279,299]. Было, однако, несколько наблюдений, когда вектор повторного роста опухоли несколько менялся, и основная масса бластоматозной ткани располагалась в стороне от исходного ложа, хотя, при этом, рядом было свободным пространство, сохранившееся после удаления первичного опухолевого узла. С точки зрения биомеханики данный тип опухолевого роста довольно противоречив, т.к. увеличение дополнительного объема в уже имеющемся свободное пространство энергетически менее затратно. Очевидно, существуют иные предпосылки, лежащие в основе формирования рецидивирующей НЭО.

В редких случаях требуется дифференциальная диагностика рецидива опухоли с другими похожими патологическими состояниями. В большинстве случаев речь идет о постлучевых изменениях, которые удается дифференцировать с продолженным ростом опухоли по совокупности данных (характерные МР проявления, срок проведения радиотерапии и др.). В нашей серии наблюдений мы отметили трудности дифференциальной диагностики данного патологического состояния лишь в двух случаях. Наиболее эффективным инструментом в данных ситуациях, что подтверждается данными литературы, является наблюдение за кинетикой очага поражения в сочетании с данными ПЭТ [30,32,66,238,296].

В чем кроется опасность запоздалой диагностики истинного рецидива или необоснованном применении выжидательной тактики при подтвержденном повторном росте НЭО, даже в случае доброкачественного характера опухоли при начальной диагностике? В литературе описан феномен озлокачествления доброкачественных глиальных опухолей и представлено достаточное количество наблюдений [60,183,257]. Мы также наблюдали увеличение степени анаплазии (малигнизация) НЭО при её рецидиве у 5 пациентов.

По мнению Kline C. с соавт., проблему лечения детей с рецидивом церебральных опухолей невозможно решить без эффективного прогнозирования повторного бластоматозного роста [Kline C., 2018]. И для практикующего специалиста, и для исследователя, и, самое главное, для пациента, основным вопросом будет, помимо возможных рисков рецидива опухоли, когда по времени следует ожидать повторный рост новообразования? Одним из вероятных путей в решении этой проблемы, по мнению некоторых исследователей и на наш взгляд, является детальное изучение кинетики роста опухоли [93,245,285,316]. Если критический период Коллинза [79] верен, то имея на вооружении достоверную методику расчета скорости рецидива опухоли, можно с определенной долей вероятности говорить о прогнозе и, возможно, профилактике этого неблагоприятного события.

Кинетику повторного роста НЭО оценивали с использованием двух параметров: качественного (статического) – определение объема опухоли путем построения виртуальной 3D-модели на момент исследования и динамического – определение скорости роста опухоли с графической оценкой характера серии волюметрических изменений. Помимо скоростного показателя, были изучены кривые повторного роста разных гистологических форм НЭО. Кинетические кривые по типу функции Гомпертца отмечаются в группе пилоцитарных и диффузных астроцитом, нейронально-глиальных опухолей, что не противоречит немногочисленным данным литературы [Jorge A. Lazareff, Suwinski R.]. Экспоненциальный рост был, как и ожидалось, характерен для высокозлокачественных глиом и для анатомического варианта эпендимарных опухолей – т.е. группы HGG, что также соответствует данным литературы [316]. При этом хочется отметить случаи увеличения скорости опухолевого роста у данных групп опухолей после комбинированного лечения рецидивов, что графически отображается уменьшением угла экспоненты. На нашем материале мы не обнаружили признаки экспоненциального роста рецидива опухолей в группе доброкачественных глиом, более того, после их повторного хирургического лечения скорость роста снижалась.

Невозможность отслеживания динамики роста опухоли головного мозга у детей в конкретном клиническом случае, от начальных нейровизуализационных признаков бластоматозного процесса и на длительном протяжении его прогрессии, в связи с клинической необходимостью хирургического удаления узла или проведения адьювантных методов лечения, ставит перед нами необходимость изучения кинетического поведения опухолей ЦНС у детей с учетом особенностей реакции организма ребенка на пролиферативный процесс, а также влияния лечебных мероприятий. Помимо этого, необходим анализ большого количества исследуемых случаев, с применением математического моделирования и методов прогностических интервалов, что выводит нас на поле системного подхода к изучению кинетики опухолевого роста.

В подавляющем большинстве случаев, согласно полученным нами данных, показана валидность методики вычисления периода Коллинза. В тех случаях, когда отмечено возникновение рецидива позднее периода Коллинза, оно может свидетельствовать о поздней диагностике рецидива, т.к. в некоторых случаях незначительно превышает его границы. А по данным Otth M. и Scheinemann K. (2018), в литературе не описано ни одного случая истинного рецидива опухоли по истечении 10 лет после операции [201]. Следует также отметить, что во всех выявленных нами наблюдениях нарушения закона Коллинза не было выполнено полное удаление новообразования. Выживаемость больных также может быть прогнозирована во многих случаях при помощи данной методики. Методика расчета периода риска развития рецидива по Коллинзу может быть использована для прогнозирования прогрессии эмбриональных новообразований (за исключением АТРО), злокачественных астроцитом, олигодендроглиальных опухолей, эпендимом, нейроглиальных новообразований и опухолей сосудистого сплетения.

Системный анализ подтвердил статистическую значимость ряда предикторов рецидива НЭО. В частности, дети с НЭО, рожденные от 3 и более беременности, статистически значимо чаще (в 1,9 раза) будут подвергаться риску развития прогрессии новообразования ($p<0,05$). Мы не встретили в литературе подобные результаты, они требуют дальнейшего анализа. Также высокий риск

рецидива НЭО характерен для детей дошкольного возраста ($p=0,0003$) и пациентов с НЭО IV ст.анаплазии ($p<0,05$). Если говорить обо всех злокачественных новообразованиях (III-IV), то данная корреляция оказалась еще более значимой ($p<0,01$). Подобные результаты были получены и другими авторами [84,94,261].

Наличие метастазов опухоли по нашим данным является также статистически значимым фактором, связанным с высокой частотой рецидива НЭО. Впрочем, это является ожидаемым и согласуется со многими литературными данными [56,128,232]. В целом, метастазирование опухоли, независимо на каком этапе оно было обнаружено (дооперационном, послеоперационном), увеличивает риск развития НЭО почти в 3,5 раза ($p<0,05$). Отмечено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями прогрессия заболевания и снижение общей выживаемости происходила не столько на фоне локального рецидивирования, сколько за счет метастазирования опухолевого процесса. Это выявляли и другие исследователи [142].

Сравнительная оценка влияния расположения опухоли на частоту её рецидива не выявила каких-либо статистически значимых отличий. Выявлена тенденция к увеличению количества случаев с повторным ростом НЭО при локализации новообразований в функционально-значимых зонах мозга, при глубинном его расположении. Вероятно, это обусловлено низкой радикальностью операций при указанном распространении бластоматозного процесса. Что подтвердилось анализом данного показателя в отдельных гистологических группах. В частности, у пациентов с диффузными астроцитомами статистически значимым фактором тотального удаления опухоли оказалась её локализация в мозжечке ($p = 0.000056^*$). Достоверно также выявлено, что 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 ($p = 0.00078$). Зависимость

объема резекции опухоли от типа её роста и вовлечения функционально важных зон мозга выявляли и другие исследователи [77,261].

Одним из основных показателей пролиферативной активности опухоли является индекс ki-67. В большинстве исследований он демонстрирует устойчивую взаимосвязь с рецидивом опухоли, характеризую агрессивность бластоматозного процесса, склонность к прогрессии и менее благоприятный результат лечения [86,116,123,160]. Однако, вопреки литературным данным, в нашей серии мы не получили значимого влияния данного фактора на частоту рецидива НЭО. Возможно, что определенное влияние на подобный результат в нашем исследовании оказало отсутствие данного показателя (ki-67) у всех обследованных больных и с увеличением количества наблюдений данное отличие оказалось бы достоверным.

Молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР с целью идентификации мутаций IDH1/2 в опухолевых образцах проведено 32 пациентам с различными гистологическими вариантами НЭО. У 23 из них наблюдался рецидив новообразования. 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. Указанные различия, однако, оказались статистически не значимыми, что в целом не противоречит литературным данным, которые указывают на то, что в детской популяции мутация гена IDH встречается довольно редко [9,29].

Одним из прогностических маркеров рецидива НЭО оказался уровень экспрессии БТШ. Выявлена корреляция между пониженной экспрессией шаперона при рецидиве ПА ($p<0,05$). При повышенной экспрессии Hsp70 у пациентов с анапластической астроцитомой и глиобластомой отмечается увеличение безрецидивной и общей выживаемости ($p<0,05$). Полученными нами данные могут подтверждать важную роль белка Hsp70 в активации врожденного и приобретенного противоопухолевого иммунного ответа [Gehrmann et al., 2003; Guzhova et al., 2013; Shevtsov et al., 2016].

Корреляция между радикальностью удаления опухоли и частотой рецидива НЭО оказалась наиболее значимой ($p=0,0000001$). Таким образом, наши данные убедительно подтверждают другие научные исследования, которые характеризуют фактор радикальности удаления опухоли как наиболее значимый предиктор рецидива НЭО [Navarria P, 2020; 133,160,297]. Помимо степени удаления опухоли важен также объем остаточной бластоматозной ткани (т.н. критический объем опухоли) [Navarria P, 2020]. Для изучения данного предположения нами были отобраны две группы пациентов. В первую вошли наблюдения, где НЭО была удалена totally, во вторую – где новообразование не удалось полностью резецировать, но резидуальный фрагмент, при этом, был $\leq 0,5$ куб.см и представлял собой, как правило, глыбчатые фрагменты накопления контраста по периферии резекционной полости. Последний вариант удаления опухоли принято называть «близким к тотальному» [Mistry A., 2020].

У пациентов после тотального удаления достоверно ниже частота рецидива, чем в группе неполного удаления, несмотря на незначительный по объему резидуальный компонент опухоли, что согласуется с литературными данными [Navarria P, 2020; 249]. Следует отметить, что влияние степени удаления опухоли оказалось не столь значимо у больных со злокачественными НЭО, что отмечают и другие авторы [134,175,273,303].

Сравнительный анализ в данных группах выявил, что в группе неполного удаления преобладали случаи, когда новообразование имело более труднодоступную локализацию: паравентровую, локализацию вблизи желудочковой системы или средней линии мозга. В этой группе чаще изначально опухоли были сравнительно большего объема, чем в группе тотального удаления. Интересным оказался факт, что в группе неполного удаления оказалось также больше новообразований, которые имели кистозный компонент. При этом, речь идет о значимом кистозном компоненте, когда он превышал 25% общего объема опухоли. Вероятно, это можно объяснить сохранением опухолевой ткани в стенке кисты, которая в некоторых случаях оказывается трудноразличимой от нормальной мозговой ткани, даже при использовании дополнительных методов

интраопера-ционного контроля. В литературе мы не встретили исследований, указывающих на подобную взаимосвязь, поэтому данная особенность требует дальнейшего анализа. Статистически же значимым из перечисленных факторов характера опухолевого роста, который влиял на степень резекции новообразования, оказалось лишь распространении опухоли за среднюю линию мозга ($p<0,05$).

Важно отметить, что тотальное удаление опухоли на нашем материале не приводило к ухудшению состояния пациентов, как это видно из количества послеоперационных осложнений. В некоторых случаях (когда высок риск ухудшения состояния ребенка) не следует стремиться любой ценой выполнить хирургический этап в одну сессию. В 9 случаях из 121 с рецидивом НЭО более радикальная степень резекции бластоматозной ткани была достигнута посредством т.н. second-look процедуры. Методика second-look для достижения тотальности удаления опухоли рекомендуется многими авторами [Millward C., 2016; Delgado-Lopez P.D., 2019].

Таким образом, у пациентов с доброкачественными НЭО необходимо стремиться к тотальному удалению опухоли, так как сохранение резидуального фрагмента, даже $\leq 0,5$ куб.см. может способствовать развитию рецидива опухоли. Особенno, при высоком показателе ki-67 ($> 4\%$). У больных со злокачественными НЭО также следует стремиться к полному удалению опухоли. Но во всех случаях следует помнить об анатомической доступности и физиологической дозволенности хирургических манипуляций и если очевиден риск развития послеоперационного дефицита, то следует ограничиться близким к тотальному или субтотальному удалением. К подобному заключению приходят и другие авторы [273].

На основании полученных данных о предикторах рецидива НЭО, а также опираясь на экспертное заключение клиницистов, были созданы три шкалы прогнозирования. Сравнительный статистический анализ показал значимость всех трех шкал ($p<0,01$). Для наиболее информативной из них была реализована программа вычисления вероятности рецидива в виде оригинальной программы на

базе таблицы excel. В результате внесения в данную таблицу количественных значений предикторов мы получаем цифровой эквивалент вероятности рецидива для данного больного с НЭО от 0 до 1. При этом, вероятность прогноза составляет более 70%. Использование данной шкалы поможет клиницисту, в совокупности с другими данными, в выборе рациональной тактики лечения детей с НЭО.

При высоком риске рецидива НЭО больному показана адъювантная терапия. Сравнительный анализ результатов применения различных методов онкостатической терапии, в том числе иммунотерапии, показал, что их эффективность зависит от многих факторов [Pollack, 2019]. Необходимо отметить, что вычленить влияние только одного метода противоопухолевого лечения на общий результат довольно сложно, так как они всегда проводились в комбинации с хирургическим лечением [71,289]. Результаты оценки применения отдельных методов послеоперационного лечения детей с НЭО показали, что монотерапия (только лучевая или химиотерапия) у пациентов со злокачественными формами НЭО сопряжена с худшим ответом. У таких пациентов в нашей серии чаще развивается прогрессия опухоли. На подобную зависимость указывают и другие авторы [Navarria P, 2020]

Обращало, однако, внимание, что в группе с ХТ были значительно ниже показатели radicalности удаления опухоли, что могло влиять на общий результат сравнительного анализа. Поэтому мы решили выделить равноценные группы по степени удаления опухоли и сравнили влияние только метода противоопухолевой терапии на частоту прогрессии НЭО. Оказалось, что степень удаления опухоли не оказывает влияние на результат относительно значимости адъювантной терапии на общую выживаемость и частоту прогрессии опухоли. Подобные результаты сравнительного анализа были получены и в группе детей с НЭО, которым после операции проводилась только радиотерапия.

Учитывая, что в группе пациентов, которым проводилась только химиотерапия, преобладали дети младшего возраста и удельный вес злокачественных НЭО был выше, что уже само по себе является факторами риска развития прогрессии, мы объединили для анализа обе группы и сравнили результаты в

объединенной группе с группой детей, которым проводилась комбинированная химиолучевая терапия. Полученные данные все равно указывали на более высокие показатели развития прогрессии и летальности в объединенной группе. Литературные данные также указывают на большую эффективность комбинированной радиохимиотерапии у детей [Шершевер А.С., 2016; Navarria P, 2020]

При анализе результатов лечения злокачественных новообразований следует, однако, учитывать, что-то или иное событие, в том числе, прогрессия опухоли, не успело развиться по причине раннего наступления неблагоприятного исхода.

К возможным недостаткам данного раздела можно также отнести отсутствие детального анализа протоколов химиотерапии, вида препаратов, дозировки, методов введения, а также то, что пациенты получали лекарственную противоопухолевую терапию в разных клиниках РФ. Но мы принимали за основу тот факт, что в последнее время все детские онкологические стационары используют единые стандартные протоколы лечения детей с церебральными новообразованиями.

Удаление рецидива нейроэпителиальной опухоли с хирургической точки зрения принципиально не отличается от удаления первичной внутримозговой опухоли, однако, имеет ряд особенностей [142]. При определении тактики первичного хирургического лечения детей с НЭО необходимо обязательно учитывать высокий риск проведения в будущем повторной операции вследствие рецидива опухоли. Об этом следует помнить при выборе всех этапов первичного хирургического пособия у детей с НЭО и их реализации.

Учитывая, что степень удаления бластоматозной ткани является значимым предиктором рецидива опухоли, широко внедряются способы, увеличивающие радикальность операций. Одним из методов является интраоперационная флуоресцентная диагностика. Полученные результаты показали, что метод безопасен в детском возрасте и эффективен, преимущественно при удалении

злокачественных НЭО. Об этом свидетельствуют данные и других авторов [48,264]

Среди электрофизиологических интраоперационных методов контроля в нашей работе также использована методика вызванных стволовых потенциалов. При наличии эпилептического синдрома в качестве доминирующего клинического синдрома у детей с рецидивом НЭО, чаще всего нейроглиального ряда, использовали интраоперационную электрокортикографию для уточнения границ эпилептического очага вне бластоматозной ткани и дополнительной его резекции. В литературе показана потенциальная возможность миграции (пластичность) функциональных мозговых центров [88]. Целесообразно при повторных операциях проводить нейрофизиологический мониторинг также в полном объеме, используя и сравнивая результаты, полученные при первой операции [142,151].

Несмотря на применение различных методов интраоперационной поддержки, в 15% наблюдений хирургом были отмечены существенные трудности при определении границ бластоматозного процесса во время повторных нейрохирургических манипуляций. В тоже время при первичной операции указанные особенности встречались в 6,1% случаев. Отсутствие четких границ между нормальным мозговым веществом и тканью опухоли при повторных операциях оказалось значимым фактором и может быть обусловлено влиянием адьювантной терапии и/или рубцово-спаечным процессом [140,187].

В нашей группе 106 пациентов перенесли 125 повторных краниотомий и у четверти из них были выявлены те или иные неблагоприятные последствия. Подавляющее большинство осложнений имело транзиторный характер и купировалось к моменту выписки из стационара и/или перехода на следующий этап комплексного противоопухолевого лечения. Статистический анализ результатов лечения не выявил значимого ухудшения качества жизни и преобладания послеоперационных осложнений после повторных операций, по сравнению с результатами первичных вмешательств. Подобные данные были получены и другими авторами [142,211].

К моменту завершения сбора катамнеза получена информация о 50 летальных исходах из 121 пациента с рецидивом/продолженным ростом НЭО, которые перенесли повторные вмешательства. Подавляющее большинство умерших больных имели низкодифференцированные формы НЭО с метастазированием — 90%, только в 10% НЭО имели I-II степень анаплазии.

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. Последний аспект по мнению Kawaguchi T. с соавт. дискутабелен, они считают, что наличие лептоменингиальной диссеминации должно ограничивать активную хирургическую тактику, хотя повторная хирургия в этой ситуации не увеличивает смертность [142]. В нашем исследовании только при тяжелом состоянии детей (<40 баллов по Лански) повторная операция значимо не увеличивала продолжительность общей выживаемости.

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. Как ожидалось, данное патологическое состояние преобладало в группе низкодифференцированных опухолей, однако, склонность LGG к малигнизации и метастазированию требует также особого внимания. Об этом свидетельствуют и литературные данные [36,91,128,147,171].

Лечение пациентов детского возраста с церебральными НЭО должно иметь комплексный характер и уже с момента первичной диагностики и лечения следует учитывать высокую вероятность развития рецидива. Если повторный рост опухоли предотвратить не удается, то он должен стать по возможности прогнозируемым и контролируемым. Представленная оригинальная шкала риска

развития рецидива НЭО, которая учитывает все значимые предикторы, облегчит специалистам принятие решения.

Перспективным направлением в этой сложной и многогранной проблеме, на наш взгляд, является также 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.

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 астроцитом ($p<0,01$).

3. Наиболее характерной для LGG оказалась кинетическая кривая по типу Гомпертца, 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, медуллобластомами, эмбриональными опухолями (кроме АТРО), эпендимомами, олигодендроглиомами, новообразованиями сосудистого сплетения, 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 ($p<0,05$) и 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 персонализированным 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).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае возобновления или появления эпилептических приступов у ребенка в отдаленном периоде после удаления нейроэпителиальной опухоли следует исключать её рецидив.
2. Для оценки кинетики и скорости рецидива НЭО головного мозга у детей следует использовать виртуальное 3D-моделирование, а когда геометрия опухоли приближается к эллипсу, минимальную погрешность будет также давать формула эллипсоида.
3. Показатели экспрессии Hsp70 и PD-L1 могут быть использованы в качестве прогностических маркеров повторного роста глиальных опухолей головного мозга у детей.
4. Для повышения эффективности прогнозирования рецидива НЭО головного мозга и улучшения его профилактики целесообразно использовать шкалу риска рецидива НЭО.
5. При повторном удалении злокачественных глиальных опухолей у детей рекомендуется использовать интраоперационную флуоресцентную диагностику с 5-АЛК.
6. У детей с НЭО высокой степени анаплазии и хориоидпапилломами удаление опухоли, при вовлечении бластоматозного процесса в функционально-значимые зоны или осложненном течении операции, может быть ограничено субтотальным или близким к тотальному удалением новообразованию.
7. При повторных операциях удаления рецидива в случае очевидного рубцово-спаечного процесса в зоне манипуляций следует дополнять (расширять) область краниотомии, использовать внепроекционные подходы при рассечении твердой мозговой оболочки, а также отказаться от менинигоэнцефалолиза и энцефалотомию осуществлять вместе с краями ТМО, используя их для ретракции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямова, О.В. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС / О.В. Абсалямова, О.Ю. Аникеева, А.В. Голанов и соавт. // Ассоциация нейрохирургов России. – 2012. – 51 с.
2. Базанов, К.В. Моделирование роста рецидивных и метастатических опухолей / К.В. Базанов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-9. – С. 1685-1689.
3. Бурмистрова, 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.
4. Гайдар, Б.В. История кафедры и клиники нейрохирургии Военно-медицинской академии и нейрохирургической службы Вооруженных сил Российской Федерации / Б.В. Гайдар, В.Е. Парфенов, В.Н. Руденко. - СПб., 2001. - 120 с.
5. Горяйнов, С.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная биоспектроскопия в хирургии глиом головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Горяйнов С.А. - Москва, 2013. - 27 с.
6. Дергунова, Н.И. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике глиальных опухолей головного мозга и контроле эффективности различных методов лечения: автореф. ... канд. мед. наук / Дергунова Н.И. - 2004
7. Древаль, О.Н. Клинические и цитогенетические факторы прогноза при глиальных опухолях головного мозга / О.Н. Древаль, А.С. Белохвостов, В.М. Фениксов // Вопр нейрохир. – 2009. - №4. – С.7-13.
8. Древаля, О.Н. Нейрохирургия: руководство для врачей. Лекции, семинары, клинические разборы / Под ред. О.Н. Древаля. – М.: Литтерра, 2012. – Т. 1. – 592 с.

9. Зайцева, М.А. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей / М.А. Зайцева, Л.А. Ясько, Л.И. Папуша и соавт. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. № 18 (4). – С. 109–117.
10. Зозуля, Ю.А. Глиомы головного мозга / Ю.А. Зозуля. – К.: УИПК «ЕксоД». – 2007. – 636 с.
11. Зозуля, Ю.А. Молекулярные механизмы онкогенеза глиом головного мозга / Ю.А. Зозуля, Л.Н. Сенько // Украинский нейрохирургический журнал. – 2000. - №1. (9). – С. 6-15.
12. Ким, А.В. Лептоменингиальная форма примитивной нейроэпителиальной опухоли / А.В. Ким, К.В. Шим, Д.С. Ким и соавт. // Вопр. Нейрохир. - 2007. - №1. - С. 45-48.
13. 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.
14. 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.
15. Ким, А.В. Патогенез и особенности клинического течения экстрапаренхиматозных 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.
16. Ким, А.В. Экстрапаренхиматозное 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.
17. Колобов, А.В. Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации / А.В. Колобов, А.А. Полежаев, А.А. Анашкина и соавт. // Компьютерные исследования и моделирование. — 2009. — № 4 — С. 415–422.

18. Коршунов, А.Г. Аномалии хромосомы 17 в медуллобластомах и их прогностическое значение / А.Г. Коршунов, Р.В. Сычева, С.К. Горельышев и соавт. // Вопр нейрохир. – 2008. – № 21. – С. 3-5.
19. Ларькин, В.И. О скорости клеточного роста опухолей головного мозга / В.И. Ларькин, И.И. Ларькин, Ю.В. Лалов и соавт. // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2011. - №3. – С.63-71.
20. Ларькин, В.И. О скорости клеточного роста опухолей головного мозга / В.И. Ларькин, И.И. Ларькин, Ю.В. Лалов и соавт. // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2011. - №3. – С. 63-71.
21. Мацко, Д.Е. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение) / Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов. – СПб.: Изд. РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1998. – 200 с.
22. Никитин, К.В. Лучевой некроз после стереотаксической радиохирургии доброкачественной глиомы / К.В. Никитин, Л.В. Шишкина, И.Н. Пронин и соавт. // Вопр. нейрохир. – 2009. - №3. – С. 37-42.
23. Острейко, О.В. Продолженный рост злокачественных глиом супратенториальной локализации: повторные операции, катамнез и некоторые вопросы комбинированного лечения: дис. ... канд. мед. наук / Острейко О.В. – СПб., 2001. - 141 с.
24. Петрова, Г.В. Эпидемиология онкологических заболеваний в России / Г.В. Петрова, В.В. Старинский, О.П. Гречова и соавт.// Онкохирургия. – 2011. – Т.3, №3. – С. 70-75.
25. Пицхелаури, Д.И. Ятrogenное метастазирование опухолей pineальной области / Д.И. Пицхелаури, А.Н. Коновалов, В.Н. Азизян и соавт. // Вопр нейрохир. – 2004. - №4. – С. 28-33.
26. Пронин, И.В. Послеоперационная оценка радикальности удаления глиобластом больших полушарий головного мозга / И.В. Пронин, В.Н. Корниенко, А.В. Голанов и соавт. // Вопр. нейрохир. – 2003. - №4. – С. 17-27.

27. Рыжова, М.В. Молекулярно-генетические особенности глиобластом детского возраста и их клиническое значение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Рыжова М.В. - Москва, - 54 с.
28. Скворцова, Т.Ю. Диагностическая точность ПЭТ с [11C] метионином в разграничении продолженного роста первичных церебральных опухолей и лучевых поражений головного мозга / Т.Ю. Скворцова, З.Л. Бродская, А.Ф. Гурчин и соавт. // Медицинская визуализация. - 2011. - № 6. - С. 80-90.
29. Скворцова, Т.Ю. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике продолженного роста опухолей головного мозга / Т.Ю. Скворцова, З.Л. Бродская, М.С. Рудас и соавт. // Вопр. нейрохир. – 2005. - №2. – С. 3-7.
30. Трофимова, Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом / Т.Н. Трофимова // Практическая онкология. – 2016. - Т. 17, №1. – С. 32-40.
31. Трунин, Ю.Ю. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной локализации / Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов и соавт. // Опухоли головы и шеи. - 2012. - № 3. - С. 17-27.
32. Улитин, А.Ю. Метастатические опухоли головного мозга / А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, Б.И. Сафаров и соавт. - СПб.: ФГУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», 2010. – 384 с.
33. Устинова, Л.А. На грани химии и биологии: Сб. / Л.А. Устинова. - М.: Знание, 1982. - 64 с.
34. Хачатрян, В.А. Хирургическое лечение детей с нейроэпителиальными опухолями головного мозга / В.А. Хачатрян, А.В. Ким // Детская нейрохирургия: клинические рекомендации. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — С. 79-106.
35. Шашков, К.В. Послеоперационная оценка радикальности хирургического удаления астроцитарных глиом головного мозга: КТ и МРТ диагностика: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шашков К.В. - 2010. - 25 с.
36. Шершевер, А.С. Лучевая терапия в комбинированном лечении детей с онкологическими заболеваниями в Свердловской области / Ю.А. Миронова, Д.Л.

Бенцион, И.В. Басаргина, О.Ф. Дугинова, А.Ю. Лазарев, В.В. Махнев, М.В. Смирнов, А.С. Шершевер // Злокачественные опухоли. – 2016. - № 4-С1 (21). – С. 175.

37. Шершевер, А.С. Возможности перфузионной КТ в выявлении и оценке случаев псевдопрогрессирования после комбинированного лечения супратенториальных глиом / М.А. Журавлева, Т.Н. Трофимова, А.С. Шершевер // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. - № 3 (6). – С. 15-23.
38. Aarsen, F.K. Functional outcome after low-grade astrocytoma treatment in childhood / F.K. Aarsen, P.F. Paquier, R.E. Reddingius et al. // Cancer. – 2006. - № 106. – Р. 396-402.
39. Adachi, K. Feasibility of Salvage Re-irradiation With Stereotactic Radiotherapy for Recurrent Glioma Using CyberKnife / K. Adachi, K. Hayashi, N. Kagawa et al. // Anticancer Res. – 2019. - № 39(6). – Р. 2935-2940. – Режим доступа: doi: 10.21873/anticanres.13423.
40. Adeber, S. Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone / S. Adeber, L. König, T. Bostel et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. - № 90(4). – Р. 886-893. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.027.
41. Alexiou, GA. Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities / GA. Alexiou, S. Tsioris, AP. Kyritsis et al. // J Neurooncol. – 2009. - № 95. – Р. 1–11.
42. Alexiou, GA. Malignant progression of a pleomorphic xanthoastrocytoma in a child / GA. Alexiou, M. Moschovi, K. Stefanaki et al. // Neuropediatrics. – 2010. - 41(2). – Р. 69-71. – Режим доступа: doi: 10.1055/s-0030-1255094.
43. Antony, R. A Retrospective Analysis of Recurrent Intracranial Ependymoma / R. Antony, K. Wong, M. Patel et al. // Pediatr Blood Cancer. – 2014. - № 61. – Р. 1195–1201.
44. Antony, R. A Retrospective Analysis of Recurrent Intracranial Ependymoma / R. Antony, K. Wong, M. Patel et al. // Pediatr Blood Cancer. – 2014. – 61. – Р. 1195–1201.

45. Armanios, M. Telomerase and cancer stem cells. Cold Spring Harbor Symp / M. Armanios, CW. Greider // Quant Biol. – 2005. - № 70. – P. 205–208.
46. Avinash, K. Malignant Transformation of Pediatric Low-grade Gliomas: Report of Two Cases and Review of a Rare Pathological Phenomenon / K. Avinash, S. Thakar, S. Aryan et al. // Neurol India. – 2019. - 67(4). – P. 1100-1106. – Режим доступа: doi: 10.4103/0028-3886.266259.
47. Bakst, RL. Reirradiation for recurrent medulloblastoma / RL. Bakst, IJ. Dunkel, S. Gilheeney et al. // Cancer. – 2011. - № 117(21). – P. 4977-4982.
48. Barbagallo, GM. 5-ALA fluorescence-assisted surgery in pediatric brain tumors: report of three cases and review of the literature / GM. Barbagallo, F. Certo, K. Heiss et al. // Br J Neurosurg. – 2014. - 28(6). – P. 750-754.
49. Barbagallo, G. Intraoperative Computed Tomography, navigated ultrasound, 5-Amino-Levulinic Acid fluorescence and neuromonitoring in brain tumor surgery: overtreatment or useful tool combination? / G. Barbagallo, M. Maione, S. Peschillo et al. // J Neurosurg Sci. – 2019. -. – Режим доступа: doi: 10.23736/S0390-5616.19.04735-0.
50. Beez, T. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of brain tumors in children—a technical note / T. Beez, S. Sarikaya-Seiwert, HJ. Steiger et al. // Acta Neurochir. – 2014. - № 156. – P. 597–604.
51. Benesch, M. Residual or recurrent cerebellar low-grade glioma in children after tumor resection: is re-treatment needed? A single center experience from 1983 to 2003 / M. Benesch, H.G. Eder, P. Sovinz et al. // Pediatr Neurosurg. – 2006. - № 42. – P. 159-164.
52. Berger, MS. Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors / MS. Berger, J. Kincaid, GA. Ojemann et al. // Neurosurgery. – 1989. - 25. – P. 786–792.
53. Berman, JI. Accuracy of diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography assessed using intraoperative subcortical stimulation mapping and magnetic source imaging / JI. Berman, MS. Berger, SW. Chung et al. // J Neurosurg. – 2007. – 107. – P. 488–494.

54. Bordignon, KC. Patterns of neuroaxis dissemination of gliomas: suggestion of a classification based on magnetic resonance imaging findings / KC. Bordignon, MC. Neto, R. Ramina et al. // Surg Neurol. – 2006. – 65. – P. 472–477.
55. Bouzidi, Y. Detection of recurrent brain tumors in children: No significant difference in sensitivity between unenhanced and contrast-enhanced MRI / Y. Bouzidi, E. Barteau, J. Lejeune et al. // Neuroradiol J. – 2019. - 32(4). – P. 259-266. – Режим доступа: doi: 10.1177/1971400919845619.
56. Bowers, D. Second surgery for recurrent pilocytic astrocytoma in children / D. Bowers, T. Krause, L. Aronson et al. // PediatrNeurosurg. – 2001. - № 34. – P. 229-234.
57. Bowers, D.C. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma / D.C. Bowers, L. Gargan, B.E. Weprin et al. // J Neurosurg. – 2007. - № 107. - P. 5–10.
58. Brada, M. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse / M. Brada, K. Hoang-Xuan, R. Rampling et al. // Ann Oncol. – 2000. – 12. – P. 259–266.
59. Brandsma, D. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas / D. Brandsma, L. Stalpers, W. Taal et al. // Lancet Oncol. - 2008. – 9. – P. 453–461.
60. Brasil Caseiras, G. Low-Grade Gliomas: Six-month Tumor Growth Predicts Patient Outcome Better than Admission Tumor Volume, Relative Cerebral Blood Volume, and Apparent Diffusion Coefficient / G. Brasil Caseiras, O. Ciccarelli, DR. Altmann et al. // Radiology. – 2009. – Vol. 253 (2). - P. 505-512.
61. Brem, H. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas / H. Brem, S. Piantadosi, PC. Burger et al. // Lancet. – 1995. – 345. – P. 1008–1012.
62. Broniscer, A. Malignant transformation of low-grade gliomas in children: lessons learned from rare medical events / A. Broniscer // J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. – 2015. – 33. – P. 978–979.

63. Brown, WD. The applicability of Collins' Law to childhood brain tumors and its usefulness as a predictor of survival / WD. Brown, CJ. Tavare, EL. Sobel et al.// *Neurosurg.* – 1995. – 36. – P. 1093-1096.
64. Brzozowska, A. The Impact of Surgery on the Efficacy of Adjuvant Therapy in Glioblastoma Multiforme / A. Brzozowska, A. Toruń, M. Mazurkiewicz // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* - 2015. - vol. 24, nr 2. - P. 279–287.
65. Bucci, M.K. Complete Surgical Resection Predicts a Favorable Outcome in Pediatric Patients with Nonbrainstem, Malignant Gliomas / M.K. Bucci, A. Maity, A.J. Janss et al. // *Cancer.* – 2004. – 101. – P. 817–824.
66. Buschmann, U. Pilocytic astrocytomas with leptomeningeal dissemination: biological behavior, clinical course, and therapeutical options / U. Buschmann, B. Gers, G. Hildebrandt // *Childs Nerv Syst.* – 2003. - № 19. – P. 298–304.
67. Butowski, N. Historical controls for phase II surgically based trials requiring gross total resection of glioblastoma multiforme / N. Butowski, KR. Lamborn, MS. Berger et al. // *J Neurooncol.* – 2007. - № 85. – P. 87–94.
68. Caroline, M.A. Rosenthal. Imaging modalities in high-grade gliomas: Pseudoprogression, recurrence, or necrosis? / M.A. Caroline // *Journal of Clinical Neuroscience.* – 2012. – 19. – P. 633–637.
69. CBTRUS Statistical report: primary brain tumors in the United States, 1995-1999 // Central Brain Tumors Registry of the United States. – 2002. – 45 p.
70. Cefalo, G. Temozolomide is an active agent in children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: an Italian multi-institutional phase II trial / G. Cefalo, M. Massimino, A. Ruggiero et al.// *Neuro Oncol.* – 2014. -16(5). – P. 748-53. – Режим доступа: doi: 10.1093/neuonc/not320.
71. Chaichana, K.L. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas / K.L. Chaichana, M.J. McGirt, J. Laterra et al. // *J Neurosurg.* – 2010. - № 112. – P. 10-17.
72. Chang, S.M. Perioperative complications and neurological outcomes of first and second craniotomies among patients enrolled in the Glioma Outcome Project / S.M. Chang, I.F. Parney et al. // *JNeuros.* - 2003. - № 98. – P. 1175-1181.

73. Chang, SM. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma / SM. Chang, IF. Parney, W. Huang et al. // JAMA. – 2005. – 293. – P. 557–564.
74. Chawla, S. Spurious progression in pediatric brain tumors / S. Chawla, DN. Korones, MT. Milano et al. // J Neurooncol. – 2012. – 107. – P. 651–657. – Режим доступа: doi:10.1007/s11060-011-0794-z
75. Chen, T.C. Malignant progression in gliomas. In Benign cerebral glioma (ed. M.L.J.Apuzzo) / T.C. Chen, D.R. Hinton, M.L.J. Apuzzo. – 1995. – Vol.1. – P. 181-188.
76. Chicoine, MR. Implementation and preliminary clinical experience with the use of ceiling mounted mobile high field intraoperative magnetic resonance imaging between two operating rooms / MR. Chicoine, CC. Lim, JA. Evans et al // Acta Neurochir. – 2011. - Suppl 109. – P. 97–102.
77. Chin, L.S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow-up / L.S. Chin, L. Ma, S. DiBiase // J.Neurosurg. – 2001. – Vol.94. – P. 899-904.
78. Claes, A. Diffuse glioma growth: a guerilla war / A. Claes, AJ. Idema, P. Wesseling // Acta Neuropathol. – 2007. – 114. – P. 443–458.
79. Claus, EB. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance / EB. Claus, A. Horlacher, L. Hsu et al. // Cancer. – 2005. - 103. – P. 1227–1233.
80. Collins, V.P. Observations on growth rates of human tumors / V.P. Collins, R.K. Loeffier, H. Tivey et al. // J. Roentgenol. – 1956. – 76. – P. 988-1000.
81. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways / Cancer Genome Atlas Research Network. - Nature. – 2008. - № 455. – P. 1061-1068.
82. Couec, ML. Bevacizumab and irinotecan in children with recurrent or refractory brain tumors: Toxicity and efficacy trends / ML. Couec, N. André, E. Thebaud et al. // Pediatr Blood Cancer. - 2012. - V. 57, N1. - P. 17-21.

83. De Benedictis, A. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas / A. De Benedictis, S. Moritz-Gasser, H. Duffau // Neurosurgery. – 2010. - 66(6). – P. 1074-1084.
84. Delgado-Lopez, P.D. Central nervous system ependymoma: clinical implications of the new molecular classification, treatment guidelines and controversial issues / P.D. Delgado-Lopez, E.M. Corrales-Garcia, E. Alonso-Garcia et al. // Clin Transl Oncol. – 2019. - 21(11). – P. 1450-1463.
85. Dodgshun, A. Low rates of recurrence and slow progression of pediatric pilocytic astrocytoma after gross-total resection: justification for reducing surveillance imaging / A. Dodgshun, W. Maixner, J. Hansford // J neurosurg Pediatr. – 2016. – 17. – P. 569–572.
86. Doesai, K.I. Prognostic factors for cerebellar astrocytomas in children: a study of 102 cases / K.I. Doesai, T.D. Nadkarni, D.P. Muzumdar et al. // Pediatr Neurosurg. – 2001. - 35. – P. 311-317.
87. Donson, A.M. MGMT promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma / A.M. Donson, S.O. Addo-Yobo, M.H. Handler et al. // Pediatr Blood Cancer. - 2007. - Vol. 48. - P. 403-407.
88. Dorward, IG. Postoperative imaging surveillance in pediatric pilocytic astrocytomas. Clinical article / IG. Dorward, J. Luo, A. Perry, DH. Gutmann et al. // J Neurosurg Pediatr. – 2010. – 6. – P. 346–352.
89. Dowling, C. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens / C. Dowling, AW. Bollen, SM. Noworolski et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2001. – 22. – P. 604–612.
90. Duffau, H. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain : hypothesis of brain compensation / H. Duffau, L. Capelle, D. Denvil et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2003. – 74. – P. 901–907.
91. Dutzmann, S. Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures / S. Dutzmann, F. Gebler, A. Bink et al. // J Neurooncol. – 2012. – 107. – P. 599–607.

92. Ellen McAuley, E. The benefit of surveillance imaging for paediatric cerebellar pilocytic astrocytoma / E. Ellen McAuley, H. Brophy, J. Hayden et al. // *Childs Nerv Syst.* – 2019. - 35(5). – P. 801-805. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00381-019-04078-3
93. El-Zein, R. Epidemiology of brain tumors, in Ali-Osman F. / R. El-Zein, M. Bondy. - *Brain tumors*. Totowa, NJ: Humana Press, 2005. - P. 3-18.
94. Espinoza, JC. Outcome of young children with high-grade glioma treated with irradiation-avoiding intensive chemotherapy regimens: Final report of the Head Start II and III trials / JC. Espinoza, K. Haley, N. Patel et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2016. - 63(10). – P. 1806-1813.
95. Fernandez, C. Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors – a retrospective study of 80 cases / C. Fernandez, D. Figarella-Branger, N. Girard et al. // *Neurosurgery*. – 2003. – 53. – P. 544-555.
96. Fine, R. P-glycoprotein, multidrug resistance and protein kinase C / R. Fine, T. Chambers, Sachs C. // *Stem Cells*. – 1996. – Vol. 14. – P. 47-55.
97. Fleischmann, D. Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma / D. Fleischmann, J. Jenn, S. Corradini et al. // *Radiother Oncol.* – 2019. – 138. – P. 99-105. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.009
98. Folkman, J. Angiogenesis / J. Folkman, Y. Shing // *J Biol Chem.* -1992. - № 267. - 10931–10934
99. Forsyth, PA. Radiation necrosis or glioma recurrence: is computer-assisted stereotactic biopsy useful? / PA. Forsyth, PJ. Kelly, TL. Cascino et al. // *J Neurosurg.* - 1995. - 82(3). – P. 436–444.
100. Freeman, BR. Evaluation of gefitinib for treatment of refractory solid tumors and central nervous system malignancies in pediatric patients / BR. Freeman, Nc. Daw, Jr Geyer et al. // *Cancer Invest.* - 2006. - Vol. 24. - P. 310-317.
101. Friedman, G. Herpes Simplex Virus Oncolytic Therapy for Pediatric Malignancies / G. Friedman, J. Pressey, A. Reddy et al. // *Molecular Therapy*. – 2009. - Vol. 17, no. 7. – P. 1125–1135.

102. Friedman, H. Recurrent brain tumors in children / H. Friedman, W. Oakes // *Pediatr Neurosci.* – 1987. – 13. – P. 233-241.
103. García, L. Fluorescence-guided resection with 5-aminolevulinic acid of meningeal sarcoma in a child / L. García, J. Artero, M. Sánchez et al. // *Childs Nerv Syst.* – 2015. – 31. – P. 1177–1180.
104. Gilewski, T. Cytokinetics of neoplasia / T. Gilewski, L. Norton. - The molecular basis of cancer. Philadelphia: WB Saunders, 1995. - P. 143–159.
105. Gill, SK. Diagnosing relapse in children's brain tumors using metabolite profiles / SK. Gill, M. Wilson, NP. Davies et al. // *Neuro Oncol.* – 2014. - 16(1). – P. 156-164. – Режим доступа: doi: 10.1093/neuonc/not143
106. Gnekow, AK. 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 / AK. Gnekow, F. Falkenstein, S. von Hornstein et al.: // *Neurooncol.* – 2012. – 14. – P. 1265–1284.
107. Gompertz, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies /B. Gompertz // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.* - 1825. – 115. P. 513–585.
108. Grabowski, MM. Residual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma / MM. Grabowski, PF. Recinos, AS. Nowacki et al. // *J Neurosurg.* – 2014. - 121(5). – P. 1115-23. – Режим доступа: doi: 10.3171/2014.7.JNS132449.
109. Green, A. Tumor treating fields in pediatric high-grade glioma / A. Green, J. Levy, R. Vibhakar et al. // *Childs Nerv Syst.* – 2017. - 33(7). – P. 1043-1045.
110. Grill, J. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology / J. Grill, MC. Le Deley, D. Gambarelli et al. // *J Clin Oncol.* – 2001. – 19. – P. 1288–1296.

111. Guggisberg, AG. Mapping functional connectivity in patients with brain lesions / AG. Guggisberg, SM. Honma, AM. Findlay et al. // Ann Neurol. – 2007. – 63. – P. 193-203.
112. Gunny, RS. Spontaneous regression of residual low-grade cerebellar pilocytic astrocytomas in children / RS. Gunny, RD. Hayward, KP. Phipps et al. // Pediatr Radiol. – 2005. - 35(11). – P. 1086-1091.
113. Gupta, DK. Recurrence in craniopharyngiomas: analysis of clinical and histological features / DK. Gupta, BK. Ojha, C. Sarkar et al. // J Clin Neurosci. – 2006. - 13(4). – P. 438-442.
114. Gupta, N. Pediatric CBS tumors / N. Gupta, A. Benerjee, D. Haas-Kogan. – New York, Springtr. – 2002. – 282 p.
115. Gururangan, S. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas--a PediatricBrain Tumor Consortium study / S. Gururangan, J. Fangusaro, TY. Poussaint et al. // Neuro Oncol. – 2014. - 16(2). - 310-317. – Режим доступа: doi: 10.1093/neuonc/not154
116. Guzhova, IV. HSP70-based anti-cancer immunotherapy / IV. Guzhova, BA. Margulis // Hum Vaccin Immunother. – 2016. - 12(10). – P. 2529-2535. – Режим доступа: doi: 10.1080/21645515.2016.1190057.
117. Haapasalo, J. Ultrarapid Ki-67 immunostaining in frozen section interpretation of gliomas / J. Haapasalo, A. Mennander, P. Helen et al. // J. of Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 58. – P. 263-268.
118. Hadjipanayis, CG. Tumor initiating cells in malignant gliomas: biology and implications for therapy / CG. Hadjipanayis, EG. Van Meir // J Mol Med. – 2009. - 87 (4). – P. 363–374.
119. Hallemeier, CL. Stereotactic radiosurgery for recurrent or unresectable pilocytic astrocytoma / CL. Hallemeier, BE. Pollock, PJ. Schomberg et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. - 83(1). – P. 107-112. - doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.038.
120. Hammond, R.R. Malignant transformation of a dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Case report / R.R. Hammond, N. Duggal, J.M. Woulfe et al. // J Neurosurg. – 2000. – 92. – P. 722-725.

121. Harpold, HL. The evolution of mathematical modeling of glioma proliferation and invasion / HL. Harpold, EC Alvord, KR. Swanson // *J Neuropathol Exp Neurol.* - 2007. - 66(1). - P. 1–9.
122. Hartmann, C. Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? / C. Hartmann, B. Hentschel, M. Tatagiba et al // *Clin Cancer Res.* - 2011. - 17(13). - P. 4588–4599.
123. Hawkins, C. BRAF-KIAA1549 Fusion Predicts Better Clinical Outcome in Pediatric Low-Grade Astrocytoma / C. Hawkins, E. Walker, N. Mohamed et al. // *Clin Cancer Res.* - 17(14). - 4790–4798.
124. Hayashi, Y. Malignant transformation of a gangliocytoma/ganglioglioma into glioblastoma multiforme: a molecular genetic analysis: case report / Y. Hayashi, M. Iwato, M. Hasegawa et al. // *J Neurosurg.* - 2001. - 95. - 138–142.
125. Heesters, MA. Proliferation and apoptosis in long-term surviving low grade gliomas in relation to radiotherapy / MA. Heesters, J. Koudstaal, KG. Go et al. // *J Neurooncol.* - 2002. - 58(2). - P. 157–165.
126. Henscheid, N. Physiological random processes in precision cancer therapy / N. Henscheid, E. Clarkson, K.J. Myers // *Barrett Published.* - 2018.
127. Hess, KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas / KR. Hess // *J Neurooncol.* - 1999. - 42. - P. 227–231.
128. Hoover, J. Surgical outcomes in recurrent glioma / J. Hoover, M. Nwojo, R. Puffer et al. // *J Neurosurg.* - 2013. - 118. - P. 1224–1231.
129. Hosmann, A. Management of choroid plexus tumors – an institutional experience / A. Hosmann, F. Hinken, C. Dofner et al. // *Acta Neurochir (Wien).* - 2019. - 161(4). - P. 745–754.
130. House, MG. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer / MG. House, M. Gonen, WR. Jarnagin et al. // *J Gastrointest Surg.* - 11. - P. 1549–1555.
131. Huang, Q. Glioma stem cells are more aggressive in recurrent tumors with malignant progression than in the primary tumor, and both can be maintained long-term in vitro / Q. Huang, Q. Zhang, J. Dong et al. // *BMC Cancer.* - 2008. - 8. - P. 304–314.

132. Hukin, J. Leptomeningeal dissemination in children with progressive low-grade neuroepithelial tumors / J. Hukin, J. Siffert, L. Velasquez et al.// Neuro-Oncology. - 2002. - 4. - P. 253–260.
133. Ichimura, K. Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities / Ichimura K, Bolin MB, Goike HM, et al// Cancer Res. – 2000. – 60. – P. 417–424.
134. Ishizaka, H. Impact of the Combination of 5-Aminolevulinic Acid–Induced Fluorescence with Intraoperative Magnetic Resonance Imaging–Guided Surgery for Glioma / H. Ishizaka, Y. Mizokami, T. Osada et al. // World Neurosurg. - 2011. - 76(1/2). - P. 120–127.
135. Jakola, AS. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas / AS. Jakola, KS. Myrmel, R. Kloster et al. // JAMA. – 2012. – 308. – P. 1881–1888. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12807>
136. Jansen, E. Observation after surgery for low grade glioma: long-term outcome in the light of the 2016 WHO classification / E. Jansen, C. Hamisch, D. Ruess et al.// Journal of Neuro-Oncology. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03316-7>
137. Jenkin, D. Prognostic factors for medulloblastoma / D. Jenkin, MA. Shabanah, EA. Shail et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2000. – 47. – P. 573–584.
138. Johnston, DL. Low grade astrocytoma in children under the age of three years: a report from the Canadian pediatric brain tumour consortium / DL. Johnston, D. Keene, U. Bartels et al. // J Neurooncol. – 2015. – 124. – P. 95–100.
139. Johnston, DL. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma / DL. Johnston, D. Keene, D. Strother et al. // J Pediatr Hematol Oncol. – 2018. - 40(3). - e159-e163. – Режим доступа: doi: 10.1097/MPH.0000000000001095.
140. Johnston, DL. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma / DL. Johnston, D. Keene, D. Strother et al. // J Pediatr Hematol

Oncol. – 2018. - 40(3). - e159-e163. – Режим доступа: doi: 10.1097/MPH.0000000000001095

141. Jorge, A. Tumor Volume and Growth Kinetics in Hypothalamic-Chiasmatic Pediatric Low Grade Gliomas / A. Jorge, R. Lazareffa, R. Suwinski et al. // Pediatr Neurosurg. – 1999. – 30. – P. 312–319.
142. Kaloshi, G. Nitrosoureabased chemotherapy for low grade gliomas failing initial treatment with temozolomide / G. Kaloshi, M. Sierra del Rio, F. Ducray et al. // J Neurooncol. – 2010. - 100(3). – P. 439–441.
143. Kaloshi, G. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome / G. Kaloshi, A. Benouaich-Amiel, F. Diakite et al // Neurology. – 2007. - 68(21). – P. 1831–1836.
144. Kamp, M. 5-ALA-induced fluorescence behavior of reactive tissue changes following glioblastoma treatment with radiation and chemotherapy / M. Kamp, J. Felsberg, H. Sadat et al. // Acta Neurochir. – 2015. – 157. – P. 207-214.
145. Karim, AB. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European organization for research and treatment of cancer study 22845 with the medical research council study BRO4: an interim analysis / AB. Karim, D. Afra, P. Cornu et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. - 52(2). – P. 316–324.
146. Kawaguchi, T. Clinical significance and limitations of repeat resection for pediatric malignant neuroepithelial tumors / T. Kawaguchi, T. Kumabe, R. Saito et al. // J Neurosurg: Pediatrics. – 2013. – Режим доступа: DOI: 10.3171/2013.6.PEDS12606
147. Keles, G.E. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome / G.E. Keles, K.R. Lamborn, M.S. Berger // J Neurosurg. – 2001. – 95 (5). – P. 735-745.
148. Keles, GE. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma / GE. Keles, EF. Chang, KR. Lamborn et al. // J Neurosurg. – 2006. - 105. – P. 34–40.

149. Kestle, J. Juvenile pilocytic astrocytomas of the brainstem in children / J. Kestle, J.J. Townsend, D.L. Brockmeyer et al. // J Neurosurg. – 2004. - 101, 1. – P. 1-6.
150. Kieran, M. Phase I study of gene-mediated cytotoxic immunotherapy with AdV-tk as adjuvant to surgery and radiation for pediatric malignant glioma and recurrent ependymoma / M. Kieran, L. Goumnerova, P. Manley et al. // Neuro Oncol. – 2019. - 21(4). – P. 537–535.
151. Kim, A. Recurrence after gross-total resection of low-grade pediatric brain tumors: the frequency and timing of postoperative imaging / A. Kim // J Neurosurg Pediatrics. – 2014. – 14. – P. 356–364.
152. Kitchen, WJ. Paediatric intracranial anaplastic ependymoma: the role of multiple surgical resections for disease relapse in maintaining quality of life and prolonged survival / WJ. Kitchen, B. Pizer, B. Pettorini et al. // Pediatr Neurosurg. – 2015. - 50(2). – P. 68-72. – Режим доступа: doi: 10.1159/000380856.
153. Kline, C. Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma: results of a 20-year systematic review and meta-analysis / C. Kline, E. Felton, E. Allen et al. // Journal of Neuro-Oncology. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2701-8>
154. Kouwenhoven, MC. 1p/19q loss within oligodendrogloma is predictive for response to first line temozolomide but not to salvage treatment / MC. Kouwenhoven, JM. Kros, PJ. French et al // Eur J Cancer. – 2006. - 42(15). – P. 2499–2503.
155. Krieg, SM. Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery / SM. Krieg, E. Shiban, D. Droege et al. // Neurosurgery. - 2012. - 70. - P. 1060–1071.
156. Kufe, DW. Holland-Frei Cancer Medicine / DW. Kufe, RE. Pollock, RR. Weichselbaum et al. // Hamilton (ON), BC Decker. - 2003
157. Kurwale, NS. Predictive factors for early symptomatic recurrence in pilocytic astrocytoma: does angiogenesis have a role to play? / NS. Kurwale , V. Suri, A Suri // J Clin Neurosci. - 2011. - 18(4). - P. 472-477. - Режим доступа: doi: 10.1016/j.jocn.2010.04.055.

158. Lacroix, M. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival / M. Lacroix, D. Abi-Said, DR. Fourney et al. // *J Neurosurg.* - 2001. - 95. - P. 190–198.
159. Laird, AK. Dynamics of tumor growth /AK. Laird // *Br J Cancer.* - 1964. - 13. - P. 490–502.
160. Lam, S. Patient and treatment factors associated with survival among pediatric glioblastoma patients: a surveillance, epidemiology, and results study / S. Lam, Y. Lin, P. Zinn et al. // *J Clin Neurosci.* - 2017. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.10.041>
161. Lämmer, F. Cytosolic Hsp70 as a biomarker to predict clinical outcome in patients with glioblastoma / F. Lämmer, C. Delbridge, S. Würstle et al. // *PLoS One.* – 2019. - 14(8). - e0221502. – Режим доступа: doi: 10.1371/journal.pone.0221502.
162. Law, M. Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging-prediction of patient clinical response / M. Law, S. Oh, JS. Babb, et al. // *Radiology.* - 2006. - 238. - P. 658–667.
163. Laws, ER. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project / ER. Laws, IF. Parney, W. Huang // *J Neurosurg.* - 2003. - 99. - P. 467–473.
164. Le Teuff, G. Phase II study of temozolomide and topotecan (TOTEM) in children with relapsed or refractory extracranial and central nervous system tumors including medulloblastoma with post hoc Bayesian analysis: A European ITCC study / G. Le Teuff, A. Castaneda-Heredia, C. Dufour et al. // European consortium Innovative Therapies for Children with Cancer . - *Pediatr Blood Cancer.* – 2020. - 67(1). - e28032. – Режим доступа: doi: 10.1002/pbc.28032
165. Levy, R. Application of intraoperative high-field magnetic resonance imaging in pediatric neurosurgery. Clinical article / R. Levy, RG. Cox, WJ. Hader et al. // *J Neurosurg Pediatr.* - 2009. - 4. - P. 467–474.
166. Li, J. Clinical and Pathologic Features and Prognostic Factors for Recurrent Gliomas /J. Li, X. Niu, Y. Gan et al. // *WORLD NEUROSURGERY.* - 2019. - 128. - e21-e30.

167. Loh, J-K. 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. // Childs Nerv Syst. - 2013. - 29. - P. 2051–2055. - Режим доступа: DOI 10.1007/s00381-013-2113-9
168. Loree, J. Cranial magnetic resonance imaging findings of leptomeningeal contrast enhancement after pediatric posterior fossa tumor resection and its significance / J. Loree, V. Mehta, R. Bhargava // J Neurosurg Pediatrics. - 2010. - 6.
169. Louis, D. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / D. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler // Acta Neuropathol. - 2007. - 114. - P. 97–109. - Режим доступа: DOI 10.1007/s00401-007-0243-4
170. Louis, D. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. Louis, A. Perry, G. Reifenberger et. al.// Acta Neuropathol. - Режим доступа: DOI 10.1007/s00401-016-1545-1.
171. Lucas, J. 11C-Methionine positron emission tomography delineates noncontrast enhancing tumor regions at high risk for recurrence in pediatric high-grade glioma /J. Lucas, N. Serrano, H. Kim et al. // J Neurooncol. - Режим доступа: DOI 10.1007/s11060-016-2354-z.
172. Lumenta, C.B. European Manual of Medicine. Neurosurgery / C.B. Lumenta, C. Di Rocco, J. Haase. - Springer Heidelberg Dordrecht, London New York. - 94 p.
173. Macdonald, D.R. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D.R. Macdonald, T.L. Cascino, S.C. Schold // J Clin Oncol. – 1990. – Vol. 8, №7. – P. 1277–80.
174. MacDonald, SM. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons / SM. MacDonald, S. Safai, A. Trofimov et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2008. - 71. - P. 979–986.
175. Macdonald, SM. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients / SM. Macdonald, R. Sethi, B. Lavally, et al. // Neuro Oncol. – 2013. – 15. – P. 1552–1559.

176. Magnani, C. Variation in survival of children with central nervous system (CNS) malignancies diagnosed in Europe between 1978 and 1992 / C. Magnani, T. Aareleid, S. Visconti et al. // *J Cancer*. - 2001. - 37. - P. 711–721.
177. Maher, C. Recurrence of Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor following Resection / C. Maher, J. White, B. Scheithauer et al. // *Pediatr Neurosurg*. - 2008. - 44. - P. 333–336.
178. Mandonnet, E. Inter- and intrapatients comparison of WHO grade II glioma kinetics before and after surgical resection / E. Mandonnet, J. Pallud, D. Fontaine et al. // *Neurosurg Rev*. - 2010. - 33. - P. 91–96. - Режим доступа: DOI 10.1007/s10143-009-0229-x.
179. Mano, Yu. Dynamic changes in magnetic resonance imaging appearance of DNET with or without malignant transformation / Yu Mano // *J Neurosurg Pediatr*. - 2013.
180. Manoharan, N. Trametinib for the treatment of recurrent/progressive pediatric low-grade glioma / N. Manoharan, J. Choi, C. Chordas et al. // *J Neurooncol*. - 2020. - 149(2). - P. 253-262. - Режим доступа: doi: 10.1007/s11060-020-03592-8.
181. Marinoff, A. Rethinking childhood ependymoma: a retrospective, multi-center analysis reveals poor long-term overall survival / A. Marinoff, C. Ma, D. Guo et al. // *J Neurooncol*. - 2017. - 135. - P. 201–211.
182. Martino, J. Re-operation is a safe and effective therapeutic strategy in recurrent WHO grade II gliomas within eloquent areas / J. Martino, L. Taillandier, S. Moritz-Gasser et al. // *Acta Neurochir*. - 2009. - 151. - P. 427-436.
183. Massey, SC. Glial progenitor cell recruitment drives aggressive glioma growth: mathematical and experimental modelling / SC. Massey, MC. Assanah, KA Lopez et al. // *J R Soc Interface*. - 2012. - 9(73). - P. 1757–1766.
184. McGirt, MJ. Association of surgically acquired motor and language deficits on overall survival after resection of glioblastoma multiforme / M.J McGirt, D. Mukherjee, KL. Chaichana et al. // *Neurosurgery*. - 2009. - 65. - P. 463–470.

185. McGirt, MJ. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas / M.J. McGirt, KL. Chaichana, F.J. Attenello et al. // Neurosurgery. – 2008. – 63. – P. 700-707.
186. McGirt, MJ. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. Clinical article / MJ. McGirt, KL. Chaichana, M. Gathinji et al. // J Neurosurg. – 2009. – 110. – P. 156–162.
187. Merchant, T. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function / T. Merchant, C. Hua, H. Shukla et al. // Pediatr Blood Cancer. – 2008. – 51. – P. 110–117.
188. Millward, C. Assessing 'second-look' tumour resectability in childhood posterior fossa ependymoma-a centralised review panel and staging tool for future studies / C. Millward, C. Mallucci, T. Jaspan, et al. // Childs Nerv Syst. – 2016 – 32(11). – P. 2189-2196.
189. Mistry, A.M. Association between supratentorial pediatric high-grade gliomas involved with the subventricular zone and decreased survival: a multi-institutional retrospective study / A.M. Mistry, N. Mummareddy, T.S. CreveCoeur et al. // J Neurosurg Pediatr. – 2020. – P. 1-7. – Режим доступа: doi: 10.3171/2020.3.PEDS19593.
190. Mistry, M. (2015) BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary highgrade glioma / M. Mistry, N. Zhukova, D. Merico et al. // J ClinOncol Off J AmSoc Clin Oncol. – 33. – P. 1015–1022.
191. Moritz-Gasser, S. Surgery for gliomas involving the left inferior parietal lobule: new insights into the functional anatomy provided by stimulation mapping in awake patients / S. Moritz-Gasser, NM. de Champfleur, L. Bertram et al. // J Neurosurg. – 2011. - 115(4). – P. 770-779.
192. Müller, K. Reirradiation as part of a salvage treatment approach for progressive non-pontine pediatric high-grade gliomas: preliminary experiences from the German HIT-HGG study group / K. Müller, H. Scheithauer, S. Pietschmann et al. // Radiat Oncol. – 2014. – 9. – 177 p. – Режим доступа: doi: 10.1186/1748-717X-9-177.

193. Muragaki, Y. Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery / Y. Muragaki, H. Iseki, T. Maruyama et al. // Acta Neurochir Suppl. – 2006. – 98. – P. 67–75.
194. Nabavi, A. 5-ALA Recurrent Glioma Study Group. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas; A phase II study / A. Nabavi, H. Thurm, B. Zountsas et al. // Neurosurg. – 2009. – 65. – P. 1070-1076.
195. Naftel, RP. Pseudoprogression of low-grade gliomas after radiotherapy / RP. Naftel, IF. Pollack, G. Zuccoli et al. // Pediatr Blood Cancer. – 2015. – 62. – P. 35–39. – Режим доступа: doi:10.1002/pbc.25179.
196. Nahed, B. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma A systematic review and evidence-based clinical practice guideline / B. Nahed, N. Redjal, D. Brat et al. // J Neurooncol. – 2015. – 125. – P. 609–630. – Режим доступа: DOI 10.1007/s11060-015-1910-2.
197. Nakamura, M. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults / M. Nakamura, N. Konishi, S. Tsunoda et al. // Oncology. – 2000. – 58. – P. 108-116.
198. Nakasu, S. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas / S. Nakasu, Y. Nakasu, T. Fukami et al. // J Neurooncol. -2011. – 102 (2). – P. 303–310.
199. Narayana, A. Bevacizumab in recurrent high-grade pediatric gliomas / A. Narayana, S. Kunnakkat, J. Chacko-Mathew et al. // Neuro Oncol. - 2010. - V. 12, N 9. - P. 985-990.
200. Narayana, A. Invasion is not an independent prognostic factor in high-grade glioma / A. Narayana, D. Perretta, S. Kunnakkat et al. // J Cancer Res Ther. – 2011. -7 (3). – P. 331-335. – Режим доступа: Doi: 10.4103/0973-1482.87039
201. Navarria, P. Is IDH status the only factor predicting prognosis in newly diagnosed anaplastic glioma patients? Outcome evaluation and prognostic factor analysis in a single-institution large series / P. Navarria, F. Pessina, E. Clerici et al. // J Neurosurg. – 2020. – P. 1-14. – Режим доступа: doi: 10.3171/2020.5.JNS201116.

202. Netson, KL. A 5-year investigation of children's adaptive functioning following conformal radiation therapy for localized ependymoma / KL. Netson, HM. Conklin, S, Wu // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2012. – 84. – P. 217–223.
203. Norton, L. Mathematical interpretation of tumor growth kinetics. Clinical interpretation and practice of cancer chemotherapy / L. Norton. - New York, Raven, 1982. - P. 53–70.
204. Ohgaki, H. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma / H. Ohgaki, P. Kleihues // Am J Pathol. – 2007. – 170. – P. 1445–1453.
205. Ohgaki, H. Pathways to glioblastoma: a population based study on incidence, survival rates, and genetic alterations / H. Ohgaki, P. Dessen, B. Jourde // Cancer Res. – 2004. – Vol.64. – P. 6892-6899.
206. Ohgaki, H. Pathways to glioblastoma: a population based study on incidence, survival rates, and genetic alterations / H. Ohgaki, P. Dessen, B. Jourde // Cancer Res. – 2004. – Vol.64. – P.6892-6899.
207. Ohgaki, H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // J Neuropathol Exp Neurol. – 2005. – 64. – P. 479-489.
208. Olivier, A. Epilepsy and benign gliomas / A. Olivier, D. Lacerte // Benign cerebral glioma. – 1995. - Vol. II. – 371 p.
209. Ostrom, Q.T. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, J. Xu et al. // Neuro Oncol. – 2016. – 18. - v1-v75. – Режим доступа: doi: 10.1093/neuonc/now207
210. Otth, M. Surveillance imaging for high-grade childhood brain tumors: What to do 10 years after completion of treatment? / M. Otth, K. Scheinemann // Pediatr Blood Cancer. – 2018. – e 27311.
211. Packer, R. Brain stem gliomas: therapeutic options at time of recurrence / R. Packer // Pediatr Neurosurg. – 1996. – 24. – P. 211-216.

212. Packer, R. Chemotherapy for pediatric brain tumors in Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery / R. Packer. - New-York: Medical Publishers, 1999. – P. 779-786.
213. Pajtler, K. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups / P. Kajtler, H. Witt, M. Sill // Cancer Cell. – 2015. - 27(5). – P. 728–743. – Режим доступа: doi:10.1016/j.ccr.2015.04.002.
214. Pallud , J. The silent phase of diffuse low-grade gliomas. Is it when we missed the action? /J. Pallud, L. Capelle, L. Taillandier et al.// Acta Neurochir. – 2013. - 155(12). – P. 2237-2242. – Режим доступа: doi: 10.1007/s00701-013-1886-7.
215. Pamir, MN. First intraoperative, shared-resource, ultrahigh-field 3-Tesla magnetic resonance imaging system and its application in low-grade glioma resection. Clinical article / MN. Pamir, K. Ozduman, A. Dincer et al. // J Neurosurg. – 2010. – 112. – P. 57–69.
216. Pang, BC. The role of surgery in high-grade glioma—is surgical resection justified? A review of the current knowledge / BC. Pang, WH. Wan, CK. Lee et al. //Ann Acad Med Singapore. – 2007. – 36. – P. 358–363.
217. Parekh, C. Treatment of children with recurrent high grade gliomas with a bevacizumab containing regimen / C. Parekh, R. Jubran, Erdreich-Epstein et al. // J Neurooncol. - 2011. - V.103, N3. - P. 673-680.
218. Park, C-K. A practical scoring system to determine whether to proceed with surgical resection in recurrent glioblastoma / C-K. Park, J. Kim, D-H. Nam et al. // Neuro-Oncology. – 2013. - 15(8). – P. 1096–1101.
219. Park, J. Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiform / J. Park, T. Hodges, L. Arko, et al. // J Clin Oncol. – 28. – P. 3838-3843.
220. Pashinskaya, E.S. Methodological aspects of setting up oncological models under experimental conditions pabiarzhyn / E.S. Pashinskaya, V.M. Semenov, A.Y. Hancharou // Vestnik VGMU. – 2018. - 17(6). – P. 32-45.

221. Pastor, J. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery / J. Pastor, L. Vega-Zelaya, P. Pulido et al. // *Acta Neurochir.* – 2013. – 155. – P. 2201–2213.
222. Patel, P. Reoperation for Medulloblastoma Prior to Adjuvant Therapy / P. Patel, D. Wallace, F. Boop // *Neurosurgery.* – 2018. – P. 1–9.
223. Perreault, S1. Surveillance imaging in children with malignant CNS tumors: low yield of spine MRI / S1. Perreault, RM. Lober, AS. Carret et al. // *J Neurooncol.* – 2014. – 116 (3). – P. 617-623. – Режим доступа: doi: 10.1007/s11060-013-1347-4.
224. Pirzkall, A. 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI / A. Pirzkall, X. Li, J. Oh et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2004. – 59. – P. 126–137.
225. Pollack, I.F. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions / I.F. Pollack, S. Agnihotri // *J Neurosurg Pediatr.* – 2019. - 23(3). – P. 261–273.
226. Pope, WB. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas / WB. Pope, J. Sayre, A. Perlina et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2005. – 26. – P. 2466–2474.
227. Preuß, M. The use of 5-aminolevulinic acid fluorescence guidance in resection of pediatric brain tumors / M. Preuß, C. Renner, W. Krupp et al. // *Childs Nerv Syst.* – 2013. – 29. – P. 1263–1267.
228. Rahman, Ch.V. Adjuvant Chemotherapy for Brain Tumors Delivered via a Novel Intra-Cavity Moldable Polymer Matrix/ Ch.V. Rahman, S.J. Smith et al. // Ruman Rahman Published. - 2013.
229. Railo, M. Prognostic value of Ki-67 immunolabeling in primary operable breast cancer / M. Railo, S. Nordling, K. von Bougslawsky et al. // *Br J Cancer.* – 1993. -68. - 579 p.
230. Ramanan, M. Paediatric brain tumours treated at a single, tertiary paediatric neurosurgical referral centre from 1999 to 2010 in Australia / M. Ramanan, R. Chaseling // *J Clin Neurosci.* – 2012. – 19. – P. 1387–1391.

231. Ramaswamy, V. Medulloblastoma: From Myth to Molecular / V. Ramaswamy, M. Taylor // *J of Clinical Oncology*. - 2017. - Vol. 35. - P. 2356-2363.
232. Ray, W.Z. Clinicopathologic features of recurrent DNET and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature / W.Z. Ray, S.L. Blackburn, S. Casavilca-Zambrano et al. // *J Neurooncol*. - 2009. - 94. - P. 283-292.
233. Rees, J. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation / J. Rees, H. Watt, H. Rolf Jäger et al. // *Eur J Radiol*. - 2009. - 72(1). - P. 54-64. - Режим доступа: doi: 10.1016/j.ejrad.2008.06.013.
234. Rees, J. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation / J. Rees, H. Watt, HR. Jäger et al. // *Eur J Radiol*. - 2009. - 72(1). - P. 54-64.
235. Regnier, E. Re-irradiation of locally recurrent pediatric intracranial ependymoma: Experience of the French society of children's cancer / E. Regnier, A. Laprie, A. Ducassou et al. // *Radiother Oncol*. - 2019. - 132. - P. 1-7. - Режим доступа: doi:10.1016/j.radonc.2018.11.009.
236. Rickert, CH. Extraneural metastases of paediatric brain tumours / CH. Rickert // *Acta Neuropathol (Berl)*. - 2003. - 105(4). - P. 309-327.
237. Ridley, L. Multifactorial analysis of predictors of outcome in pediatric intracranial ependymoma / L. Ridley, R. Rahman, M-A. Brundler et al. // *Neuro-Oncology*. - 2008. - 10. - P. 675–689.
238. Ritzmann, T. A retrospective analysis of recurrent pediatric ependymoma reveals extremely poor survival and ineffectiveness of current treatments across central nervous system locations and molecular subgroups / T. Ritzmann, H. Rogers, S. Paine et al. // *Pediatr Blood Cancer*. - 2020. - e28426. - Режим доступа: doi: 10.1002/pbc.28426.
239. Robertson, PL. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group / PL. Robertson, PM. Zeltzer, JM. Boyett et al. // *J Neurosurg*. - 1998. - 88. - P. 695–703.

240. Rosenthal, MA. Temozolomide-induced flare in high-grade gliomas: a new clinical entity / MA. Rosenthal, DL. Ashley, L. Cher // Intern Med J. – 2002. – 32. – 346–348.
241. Ruggiero, A. Temozolomide and oral etoposide in children with recurrent malignant brain tumors / A. Ruggiero, A. Ariano, S. Triarico et al. // Drugs Context. – 2020. – 9. – P. 3-1.
242. Rushing, E.J. Malignant transformation of a DNET after radiation and chemotherapy / E.J. Rushing, L.D. Thompson, H. Mena et al. // Ann Diagn Pathol. – 2003. – 7. – P. 240-244.
243. Rutka, J.T. Malignant Brain Tumours in Children: Present and Future Perspectives / J.T. Rutka // J Korean Neurosurg Soc. – 2018. - 61(3). – P. 402-406.
244. Sadighi, Z. Childhood medulloblastoma: the paradigm shift in molecular stratification and treatment profile / Z. Sadighi, T. Vats, S. Khatua // J Child Neurol. – 2012. – 27. – P. 1302–1307.
245. Saito, R. Dissemination limits the survival of patients with anaplastic ependymoma after extensive surgical resection, meticulous follow up, and intensive treatment for recurrence / R. Saito, T. Kumabe, M. Kanamori // Neurosurg Rev. – 2010. – 33. - 185–192.
246. Saito, R. Distant recurrences limit the survival of patients with thalamic high-grade gliomas after successful resection / R. Saito, T. Kumabe, M. Kanamori et al. // Neurosurg Rev. – 2017. - 40(3). – P. 469-477. – Режим доступа: doi: 10.1007/s10143-016-0804-x.
247. Salloum, R. Characterizing temporal genomic heterogeneity in pediatric high-grade gliomas / R. Salloum, M. McConechy, L. Mikael et al. // Acta Neuropathologica Communications. – 2017. – 5. – 78 p.
248. Samuele, R. Causes of death in pediatric neuro-oncology: the sickkids experience from 2000 to 2017 / R. Samuele, M. Orli, R. Vijay et al. // J Neurooncol. – 2020. - 149(1). – P. 181-189. – Режим доступа: doi: 10.1007/s11060-020-03590-w.
249. Sanai, N. Emerging operative strategies in neurosurgical oncology / N. Sanai // Curr Opin Neurol. – 2012. - 25(6). – P. 756-66.

250. Sanai, N. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome / N. Sanai, MS. Berger // Neurosurgery. – 2008. – 62. – P. 753–764.
251. Sanai, N. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity , survival, and tumour progression / N. Sanai, M.Y. Polley, M.S. Berger et al. // J Neurosurg. – 2010. – 112. – P. 1-9.
252. Santoni, M. [(11)C]-methionine positron emission tomography in the postoperative imaging and followup of patients with primary and recurrent gliomas / M. Santoni, C. Nanni, A. Bittoni et al. // ISRN Oncol. – 2014. – 2014. – Режим доступа: doi: 10.1155/2014/463152.
253. Santra, A1. Detection of recurrence in glioma: a comparative prospective study between Tc-99m GHA SPECT and F-18 FDG PET/CT / A1. Santra, R. Kumar, P. Sharma et al. // Clin Nucl Med. – 2011. - 36(8). – P. 650-655.
254. Sarantseva, K.A. Immunology: immune response as leading protection factor against cancer / K.A. Sarantseva, L.V. Laktionova, E.V. Reutova et al. // Malignant tumours. – 2016. - 2. – P. 5-14
255. Sarubbo, S. Complete recovery after surgical resection of left Wernicke's area in awake patient: a brain stimulation and functional MRI study / S. Sarubbo, E. Le Bars, S. Moritz-Gasser // Neurosurg Rev. – 2012. - 35(2). – P. 287-292.
256. Saunders, DE. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? / DE. Saunders, RD. Hayward, KP. Phipps // J Neurosurg. – 2003. – 99. – P. 280–286.
257. Schiebe, M. Analysis of mdm2 and p53 gene alterations in glioblastomas and its correlation with clinical factors / M. Schiebe, P. Ohneseit, W. Hoffman et al. // J. Neurooncol. – 2000. – V.49. – P.197-203.
258. Schiffbauer, H. Preoperative magnetic source imaging for brain tumor surgery: a quantitative comparison with intraoperative sensory and motor mapping / H. Schiffbauer, MS. Berger, P. Ferrari et al. // J Neurosurg. - 2002. – 97. – P. 1333–1342.
259. Schmidt, M.H. Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy / M.H. Schmidt, M.S. Berger, K.R. Lamborn et al. // J Neurosurg 2003. – 98. – P. 1165-1169

260. Schwartz, M.A. biomathematical approach to clinical tumor growth / M.A. Schwartz // *Cancer*. – 1961. – 14. – P. 1272-12794.
261. Se, Y-B. Gamma Knife Surgery for Recurrent or Residual Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors / Y-B. Se, D.G. Kim, S.K. Kim et al. // *Stereotact Funct Neurosurg.* – 2016. - 94(4). – P. 273-278. – Режим доступа: doi: 10.1159/000448927.
262. Sexton-Oates, A.A. Methylation profiling of paediatric pilocytic astrocytoma reveals variants specifically associated with tumour location and predictive of recurrence / A.A. Sexton-Oates, A. Dodgshun, V. Hovestadt // *Mol Oncol.* – 2018. -№ 12(8). – P. 1219-1232. – Режим доступа: 10.1002/1878-0261.12062.
263. Shah, MN. Intraoperative magnetic resonance imaging to reduce the rate of early reoperation for lesion resection in pediatric neurosurgery / MN. Shah, JR. Leonard, G. Inder et al. // *J Neurosurg Pediatr.* – 2012. - 9(3). – P. 259-264.
264. Shaw, E. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study / E. Shaw, R. Arusell, B. Scheithauer et al. // *J Clin Oncol.* – 2002. – 20. – P. 2267-2276.
265. Shaw, E.G. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial / E.G. Shaw, B. Berkey, S.W. Coons et al. // *J Neurosurg.* – 2008. – 109. – P. 835-841.
266. Shepherd, SF. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma / SF. Shepherd, RW. Laing, V.P Cosgrove et al. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 1997. - 37(2). – P. 393–398.
267. Shevtsov, M. Membrane-Associated Heat Shock Proteins in Oncology / M. Shevtsov, Z. Balogi, W. Khachatryan et al. - From Basic Research to New Theranostic Targets Cells. – 2020. – 9 – 1263 p. – Режим доступа: doi:10.3390/cells9051263.
268. Shibahara, I. The expression status of CD133 is associated with the pattern and timing of primary glioblastomarecurrence / I. Shibahara, Y. Sonoda, R. Saito et al. //

Neuro Oncol. – 2013. - 15(9). – P. 1151-1159. – Режим доступа: doi: 10.1093/neuonc/not066.

269. Skipper, HE. Experimental evaluation of potential anticancer agents XIII. On the criteria and kinetics associated with “curability” of experimental leukemia / HE. Skipper , FM. Schabel, WS. Wilcox // Cancer Chemother Rep. - 1964. - 35. - 1 p.
270. Smith, JS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas /JS. Smith, EF. Chang, KR. Lamborn et al. // J Clin Oncol. - 2008. - 26. - P. 1338–1345.
271. Snead, PK. Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost / PK. Snead, PH. Gutin, DA. Larson et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 1994. - 29. - P. 719–727.
272. Soffietti, R. Second-line treatment with carboplatin for recurrent or progressive oligodendroglial tumors after PCV (procarbazine, lomustine, and vincristine) chemotherapy: a phase II study / R. Soffietti, M. Nobile, R. Ruda et al. // Cancer. - 2004. - 100(4). - P. 807–813.
273. Soleman, J. Malignant transformation of a conservatively managed incidental childhood cerebral mass lesion: controversy regarding management paradigm / J. Soleman, J. Roth, Z. Ram et al.// Childs Nerv Syst. - 2017. - 33. - P. 2169–2175.
274. Song, K.S. Long-term outcomes in children with glioblastoma / K.S. Song, J.H. Phi, B-K. Cho et al.// J Neurosurg Pediatrics. - 2010. - 6.
275. Stafford, SL. Stereotactic radiosurgery for recurrent ependymoma / SL. Stafford, BE. Pollock, RL. Foote // Cancer. - 2000 . - 88. - P. 870–875.
276. Steinbok, P. Neurological morbidity of surgical resection of pediatric cerebellar astrocytomas / P. Steinbok // Childs Nerv Syst. - 2013. - 29. - P. 1269–1275. - Режим доступа: DOI 10.1007/s00381-013-2171-z
277. Stensjøen, A.L. Growth dynamics of untreated glioblastomas in vivo / A.L. Stensjøen, O. Solheim, K.A. Kvistad et al. // Author Notes Neuro-Oncology. – 2015. - Vol. 17, Is. 10. – 2015. – P. 1402–1411.
278. Stokland, T. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702) / T.

- Stokland, J-F. Liu, J. Itonside et al. // Neuro-Oncology. - 2010. - 12(12). - P. 1257–1268.
279. Stricker, TP. Neoplasia / TP. Stricker, V. Kumar. - In: Kumar V AbbasFausto AKN Aster JC, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Philadelphia: Elsevier Health Sciences. - 2010. - P. 259–330.
280. Stummer, W. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomized controlled multicentre phase III trial /W. Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel et al. // Lancet Oncol. - 2006. - 7. - P. 392–401.
281. Stummer, W. Predicting the “usefulness” of 5-ALA-derived tumor fluorescence for fluorescence-guided resections in pediatric brain tumors: a European survey /W. Stummer, F. Rodrigues, Ph. Schucht et al. // Acta Neurochir. - 2014. - 156. - P. 2315–2324.
282. Sweeney, JF. Efficacy of intraoperative ultrasonography in neurosurgical tumor resection / JF. Sweeney, H. Smith, A. Taplin et al. // J Neurosurg Pediatr. - 2018. - 21(5). - P. 504-510.
283. Taal, W. First-line temozolomide chemotherapy in progressive low-grade astrocytomas after radiotherapy: molecular characteristics in relation to response / W. Taal, HJ. Dubbink, CB. Zonnenberg et al // Neuro Oncol. - 2011. - 13(2). - P. 235–241.
284. Taal, W. Incidence of early pseudoprogression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide / W. Taal, D. Brandsma , HG. de Bruin et al. // Cancer. - 2008. - 113. - P. 405–410.
285. Tamburrini, G. Cerebellar mutism / G. Tamburrini, P. Frassanito, D. Chieffo // ChildsNervSyst. - 2015. - 31(10). - P. 1841-1851.
286. Tanaka, T. Long-Term Survival following Gross Total Resection of Pediatric Supratentorial Ependymomas without Adjuvant Therapy / T. Tanaka, N. Kato , Yu. Hasegawa // Pediatr Neurosurg. - 2012. - 48. - P. 379–384.
287. Taylor, M. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus /M. Taylor, P. Northcott, A. Korshunov et al. // Acta Neuropathol. — 2012. — Vol. 123. — P. 465–472.

288. Therasse, P. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors / P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer et al. // Journal of the National Cancer Institute. – 2000. - Vol. 92, No. 3.
289. Thompson, E. Prognostic Value of Medulloblastoma Extent of Resection After Accounting for Molecular Subgroup: An Integrated Clinical and Molecular Analysis /E. Thompson, T. Hielscher, E. Bouffet et al. // Lancet Oncol. - 2016. - 17(4). - P. 484–495.
290. Tibbetts, K.M. Histopathologic predictors of pilocytic astrocytoma event-free survival /K.M. Tibbetts, R.J. Emnett, F. Gao //Acta Neuropathol. - 2009. - 117. - P. 657-665.
291. Timmermann, B. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92 / B. Timmermann, RD. Kortmann, J. Kühl et al. // Radiother Oncol. - 2005. - 77. - P. 278–285.
292. Timmermann, B. Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91 / B. Timmermann, RD. Kortmann, J. Kühl et al. // J. Clin. Oncol. - 2002. - 20. - P. 842-849.
293. Tsang, D. Outcomes after reirradiation for recurrent perieentric intracranial ependymoma / D. Tsang, E. Burgheon, P. Klimo et al. // Int J Radiation Oncol Biol Phys. - 2017. - Vol. 100, No. 2. - P. 507-515.
294. Tsang, D. Pseudoprogression in pediatric low-grade glioma after irradiation / D. Tsang, E. Murphy, J. Lucas et al. // J Neurooncol. - Режим доступа: DOI 10.1007/s11060-017-2583-9
295. Tsang, D. Re-irradiation for children with recurrent medulloblastoma in Toronto, Canada: a 20-year experience / D. Tsang, N. Sarhan, V. Ramaswamy et al. // J Neurooncol. – 2019. - 145(1). – P. 107-114. – Режим доступа: doi: 10.1007/s11060-019-03272-2.
296. Tsang, D. Re-irradiation for pediatric tumours / D. Tsang, N. Laperriere // Clinical Oncology. - 2018. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2018.10.003>

297. Tsang, D. Repeat irradiation for children with supratentorial HGG / D. Tsang, C. Oliveira, E. Bouffet et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2019. – 66(9).
298. Tsitlakidis, A. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and metaanalysis / A. Tsitlakidis, N. Foroglou, C. Venetis et al. // *J Neurosurg*. – 2010. – 112, 5. – P. 1020-1032.
299. Tsuboi, K. Regrowth patterns of supratentorial gliomas: estimation from computed tomographic scans / K. Tsuboi, Y. Yoshii, K. Nakagawa et al. // *Neurosurgery*. – 1986. – 19. – P. 946-951.
300. Tsuyuguchi, N. Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? / N. Tsuyuguchi, I. Sunada, Y. Iwai et al. // *J Neurosurg*. – 2003. – 98(5). – P. 1056-1064.
301. Tzika, A. Neuroimaging in Pediatric Brain Tumors: Gd-DTPA-enhanced, Hemodynamic, and Diffusion MR Imaging Compared with MR Spectroscopic Imaging / A. Tzika, M. Zarifi, L. Goumnerova et al. // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2002. – 23. – P. 322–333.
302. Udaka, Y. Recurrent pediatric central nervous system low-grade gliomas: the role of surveillance neuroimaging in asymptomatic children / Y. Udaka, L. Yeh-Nayre, C. Amene et al. // *J Neurosurg Pediatrics*. – 2013. – 11. – P. 119–126.
303. Ullrich, N. Molecular genetics of pediatric central nervous system tumors / N. Ullrich, S. Pomeroy // *Curr Oncol Rep*. -2006. – 8. – P. 423-429.
304. Umeda, K. Long-term efficacy of bevacizumab and irinotecan in recurrent pediatric glioblastoma / K. Umeda, H. Shibata, S. Saida et al. // *Pediatr Int*. - 2015. - 57(1). – P. 169-71. – Режим доступа: doi: 10.1111/ped.12414.
305. Unal, E. Malignant glioblastomatous transformation of a low-grade glioma in a child / E. Unal, Ya. Koksal, O. Cimen et al. // *Childs Nerv Syst*. – 2008. – 24. – P. 1385–1389.
306. Unsgaard, G. Intra-operative 3D ultrasound in neurosurgery / G. Unsgaard, OM. Rygh, T. Selbakk et al. // *Acta Neurochir (Wien)*. – 2006. - 148(3). – P. 235-253.

307. Uppstrom, T. Repeat surgery for recurrent low-grade gliomas should be standart of care / T. Uppstrom, R. Singh, G. Hadjigeorgiou et al. // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2016. – 151. – P. 18–23.
308. van den Bent, MJ. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendrogloma in adults: the EORTC 22845 randomised trial / MJ. van den Bent, D. Afra, O. de Witte et al // Lancet. – 2005. - 366(9490). – P. 985–990.
309. Varan, A. Astrocytic tumors in children: treatment results from a single institution / A. Varan, C. Akyuz, N. Akalan et al // Child Nerv Syst. – 23. – P. 315-319
310. Varan, A. Extraneural metastasis in intracranial tumors in children: the experience of a single center / A. Varan, N. Sari, N. Akalan et al. // J Neurooncol. – 2006. - 79(2). – P. 187-190.
311. Villanueva, K. Novel Surgical and Radiologic Risk Factors for Progression or Recurrence of Pediatric Pilocytic Astrocytoma / K. Villanueva, N. Rea, M. Krieger // Pediatr Neurosurg. – 2019. - 54(6). – P. 375-385.
312. Villanueva, K. Novel Surgical and Radiologic Risk Factors for Progression or Recurrence of Pediatric Pilocytic Astrocytoma / K. Villanueva, N. Rea, M. Krieger // Pediatr Neurosurg. – 2019. - 54(6). – P. 375-385. – Режим доступа: doi: 10.1159/000503110.
313. Vinchon, M. Intracranial ependymomas in childhood: Recurrence, reoperation and outcome / M. Vinchon, P. Leblond, R. Nodel et al. // Child Nerv Syst. – 2005. - 21. – P. 221–226.
314. Vinchon, M. Intracranial ependymomas in childhood: recurrence, reoperation, and outcome / M. Vinchon, P. Leblond, R. Noudel // Childs Nerv Syst. – 2005. - 21. – P. 221–226.
315. Walker, JA. Intraoperative speech mapping in 17 bilingual patients undergoing resection of a mass lesion / JA. Walker, A. Quinones-Hinojosa, MS. Berger // Neurosurgery. – 2004. – 54. – P. 113–118.

316. Warmuth-Metz, M. Recurrence in childhood medulloblastoma / M. Warmuth-Metz, S. Blashofer, AO. von Bueren et al. // J Neurooncol. – 2011. – 103(3). – P. 705-11.
317. Watanabe, T. Aberrant hypermethylation of p14ARF and O6-methylguanine-DNA methyltransferase genes in astrocytoma progression / T. Watanabe, Y. Katayama, A. Yoshino et al // Brain Pathol. – 2007. – 17(1). – P. 5–10.
318. Wen, P. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group / P. Wen // J Clin Oncol. – 2010. – 28. – P. 1963-1972.
319. Wen, P.Y. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neurooncology working group / P.Y. Wen, D.R. Macdonald, D.A. Reardon et al. // J Clin Oncol. – 2010. – Vol. 28, №11. – P. 1963–72.
320. Wetmore, C. Reirradiation of recurrent medulloblastoma: does clinical benefit outweigh risk for toxicity? / C. Wetmore, D. Herington, T. Lin et al. // Cancer. – 2014. – 120 (23). – P. 3731-3737. – Режим доступа: doi: 10.1002/cncr.28907.
321. Willard, VW. Emotional and behavioral functioning after conformal radiation therapy for pediatric ependymoma / VW. Willard, HM. Conklin, FA. Boop et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2014. – 88. – P. 814–821.
322. Winterstein, M. Partially Resected Gliomas: Diagnostic Performance of Fluid-attenuated Inversion Recovery MR Imaging for Detection of Progression / M. Winterstein, M.W. Münter, I. Burkholder et al. // Radiology. – 2010. – Vol. 254. – Num. 3. - P. 907-916.
323. Wisoff, J. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial No.CCG-945 / J. Wisoff, J. Boyett, M. Berger et al. // J Neurosurg. – 1998. – 89. P. 52–59.
324. Wisoff, JH. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group / JH. Wisoff, RA. Sanford, LA. Heier et al. // Neurosurgery. – 2011. – 68. – P. 1548–1555.

325. Withers, HR. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy / HR. Withers, JMG. Taylor, B. Maciejewski //Acta Oncol. – 1988. – 22. – P. 131–146.
326. Wu, WC. Discrepant MR spectroscopic and perfusion imaging results in a case of malignant transformation of cerebral glioma / WC. Wu, CY. Chen, HW. Chung et al. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2002. - 23(10). – P. 1775-1778.
327. Yahanda, A. Impact of Intraoperative Magnetic Resonance Imaging and Other Factors on Surgical Outcomes for Newly Diagnosed Grade II Astrocytomas and Oligodendrogiomas / A. Yahanda, B. Patel, A. Shah et al. //A Multicenter Study Neurosurgery. – 2020. – Режим доступа: doi: 10.1093/neuros/nyaa320.
328. Yalcin, B. Value of surveillance imaging in the management of medulloblastoma / B. Yalcin, M. Buyukpamukcu, N. Akalan et al. // Med Pediatr Oncol. – 2002. – 38. – P. 91–97.
329. Yamashita, T. Estimation of rate of growth of malignant brain tumors by computed tomography scanning / T. Yamashita, T Kuwabara .// Surg Neurol. -1983. - 20(6). – P. 464–470.
330. Yang, T. Gross total resection correlates with long-term survival in pediatric patients with glioblastoma / T. Yang, N. Temkin, J. Barber et al. // World Neurosurg. - 2013. - 79(3-4). – P. 537-44. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.015.
331. Yeh, S.A. Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas / S.A. Yeh, J.T. Ho, C.C. Lui et al. // Br J Radiol. – 2005. – 78. – P. 230-235.
332. Yoshimoto, M. Favourable long-term results after surgical removal of lung metastases of breast cancer / M. Yoshimoto, K. Tada, S. Nishimura et al. // Breast Cancer Res Treat. - 2007
333. Youland, RS. Prognostic factors and survival patterns in pediatric low-grade gliomas over 4 decades / RS. Youland, SS. Khwaja, DA Schomas et al. // J Pediatr Hematol Oncol. – 2013. - 35(3). – P. 197-205. Режим доступа: doi: 10.1097/MPH.0b013e3182678bf8

334. Yu-Feng, Su. A Case of Leptomeningeal Dissemination of Pilocytic Astrocytoma in a Child / S. Yu-Feng, Ch. Chih-Hui, Ch. Shyh-Shin et al. // Can J Neurol Sci. – 2017. – P. 1-4.
335. Yung, WK. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse / WK Yung, RE Albright, J Olson et al. // Br J Cancer. – 2000. – 83. – P. 588–593.
336. Zaazoue, M. Optimizing Postoperative Surveillance of Pediatric Low-Grade Glioma Using Tumor Behavior Patterns / M. Zaazoue, P. Manley et al. // Neurosurgery. – 2019. – P. 1-10.
337. Zapotocky, M. Survival and functional outcomes of molecularly defined childhood posterior fossa ependymoma: Cure at a cost / M. Zapotocky, K. Beera, J. Adamski et al. // Cancer. – 2019. - 125(11). – P. 1867-1876. – Режим доступа: doi: 10.1002/cncr.31995.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список пациентов, включенных в диссертационное исследование

№	ФИО	Пол	Возраст	История болезни	Год начала лечения
1.	Ал-ва У.Г.	Ж	3 года	2830	2008
2.	Ал-на А.В.	Ж	8 лет	106	2008
3.	Ам-ва О.А.	Ж	13 лет	1188	2008
4.	Анд-ва Т.О.	Ж	7 лет	1496	2008
5.	Ви-ов А.В.	М	14 лет	1612	2008
6.	Дж-ев А.А.	М	9 мес.	1612	2008
7.	Ин-ва А.А.	Ж	3 года	2471	2008
8.	Кай-ва Д.С.	Ж	2 года	2164	2008
9.	Ки-ял С.М.	Ж	9 лет	1230	2008
10.	Ко-ев Л.Ю.	М	13 лет	2499	2008
11.	Кр-с П.А.	Ж	17 лет	1080	2008
12.	Ку-ев А.В.	М	3 года	3093	2008
13.	Кур-ва В.С.	Ж	7 лет	2328	2008
14.	Кух-а О.И.	Ж	7 лет	3147	2008
15.	Пе-ов А.А.	М	13 лет	310	2008
16.	Пл-в (Б) Д.Д.	М	3 года	3116	2008
17.	Сав-ва Т.Б.	Ж	10 лет	1318	2008
18.	Са-ян К.К.	Ж	10 лет	3270	2008
19.	Со-в С.А.	М	3 года	3112	2008
20.	Ст-в А.Н.	М	5 лет	3434	2008
21.	Су-ва Е.А.	Ж	16 лет	100	2008
22.	Та-ян И.А.	Ж	6 лет	3587	2008
23.	То-ва А.А.	Ж	2 года	515	2008
24.	Уг-в С.	М	8 лет	2209	2008

25.	Шм-ва Т.С.	Ж	14 лет		2008
26.	Юс-ва Л.Д.	Ж	2 года	1824	2008
27.	Бо-ко С.И.	М	10 лет	1014	2009
28.	Ван-ая А.К.	Ж	5 мес.	1882	2009
29.	В-ык А.А.	М	16 лет	3147	2009
30.	Ви-ий В.Э.	М	6 лет	1185	2009
31.	Гон-ов Е.А.	М	4 года	3097	2009
32.	Дов-к А.С.	М	5 лет	904	2009
33.	До-х А.В.	М	10 лет	671	2009
34.	Еф-ов Р.С.	М	17 лет	710	2009
35.	Ко-к А.А.	Ж	12 лет	1663	2009
36.	Ко-ин В.А.	М	8 лет	975	2009
37.	Кор-ев А.С.	М	4 года	2312	2009
38.	К-ов А.С.	М	13 лет	3017	2009
39.	К-ов М.Г.	М	3 года	3595	2009
40.	М-ва К.В.	Ж	16 лет	1095	2009
41.	Ме-в И.А.	М	5 лет	2301	2009
42.	Ме-ян А.В.	М	5 лет	1848	2009
43.	М-ов А.А.	М	4 года	8916	2009
44.	Мя-ва К.И.	Ж	8 лет	654	2009
45.	Пе-ва В.В.	Ж	4 года	3074	2009
46.	П-ов А.И.	М	6 лет	3593	2009
47.	Ру-но А.Ф.	Ж	6 мес.	3102	2009
48.	Сал-в С.Я.	М	2 года	2352	2009
49.	Св-ко Д.В.	М	6 мес.	72	2009
50.	Ск-ко М.В.	Ж	5 лет	2146	2009
51.	Со-ва А.А.	Ж	4 года	2193	2009
52.	Сы-о Е.В.	Ж	8 лет	2514	2009
53.	Ту-на В.М.	Ж	8 лет	49	2009

54.	Ув-а Е.О.	Ж	13 лет	372	2009
55.	Ут-н И.В.	М	9 лет	2340	2009
56.	Аб-ле А.В.	М	8 лет	574	2010
57.	Ан Х.С.	Ж	12 лет	2871	2010
58.	Бел-ва Л.Е.	Ж	7 лет	6026	2010
59.	Бо-ук К.-В.И.	Ж	4 года	1987	2010
60.	Го-ва А.А.	Ж	1 год	2566	2010
61.	Дъ-ов С.А.	М	13 лет	794	2010
62.	Е-ев А.А.	М	4 года	3336	2010
63.	Ил-ив С.Ю.	Ж	4 года	3217	2010
64.	Ис-ва Е.Н.	Ж	14 лет	1017	2010
65.	Иш-ва К.Н.	Ж	8 лет	1232	2010
66.	Кол-ва О.А.	Ж	8 лет	46	2010
67.	Кр-н Д.В.	М	12 лет	3188	2010
68.	Кр-ов А.В.	М	2 года	1356	2010
69.	Кр-ва А.А.	Ж	11 лет	1540	2010
70.	Кур-в М.С.	М	7 лет	2494	2010
71.	Ла-ко А.А.	М	16 лет	1314	2010
72.	Ла-на А.А.	Ж	13 лет	318	2010
73.	Ма-ц С.С.	М	16 лет	2452	2010
74.	Ма-ов В.В.	М	15 лет	2787	2010
75.	Ма-ко П.А.	М	11 лет	2056	2010
76.	Ма-в Д.О.	М	6 лет	2089	2010
77.	Ме-ая Е.А.	Ж	9 лет	3186	2010
78.	Ми-ко Р.В.	М	10 мес.	3127	2010
79.	М-ов М.С.	М	4 года	1153	2010
80.	Ни-ян Д.Р.	М	2 года	2914	2010
81.	Оп-в А.А.	М	17 лет	1826	2010
82.	Па-ко (З.)Ф.Д.	М	8 лет	576	2010

83.	Пон-ев Р.Д.	М	10 лет	197	2010
84.	По-ва М.С.	Ж	1 год	602	2010
85.	Пр-ко С.С.	М	8 лет	1559	2010
86.	Ру-ва С.Р.	Ж	2 мес.	1533	2010
87.	Се-в Д.Н.	М	10 лет	562	2010
88.	Си-ва А.С.	Ж	2 года	2690	2010
89.	Ст-ов А.О.	М	1 год	1788	2010
90.	Ст-в С.С.	М	4 года	430	2010
91.	Тер-в Е.А.	М	13 лет	930	2010
92.	То-ва П.Н.	Ж	8 лет	977	2010
93.	Фр-ва А.М.	Ж	12 лет	2737	2010
94.	Ха-в Х.А.	М	9 лет	1359	2010
95.	Ша-ов З.Г.	М	10 лет		2010
96.	Ша-ев Е.А.	М	7 лет	2085	2010
97.	Аб-ва З.Т.	Ж	17 лет	756	2011
98.	Ал-еев Д.А.	М	7 лет	297	2011
99.	Аф-на Д.С.	Ж	11 лет	869	2011
100.	Бр-ев В.А.	М	10 лет	383	2011
101.	Го-ев М.С.	М	2 года	2452	2011
102.	Гр-ва А.А.	Ж	8 мес.	468	2011
103.	Гр-на О.С.	Ж	13 лет	409	2011
104.	Да-юк И.И.	М	3 года	1420	2011
105.	Ди-ва Д.И.	Ж	17 лет	180	2011
106.	Же-ло А.А.	Ж	2 года	2256	2011
107.	Жи-ва К.А.	Ж	5 мес.	2249	2011
108.	Кор-на Э.Е.	Ж	5 лет	2250	2011
109.	Ко-ов В.А.	М	13 лет	147	2011
110.	Ку-ва А.С.	Ж	13 лет	1980	2011
111.	К-са Е.А.	Ж	6 лет	2091	2011

112.	Л-н А.М.	М	10 мес.	140	2011
113.	Ма-ева П.Г.	Ж	10 лет	393	2011
114.	М-ва С.Р.	Ж	16 лет	1942	2011
115.	Ма-р М.С.	М	5 мес.	1699	2011
116.	М-на П.С.	Ж	1 год	1099	2011
117.	Ма-ов К.Н.	М	6 лет	97	2011
118.	М-ов С.В.	М	11 лет	574	2011
119.	На-ва Д.Р.	Ж	9 мес.	3267	2011
120.	Па-в В.В.	М	8 лет	1390	2011
121.	Па-а К.А.	Ж	1 год	2404	2011
122.	По-ва В.К.	Ж	5 лет	2456	2011
123.	Пр-на О.А.	Ж	5 лет	1790	2011
124.	См-в С.О.	М	2 года	604	2011
125.	См-ва Л.П.	Ж	9 лет	997	2011
126.	См-ва М.А.	Ж	7 лет	1730	2011
127.	То-ая Л.А.	Ж	11 лет	301	2011
128.	Фр-в Т.Р.	М	6 мес.	195	2011
129.	Ху-тов Д.А.	М	14 лет	2762	2011
130.	Ша-в Е.Е.	М	4 года	334	2011
131.	Ше-т А.Д.	Ж	14 лет	1445	2011
132.	Шу-ев Н.С.	М	13 лет	2546	2011
133.	Аб-ов И.Х.	М	5 лет	2700	2012
134.	Ар-ва С.В.	Ж	5 лет	1406	2012
135.	Бо-ва Д.А.	Ж	6 лет	1298	2012
136.	Га-кин А.С.	М	16 лет	2944	2012
137.	Д-ук А.А.	Ж	13 лет	1279	2012
138.	Ев-ев Л.Д.	М	2 мес.	2487	2012
139.	Еф-ов Д.В.	М	7 мес.	2193	2012
140.	За-рт А.В.	Ж	9 лет	1355	2012

141.	Ид-ва С.Р.	Ж	7 лет	1214	2012
142.	Иср-ва Н.Б.	Ж	17 лет	2501	2012
143.	Кал-ов Н.В.	М	5 лет	1708	2012
144.	Ки-ян Е.А.	Ж	5 лет	2196	2012
145.	Кол-н А.А.	М	13 лет	2467	2012
146.	Кон-ов Д.А.	М	4 года	77	2012
147.	Ма-ва А.А.	Ж	12 лет	1740	2012
148.	Ми-в А.В.	М	7 лет	2656	2012
149.	Му-в И.О.	М	6 лет	2749	2012
150.	П-ва С.В.	Ж	4 года	910	2012
151.	Пу-в Д.Д.	М	8 лет	2248	2012
152.	Сев-ва А.А.	Ж	4 года	2695	2012
153.	С-ва А.А.	Ж	2 года	20	2012
154.	Се-ва М.А.	Ж	1 год	2797	2012
155.	Сн-ва О.С.	Ж	1 год	168	2012
156.	Тр-н М.Д.	М	5 лет	2631	2012
157.	Фа-ва В.В.	Ж	12 лет	475	2012
158.	Фр-в А.М.	М	17 лет	1718	2012
159.	Че-ва Ю.М.	Ж	4 года	1890	2012
160.	Че-ва К.Д.	Ж	9 лет	2649	2012
161.	Ша-в Т.Э.О.	М	2 года	342	2012
162.	Ша-ва А.Д.	Ж	12 лет	2936	2012
163.	Ши-ов И.И.	М	4 мес.	299	2012
164.	Шу-на В.А.	Ж	2 года	1598	2012
165.	Ще-ва Е.А.	Ж	5 лет	968	2012
166.	Щу-а Е.А.	Ж	14 лет	808	2012
167.	Ал-ев К.М.	М	14 лет	2810	2013
168.	Аль-ва А.А.	Ж	13 лет	3238	2013
169.	Бр-ко Д.С.	М	11 лет	364	2013

170.	В-ев С.И.	М	9 лет	840	2013
171.	Гар-ва Э.Р.	Ж	8 лет	1905	2013
172.	Гм-я А.Б.	М	9 лет	2049	2013
173.	Го-ль Ю.В.	Ж	16 лет	948	2013
174.	Гу-ая С.С.	Ж	7 лет	3156	2013
175.	Гуп-ва П.С.	Ж	17 лет	1812	2013
176.	Дж-ев А.А.	М	8 лет	1464	2013
177.	Дик-в А.А.	М	14 лет	3228	2013
178.	До-ов Д.В.	М	5 лет	873	2013
179.	За-ва С.П.	ж	4 года	2423	2013
180.	Ив-ва Е.И.	Ж	12 лет	2538	2013
181.	Ив-ва М.А.	Ж	13 лет	852	2013
182.	Иzm-ов Н.А.	М	16 лет	1791	2013
183.	Ис-ва А.В.	Ж	9 лет	2957	2013
184.	Ка-н Ю.Д.	Ж	7 лет	3257	2013
185.	Ки-нэ А.Г.	М	1 год	1429	2013
186.	Кр-ва А.М.	Ж	10 лет	2673	2013
187.	Лит-ва Л.Н.	Ж	15 лет	2389	2013
188.	Ми-ва А.Д.	Ж	7 лет	2229	2013
189.	Му-на А.А.	Ж	6 лет	1447	2013
190.	Оз-ев Р.И.	М	2 года	2415	2013
191.	Ос-на А.М.	Ж	11 лет	2566	2013
192.	Пох-а Е.П.	Ж	1 год	1436	2013
193.	Пр-ва Д.Л.	Ж	3 мес.	2097	2013
194.	Се-ва Л.С.	Ж	16 лет	3033	2013
195.	Со-н Н.М.	М	7 лет	1983	2013
196.	Ст-к В.А.	Ж	7 лет	402	2013
197.	Сул-в А.Ф.	М	4 года	899	2013
198.	Та-в М.З.	М	6 лет	2602	2013

199.	Ты-к В.В.	Ж	4 года	2948	2013
200.	Ха-ев Ш.М.	М	10 лет	2719	2013
201.	Хр-в Д.О.	М	14 лет	1657	2013
202.	Ша-ва Ф.У.К.	Ж	7 лет	3031	2013
203.	Шк-р Д.И.	М	13 лет	2444	2013
204.	Шу-ва Т.А.	Ж	17 лет	653	2013
205.	Юс-ва Х.Ю.	Ж	6 лет	2178	2013
206.	Алек-ая М.М.	Ж	11 лет	2855	2014
207.	Ар-ва К.В.	Ж	5 лет	2159	2014
208.	Бе-ва А.М.	Ж	9 лет	1790	2014
209.	Би-ва С.А.	Ж	9 лет	2986	2014
210.	Бо-ев В.Н.	М	6 лет	3024	2014
211.	Во-ов А.А.	М	5 мес.	1852	2014
212.	Г-ик М.С.	М	9 лет	931	2014
213.	Дай-ва П.Д.	Ж	5 лет	844	2014
214.	Иб-ва С.Р.	Ж	10 лет	2581	2014
215.	Иг-ев В.К.	М	10 лет	3180	2014
216.	Ис-де Ф.	Ж	3 года	2628	2014
217.	К-ва А.С.	Ж	3 года	2483	2014
218.	К-ов М.А.	М	5 лет	3117	2014
219.	К-цов М.В.	М	1 год	87-12	2014
220.	Ли-ов М.В.	М	12 лет	3251	2014
221.	Ма-на А.С.	Ж	9 лет	1030	2014
222.	Мар-ч В.В.	Ж	1 год	1710	2014
223.	Мн-ян А.С.	М	14 лет	1401	2014
224.	Не-ва В.А.	Ж	12 лет	1008	2014
225.	Ом-ов М.П.	М	6 лет	2254	2014
226.	Ом-ко А.Н.	М	3 года	2701	2014
227.	Ос-в А.Н.	М	1 год	582	2014

228.	По-ев К.П.	М	13 лет	611	2014
229.	По-ко А.К.	М	6 лет	3159	2014
230.	По-ва А.А.	Ж	1 год	427	2014
231.	Ре-на В.В.	Ж	6 лет	2053	2014
232.	Ро-в А.Д.	М	6 мес.	989	2014
233.	Рос-в М.С.	М	13 лет	1694	2014
234.	Ры-в К.И.	М	6 лет	598	2014
235.	Са-в Н.Е.	М	16 лет	3034	2014
236.	Се-ва А.В.	Ж	3 года	1918	2014
237.	Се-ин Я.В.	М	5 лет	1861	2014
238.	Си-ева С.И.	Ж	4 года	1350	2014
239.	См-ва А.А.	Ж	9 лет	410	2014
240.	Ст-ва Е.И.	Ж	6 лет	1653	2014
241.	Те-ва А.И.	Ж	5 лет	1072	2014
242.	Фе-на Е.И.	Ж	7 лет	1028	2014
243.	Ша-ов Е.Д.	М	13 лет	2957	2014
244.	Ше-ин В.А.	М	13 лет	1694	2014
245.	Шу-на А.А.	Ж	7 лет	635	2014
246.	Але-ов Н.С.	М	11 лет	1350	2015
247.	Ам-зе А.С.	Ж	6 лет	19606	2015
248.	Ба-ов Б.А.	М	2 года	9780/C2015- 1281	2015
249.	Бар-ич С.В.	Ж	4 года	2926/432	2015
250.	Без-ва Д.В.	Ж	3 года	7099	2015
251.	Бе-ов М.Т.	М	8 лет	12572/1581	2015
252.	Бо-ов С.А.	М	10 лет	3028/450	2015
253.	Ве-ко А.С.	Ж	15 лет	12486/1569	2015
254.	Га-ев М.Г.	М	14 лет	12389	2015
255.	Га-ов Н.Ф.	М	11 лет	133	2015

256.	Гин-он Г.М.	М	9 лет	23119	2015
257.	Гу-на А.С.	Ж	16 лет	17860/2118	2015
258.	Дер-ов В.В.	М	1 год	15090	2015
259.	До-ва Д.А.	Ж	7 лет	4838	2015
260.	Дос-ов А.Е.	М	2 года	20865	2015
261.	Жу-ва Д.В.	Ж	13 лет	451	2015
262.	За-на В.Е.	Ж	9 лет	24782	2015
263.	За-в С.С.	М	13 лет	26738/3075	2015
264.	Ив-ов Я.В.	М	13 лет	6656/920	2015
265.	Ид-ов А.Т.	М	7 лет	5581/782	2015
266.	Ис-ов К.В.	М	10 лет	1443	2015
267.	Кац-а Р.В.	Ж	5 лет	18999	2015
268.	Ко-ов М.А.	М	2 года	15684	2015
269.	Ку-ва А.А.	Ж	4 года	6732/928	2015
270.	Ку-ов З.В.	М	1 год	16171	2015
271.	Ку-ый Д.С.	М	4 года	6650	2015
272.	Ла-ев Т.М.	М	11 лет	4112	2015
273.	Л-ев Е.А.	Ж	8 лет	9239	2015
274.	Ма-ха А.А.	Ж	16 лет	5207/727	2015
275.	Ме-н И.Ю.	М	11 лет	2246	2015
276.	Ми-я Б.Е.	М	12 лет	1130/8501	2015
277.	М-ин А.А.	М	11 лет	17358	2015
278.	Му-ян Е.Г.	М	3 года	1610	2015
279.	На-ва А.А.	Ж	2 года	13132	2015
280.	Ос-в А.И.	М	3 года	7753/C2015- 1054	2015
281.	Па-ва К.Ю.	Ж	4 года	20	2015
282.	По-н А.А.	М	3 года	18598	2015
283.	Са-ва Д.Н.	Ж	1 год	4152/587	2015

284.	С-ов Р.Р.	М	13 лет	829/5981	2015
285.	Се-ов А.А.	М	2 года	11127/C2015-1396	2015
286.	Си-ко А.С.	Ж	12 лет	13044/1629	2015
287.	См-в А.В.	М	8 мес.	7875	2015
288.	Со-в В.В.	М	11 лет	14825	2015
289.	Со-н К.А.	М	8 лет	3017/445	2015
290.	Та-ва А.А.	Ж	5 лет	10227/C2015-1326	2015
291.	Ти-а П.А.	Ж	6 лет	18670	2015
292.	Ту-ов Д.Р.	М	3 года	1217/9185	2015
293.	Фет-а Я.Р.	Ж	1 год	935	2015
294.	Хо-ва Е.В.	Ж	10 лет	1049	2015
295.	Эл-ва С.Т.	Ж	2 мес.	5284/732	2015
296.	Як-ев И.П.	М	5 лет	11654	2015
297.	Яр-ко А.В.	Ж	3 года	6638/C2015-913	2015
298.	Аб-ич Е.Р.	Ж	1 год	18450/1766	2016
299.	Аб-зли Р.	М	10 лет	22352	2016
300.	Ал-ин Н.А.	М	17 лет	16823	2016
301.	Ан-ев Н.С.	М	1 год	15106/1499	2016
302.	Ар-ов Д.А.	М	2 года	12469/1213	2016
303.	Ах-ов М.Ф.	М	16 лет	15441/1520	2016
304.	Ба-ляр Д.А.	Ж	16 лет	19187/1837	2016
305.	Ба-бан С.Н.	Ж	8 лет	28453	2016
306.	Ба-ва Т.А.	Ж	4 года	31244/3084	2016
307.	Бе-ва С.В.	Ж	4 года	27774/2733	2016
308.	Бо-ев А.Ш.	М	5 лет	22938/2196	2016
309.	Бо-ов А.Н.	М	5 лет	21662/C2016-	2016

				2037	
310.	Ва-ев Р.Р.	М	10 лет	21125	2016
311.	Ва-ев С.С.	М	1 год	28518/2811	2016
312.	В-на Д.А.	Ж	16 лет	26607	2016
313.	Ва-на М.М.	Ж	16 лет	31147	2016
314.	Ви-ва Е.А.	Ж	16 лет	31061	2016
315.	Во-ва А.А.	Ж	2 года	29828	2016
316.	Во-ин Р.А.	М	6 лет	22361/2125	2016
317.	Гав-ва А.П.	Ж	11 лет	6624	2016
318.	Га-на В.С.	Ж	12 лет	16779	2016
319.	Гл-на С.С.	Ж	16 лет	26389	2016
320.	Гор-ва В.А.	Ж	3 года	27801	2016
321.	Гр-ян Г.Д.	М	12 лет	27228/2668	2016
322.	Гр-ов Е.И.	М	4 года	17566	2016
323.	Ел-ев М.А.	М	9 лет	19596	2016
324.	Е-ин А.Т.	М	7 лет	28467	2016
325.	За-ин И.О.	Ж	17 лет	9780	2016
326.	За-ва Г.Д.	Ж	8 лет	7912	2016
327.	Ив-ко Д.Ю.	Ж	2 года	9789/971	2016
328.	Иг-ин А.С.	М	8 лет	31335	2016
329.	Ис-ева К.М.	Ж	6 лет	22391	2016
330.	Ка-ва В.В.	Ж	15 лет	11281	2016
331.	Кис-в К.В.	М	12 лет	19585	2016
332.	Кок-н И.В.	М	15 лет	20553	2016
333.	Ко-ев И.Ю.	М	13 лет	26061	2016
334.	Коп-ва Н.С.	Ж	13 лет	25332	2016
335.	Кор-ко А.В.	М	3 года	709/7080	2016
336.	Кр-ъ А.П.	Ж	4 года	39242	2016
337.	Ку-ов С.С.	М	1 год	25018	2016

338.	Л-ш М.Д.	М	7 лет	26378	2016
339.	Ма-ва Ф.З.	Ж	9 лет	42618	2016
340.	Ма-ов А.Ш.О.	М	15 лет	2093/195	2016
341.	Ма-в М.Е.	М	2 мес.	305	2016
342.	Ме-в А.Е.	М	7 лет	23212	2016
343.	Му-ий М.А.	М	12 лет	27300	2016
344.	М-ец Д.Д.	Ж	11 мес	21136	2016
345.	На-ва Е.В.	Ж	2 года	8667	2016
346.	Не-ва Е.А.	Ж	16 лет	248/13	2016
347.	Ог-ян Н.Д.	М	9 лет	24364	2016
348.	Ом-В Ш.К.	М	10 лет	15166	2016
349.	Пе-н И.К.	М	3 года	3725/374	2016
350.	По-ва Д.В.	М	14 лет	28112	2016
351.	По-в Ф.И.	М	8 лет	29249/2879	2016
352.	Пр-ев О.А.	М	3 года	39052	2016
353.	Ра-в А.Р.	М	2 года	18097/1731	2016
354.	Ра-ва Н.И.	Ж	1 год	2601/265	2016
355.	Ро-в Д.А.	М	11 лет	7461	2016
356.	Ру-я П.Н.	Ж	6 лет	13562	2016
357.	Са-в В.Ю.	М	10 лет	16111/1566	2016
358.	Си-в А.А.	М	3 года	31040	2016
359.	Сл-в М.С.	М	9 лет	25368	2016
360.	См-а С.К.	Ж	6 лет	16370	2016
361.	Со-ва А.Д.	Ж	2 года	19454	2016
362.	Тор-а А.И.	Ж	1 год	27563/2713	2016
363.	Тр-в Д.В.	М	5 лет	4349/135	2016
364.	Фе-в Г.П.	М	8 мес.	28513/2805	2016
365.	Як-ко Л.М.	М	5 лет	20206/1935	2016
366.	Яр-ва Ф.М.	Ж	3 года	23765	2016

367.	Яр-к П.К.	Ж	13 лет	1322	2016
368.	Ад-ва Х.Э.	Ж	10 лет	29548	2017
369.	Ал-ва Х.А.	Ж	13 лет	2077/C2017-205	2017
370.	Ант-ва М.В.	Ж	9 лет	17205	2017
371.	Аф-ев Н.А.	М	7 лет	17498	2017
372.	Бо-ов А.В.	М	1 год	20603	2017
373.	Ва-ий В.Е.	М	5 лет	11056	2017
374.	Вор-ев Д.А.	М	9 лет	7203	2017
375.	Вш-ва А.С.	Ж	5 лет	8265/818	2017
376.	Га-ва В.Н.	Ж	3 года	12206	2017
377.	Га-ев М.И.	М	5 лет	1790	2017
378.	Га-га А.А.	Ж	5 лет	15489	2017
379.	Г-ль А.С.	Ж	15 лет	2479	2017
380.	Гу-ва Ю.С.	Ж	5 лет	15960	2017
381.	Да-ва М.А.	Ж	2 года	27541	2017
382.	Дв-ов А.А.	М	1 год	16976	2017
383.	Дж-о А.Р.	Ж	14 лет	10814	2017
384.	За-ков И.А.	М	7 лет	4948	2017
385.	За-ва Е.А.	Ж	6 лет	12208	2017
386.	Ива-ва Д.Ш.	Ж	6 лет	29841	2017
387.	Исм-ов К.М.	М	15 лет	20055	2017
388.	Каб-ва А.В.	Ж	3 года	6108/598	2017
389.	Ка-уб М.М.	М	5 мес.	15836	2017
390.	К-ва З.	Ж	9 лет	4470	2017
391.	Ка-ев А.Д.	М	8 лет	1379	2017
392.	Кл-ов К.К.	М	3 года	13646	2017
393.	Кл-н С.С.	М	7 лет	21834	2017
394.	Кол-ва П.А.	Ж	4 года	20706	2017

395.	К-ин Г.В.	М	1 год	20118	2017
396.	Ком-ов В.И.	М	7 лет	30630	2017
397.	Кор-ин Н.А.	М	16 лет	6134	2017
398.	Ку-ов А.В.	М	17 лет	30333	2017
399.	Ку-ко Э.И.	Ж	5 лет	25745	2017
400.	М-ов И.А.	М	10 мес.	6953/C2017- 681	2017
401.	Ма-тов М.А.	М	7 лет	11991/1194	2017
402.	М-ва С.Р.	Ж	6 лет	15304	2017
403.	Мо-ко А.Н.	М	1 год	24865	2017
404.	Му-ва О.Д.	Ж	13 лет	26345	2017
405.	Не-ко Д.С.	Ж	12 лет	13551	2017
406.	Ни-н А.П.	Ж	12 лет	18817	2017
407.	Ов-ко А.А.	Ж	13 лет	30050	2017
408.	Ог-ва Е.В.	Ж	2 года	21500	2017
409.	Па-ва Е.В.	Ж	11 лет	18249	2017
410.	Па-ва А.И.	Ж	5 лет	11823	2017
411.	Па-н П.М.	М	6 лет	19618	2017
412.	Пе-в С.И.	М	11 лет	29953	2017
413.	По-ва Е.А.	Ж	1 год	13878	2017
414.	По-на Д.М.	Ж	4 мес	8071	2017
415.	По-як М.А.	М	1 год	12987	2017
416.	Пр-ов А.С.	М	4 года	16120	2017
417.	Ра-ва Н.Р.	Ж	1 год	10910	2017
418.	Ро-к М.А.	Ж	8 лет	5860/579	2017
419.	Ро-кин В.И.	М	5 лет	26356	2017
420.	Ру-ян Э.А.	М	1 год	15855	2017
421.	Са-н Ю.И.	М	1 год	20872	2017
422.	Са-ва С.С.	Ж	9 лет	24193	2017

423.	Сам-в Д.Д.	М	10 лет	21758	2017
424.	Са-в А.К.	М	6 мес.		2017
425.	Се-ва Е.Е.	Ж	8 лет	14664	2017
426.	Си-ко Е.И.	М	7 мес.	20604	2017
427.	Сл-ва К.С.	Ж	9 мес.	11436	2017
428.	Со-ва А.А.	Ж	14 лет	17727	2017
429.	Сп-ва С.С.	Ж	8 лет	21730	2017
430.	Те-в Д.И.	М	6 лет	22631	2017
431.	Ут-ва Н.В.	Ж	15 лет	23807	2017
432.	Фр-в Е.И.	М	4 года	5085	2017
433.	Че-ко Д.Д.	М	10 лет	8445	2017
434.	Че-ев А.К.	М	6 лет		2017
435.	Шу-ов Д.А.	М	6 лет	7924	2017
436.	Ян-ва В.Э.	Ж	16 лет	14250	2017
437.	Ба-ян К.В.	Ж	13 лет	14053	2018
438.	Бад-на А.Е.	Ж	6 лет	13894	2018
439.	Ба-ва Е.Ю.	Ж	13 лет	20366	2018
440.	Ба-ов Р.Р.	М	10 лет	11519	2018
441.	Б-ба Д.С.	М	5 лет	16010	2018
442.	Бо-ов М.М.	М	5 мес.	13286	2018
443.	В-ев Г.Д.	М	1 год	14246	2018
444.	Во-ва А.К.	Ж	3 года	6320	2018
445.	Га-ов Ш.Г.	М	16 лет	5718	2018
446.	За-ян Н.С.	М	4 года	14997	2018
447.	Ка-ва Е.А.	Ж	2 года	9652	2018
448.	Ки-ва С.Д.	Ж	5 лет	15569	2018
449.	М-ов Т.П.	М	4 года	14962	2018
450.	М-ва Д.П.	Ж	10 лет	4746	2018
451.	Ми-в Г.А.	М	9 лет	20406	2018

452.	Но-ва А.С.	Ж	11 лет	12564	2018
453.	Ов-ов Д.Ю.	М	3 года	8004	2018
454.	О-г К.В.	Ж	3 года	13782	2018
455.	Пе-в М.Д.	М	2 мес.	160	2018
456.	Ру-к Я.А.	М	4 года	18518	2018
457.	Ря-н М.Д.	М	12 лет	13924	2018
458.	Са-ва В.В.	Ж	13 лет	11317	2018
459.	Се-ев В.В.	М	15 лет	10883	2018
460.	Се-в М.С.	М	1 год	17755	2018
461.	См-в Н.В.	М	3 года	20437	2018
462.	См-ва О.А.	Ж	11 мес.	18850	2018
463.	Со-ва С.В.	Ж	14 лет	3133	2018
464.	Со-ва М.В.	Ж	5 лет	8955	2018
465.	Ст-ая К.П.	Ж	2 года	548	2018
466.	Су-н А.А.	М	15 лет	16333	2018
467.	Фе-в А.А.	М	2 года	11392	2018
468.	Фо-н О.А.	М	3 года	20384	2018
469.	Ша-ин Г.Ю.	М	15 лет	14725	2018
470.	Ше-на Д.С.	Ж	5 лет	10697	2018