

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФЕДОРОВ
ЕВГЕНИЙ ВАДИМОВИЧ

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ПРИ РЕЦИДИВЕ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО
МОЗГА У ДЕТЕЙ С УЧЁТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ КИНЕТИКИ ОПУХОЛЕВОГО
РОСТА

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ким Александр Вонгиевич

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Общие представления об эпидемиологии, классификации, молекулярно- генетических особенностях, диагностике и лечении глиальных опухолей головного мозга у детей.....	11
1.2 Проблема определения размеров опухолей головного мозга в контексте оценки их ответа на лечение	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Общая характеристика выборки	28
2.2 Клинико-неврологический статус	31
2.3 Аппаратные методы исследования	32
2.3.1 Магнитно-резонансная томография	32
2.3.2 Методы волюмометрического расчета опухоли.....	33
2.3.3 Определение скорости роста опухоли и графическая оценка изменений объема опухоли во времени – кинетическая кривая.....	36
2.4 Лабораторные исследования	37
2.4.1 Методы определения гистобиологической природы опухоли.....	38
2.4.2 Метод культивирования 3D-системы опухолевых клеток (сфероид) in vitro	39
2.5 Статистический анализ.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
3.1 Результаты исследования волюмометрических показателей глиом головного мозга у детей по данным 3D-моделирования до и после хирургического лечения	41
3.2 Результаты исследования скорости роста глиом головного мозга у детей.....	55
3.3 Варианты кинетических кривых роста глиом и факторы, влияющие на них ...	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94

ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новообразования центральной нервной системы (ЦНС) по сей день остаются лидерами среди солидных опухолей в структуре нозологий онкологического профиля и являются ведущей причиной высокой смертности от онкологических заболеваний в детском возрасте (Pollack I.F., 2019; Ostrom Q.T., 2022; Messiaen J., 2023; Yilmaz Y., 2026).

Среди широкого гистологического спектра новообразований, глиомы являются наиболее распространенной группой опухолей головного мозга у детей и составляют до 70% всех педиатрических новообразований центральной нервной системы, представляя собой гетерогенную группу заболеваний, варьирующих от высокозлокачественных до гистологически доброкачественных опухолей (Das K.K. 2017; Messiaen J., 2023; Renzi S., 2025). Глиальные опухоли у пациентов детского возраста нередко имеют переменную динамику клинической картины заболевания, в том числе обусловленную характером их роста. В литературе неоднократно сообщалось, что некоторые глиомы могут длительное время оставаться в дремлющем состоянии, другие растут медленно или наоборот интенсивно, а в редких случаях отмечается спонтанная инволюция объемного образования (Freeman B.R., 2006; Yvone G.M., 2024; Bhatia A., 2024).

Радикальная резекция доброкачественной церебральной глиальной опухоли у ребенка приводит к стабильной ремиссии заболевания. Однако если тотальное хирургическое удаление узла невозможно, например, из-за особенностей его локализации, необходимо контролировать в динамике размеры остаточной патологической ткани и определять дальнейшую тактику ведения больного исходя из тенденции прогрессирования опухоли, принимая во внимание возрастные особенности пациента. Контроль над динамикой бластоматозного процесса у ребенка со злокачественным вариантом глиомы имеющей высокий риск рецидива, даже в случае тотальной резекции, должен быть систематический и максимально точным.

Изучения характера изменения размеров опухоли во времени возможно путем построения кинетических кривых. Данный метод используется с целью описания изменений при динамическом наблюдении за биологическими системами (Устинова Л.А., 1992). Проводится графическое отображение изменения во времени любой измеряемой величины наблюдаемой системы. В случае с опухолями проводится построение кривой роста опухоли по данным нейровизуализации. Исследования проводились преимущественно при наблюдении за изменениями церебральных новообразований на фоне проводимого лечения у пациентов взрослой возрастной группы. Наиболее распространенной моделью, в результате исследования, являлась кривая Гомпертца, которая характеризуется периодом ускоренного роста опухоли с последующим периодом замедления процесса, что связано с увеличением времени деления клеток из-за недостатка питательных веществ, далее возможна стабилизация процесса (Mandonnet E., 2010; Nakasu S., 2010; Leclerc A., 2024; Liu D.D., 2025).

Детальное исследование особенностей кинетики глиом при рецидиве или продолженном росте у пациентов детского возраста позволит внести коррективы в существующий лечебно-диагностический комплекс и усовершенствовать тактику ведения больных данной категории.

Степень разработанности темы

Эффективное прогнозирование рецидива или продолженного роста церебральных глиом в настоящее время является одной из основных областей активного научного поиска. Помимо выявления предикторов рецидива опухоли необходимо определение возможных временных рамок его возникновения. Одним из возможных путей решения данной проблемы, является исследование кинетических характеристик роста глиальных новообразований, с последующим уточнением тактики лечения пациента с учетом полученных данных (Mandonnet, E., 2010; Jorge A., 2018; Masurel L., 2021; Bhatia A., 2024).

В литературе в основном опубликованы результаты исследования кинетики

роста глиальных новообразований у взрослых пациентов, с недостаточным описанием факторов влияющих на вариабельность поведения бластоматозного процесса в динамике (Mandonnet E., 2010; Pallud J., 2012; Fecker A.L., 2025).

Также необходимо изучение и решение проблемы неполной резекции новообразования головного мозга у детей, в первую очередь влияния остаточного объема опухоли на исход заболевания. Кроме того, малоизученным на клиническом материале остается вопрос вариабельности скорости роста церебральных новообразований, взаимосвязи этого фактора с общей выживаемостью и прогнозом (Masurel L., 2021; Mesfin 2024; Bent M.J., 2025; Fecker A.L., 2025).

Цель исследования

Улучшить результаты диагностики и хирургического лечения пациентов детского возраста с рецидивом глиом головного мозга в зависимости от особенностей кинетики опухолевого роста.

Задачи исследования

1. Рассчитать скорость роста доброкачественных и злокачественных глиальных опухолей по результатам 3D-моделирования в зависимости от клинического течения заболевания;
2. Изучить варианты кинетики продолженного роста глиальных опухолей у детей с учетом клинического течения заболевания, антропометрических особенностей пациента и локализации опухолевого процесса;
3. Уточнить прогностические факторы рецидивов глиальных опухолей у детей с учетом их скорости роста, вариантов кинетики, объемов и сроков хирургического лечения;
4. Разработать алгоритм диагностических мероприятий и тактики хирургического лечения церебральных глиом у детей с учетом их объема, скорости роста и варианта кинетики.

Научная новизна

Впервые на достаточном клиническом материале с использованием метода 3D–моделирования изучены волюмометрические характеристики церебральных глиальных новообразований у детей до и после хирургического лечения, и сформирована оригинальная шкала оценки риска продолженного роста доброкачественных глиальных новообразований головного мозга у детей при неполной их резекции в зависимости от величины остаточного объема опухоли ($p = 0,009$).

Выявлены факторы, такие как локализация опухоли относительно намета мозжечка, степень анаплазии, гистологический подтип новообразования, достоверно влияющие на кинетику и скорость роста опухоли. Описана оригинальная математическая модель определения возможной общей выживаемости в зависимости от скорости роста новообразований глиального ряда ($p = 0,0158$).

Изучены варианты кинетики роста глиом головного мозга у пациентов детского возраста – рост по типу экспоненты, кривой Гомперца, S-образный, линейный. Выявлены варианты кинетических кривых, имеющих связь с исходом основного заболевания ($p = 0,005$).

Проведен сравнительный анализ скорости и кинетики роста внутримозговых злокачественных глиальных опухолей и сфероидов, выращенных в искусственной среде ($p = 0,025$).

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования была разработана и внедрена в практику оригинальная шкала оценки рисков рецидива доброкачественных глиом в зависимости от остаточного объема опухоли, использование которой позволяет корректировать тактику ведения пациента в послеоперационном периоде ($p = 0,009$).

Описана и внедрена в практику оригинальная математическая модель, позволяющая определить возможную продолжительность общей выживаемости

пациентов детского возраста с церебральными глиомами в зависимости от скорости роста новообразований ($p = 0,0158$).

Уточнен прогноз течения основного заболевания и выживаемость пациентов детского возраста с глиомами головного мозга с учетом варианта кинетики роста опухоли ($p = 0,005$). Скорректированы тактика и сроки динамического контроля состояния пациента в зависимости от варианта кинетики и скорости роста опухоли.

Методология и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач проведено архивное лонгитюдное исследование, состоящее из описательной и аналитической части. В исследовании проводился анализ данных результатов обследования и лечения 67 пациентов отделения нейрохирургии для детей РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России за период с 2010 г. по 2020 г. Работа проводилась поэтапно. На первом этапе проводился сбор данных из архивных историй болезней о результатах обследования и лечения пациентов в возрасте до 18 лет с церебральными опухолями глиального происхождения. На втором этапе проводилась оценка волюмометрических показателей опухоли путем построения виртуальной 3D-модели, а также определение скорости и варианта кинетики роста. На третьем этапе проводился статистический анализ полученных данных. На четвертом этапе на основе полученных результатов произведена разработка шкалы и математической модели, а также алгоритм тактики ведения изучаемой категории больных.

Положения, выносимые на защиту

1. Увеличение скорости роста глиальных опухолей головного мозга является неблагоприятным прогностическим фактором, влияющим на показатель общей выживаемости;
2. Экспоненциальный вариант кинетики роста глиальных

новообразований, независимо от степени анаплазии, является прогностически неблагоприятным фактором для пациентов детского возраста при супратенториальной локализации опухоли и связан с низкой продолжительностью общей выживаемости;

3. Критический объем доброкачественной глиомы у оперированных пациентов детского возраста, при котором ожидается стабилизация опухолевого процесса, составляет меньше 3 куб.см. ($p = 0,009$).

Степень достоверности и апробация результатов работы

Основные положения диссертационного исследования доложены на Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием "Алмазовские чтения" (Санкт-Петербург, 2017), V Всероссийском съезде по детской нейрохирургии (Москва, 2021), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием "Поленовские чтения" (Санкт-Петербург, 2021, 2022), заседании Санкт-Петербургской Ассоциации нейрохирургов (Санкт-Петербург, 2023).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургических отделений Лечебно-диагностического центра Международного Института Биологических систем им. С. Березина, СПб ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Федеральный центр нейрохирургии г. Новосибирск.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан дизайн исследования с определением его цели и постановкой задач, изучены данные литературы, осуществлен сбор и анализ материала, сформулированы выводы. Вклад соискателя в статистическую обработку материала - 100%, в обобщение и анализ результатов - 100%.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 печатных работ, из них 7 статей опубликовано в журналах, рекомендуемых перечнем ВАК РФ для диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста и включает введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы и приложение. Текст иллюстрирован 6 таблицами и 70 рисунками. Список литературы содержит 158 источников, из них 24 отечественных и 134 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие представления об эпидемиологии, классификации, молекулярно-генетических особенностях, диагностике и лечении глиальных опухолей головного мозга у детей

Наиболее часто встречающейся нозологией онкологического профиля у пациентов в возрасте до 14 лет являются новообразования центральной нервной системы (ЦНС), с уровнем заболеваемости 5,54 на 100,000. Злокачественные варианты опухолей ЦНС у детей составляют примерно 2/3 случаев [22, 23, 38, 161]. При этом остается не решенной проблема эффективности результатов комплексного лечения пациентов нейроонкологического профиля детской возрастной категории. Об этом свидетельствует показатель смертности от новообразований ЦНС у детей 0-14 лет, он составляет около 0,71 на 100 000 населения, данная группа опухолей занимает четвертое место среди самых частых причин смерти в указанной возрастной категории больных [38, 100, 118, 161].

В настоящее время, несмотря на проводимые в последнее десятилетие фундаментальные международные исследования, мало что известно о патогенезе большинства опухолей головного мозга у детей [48, 76]. В литературе широко описаны генетические синдромы, которые могут являться предрасполагающими факторами к возникновению опухолей головного мозга. К ним относятся нейрофиброматоз типа 1 (НФ-1), туберозный склероз, синдром Ли-Фраумени и другие менее распространенные наследственные патологические состояния, такие как синдром Горлина или синдром Тюрко [26, 59, 160]. Недавние исследования показывают, что более 8% случаев онкологических заболеваний у детей и подростков возникают на фоне синдромов, возникающих вследствие аберраций в генах зародышевой линии. Помимо наследственных синдромов, единственным общепризнанным фактором, который неизменно повышает риск развития опухолей головного мозга, является радиационное воздействие [83, 125].

Клинические проявления заболевания зависят отряда факторов, включающих возраст ребенка, локализацию опухоли и ее гистобиологическую природу [4, 10, 19, 20, 35, 150]. Супратенториальные опухоли чаще встречаются у младенцев и детей в возрасте до 3 лет, а также у детей старше 10 лет, тогда как в возрасте от 4 до 10 лет чаще встречаются инфратенториальные новообразования [29, 69, 100, 117]. У детей младшего возраста чаще встречаются опухоли эмбрионального происхождения, такие как медуллобластома или атипичная тератоидная/рабдоидная опухоль (АТРО), тогда как у детей старшего возраста чаще встречаются опухоли глиального ряда [29, 19, 100, 105, 144].

Среди широкого гистологического спектра новообразований, глиальная патоморфологическая группа является наиболее распространенной у детей, составляя 70% от всех педиатрических опухолей ЦНС. Глиомы являются широкой гетерогенной группой новообразований нервной системы и представлены как высокозлокачественными так и доброкачественными вариантами [72, 136, 140]. Опухоли глиального ряда происходят в основном из астроцитов – тип нейроглиальной клетки звездчатой формы с многочисленными отростками [41, 55, 157]. Не астроцитарные типы глиальных опухолей также встречаются у детей, хотя и относительно редко, среди них такие гистологические варианты как олигодендроглиома, ганглиоглиома, эпендимома [26, 39, 40, 158].

Современные позиции относительно подтипов глиом уже не первый год переживают парадигмальный сдвиг, в первую это связано с активной разработкой и внедрением в диагностику большого количества современных методов лабораторного исследования гистологических образцов, таких как электронная микроскопия, иммуногистохимия, ДНК-, РНК – секвенирование, ДНК - гибридизация *in situ*, профилирование экспрессии РНК [52, 111, 124, 154]. Применение данных методов последовательно вносило значимые изменения в классификации опухолей ЦНС последних 5 лет [31, 71, 106, 163].

Одним из самых ярких тому примеров является опубликованное в 2021 году пятое издание классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Глиальный вариант опухолей теперь условно

разделен на детские и взрослые. По данным ряда исследователей в последние годы публиковались многочисленные свидетельства, указывающие на существенные различия этиопатогенетических основ «взрослых» и «детских» церебральных новообразований [19, 62, 71, 80, 116, 159]. Фундаментальным подспорьем для этого явилось современное представление об особенностях молекулярно-генетического профиля новообразований [19, 58, 71, 116]. В последние годы был достигнут беспрецедентный прогресс в понимании молекулярно-биологических изменений, лежащих в основе детских глиом. В результате крупномасштабных международных исследований удалось каталогизировать геномные и эпигеномные изменения в глиомах в зависимости от возраста пациента, степени анаплазии и гистологии опухоли. Эти исследования выявили биологические подгруппы, характеризующиеся различными молекулярными, патоморфологическими и клиническими особенностями, что в дальнейшем повлияет на тактику лечения пациентов с нейроонкологической патологией [58, 71, 80, 116, 159, 148].

Учитывая данный контекст, несмотря на динамически меняющийся подход к классификации опухолей ЦНС, а, следовательно, к формированию диагноза, согласно международным источникам имеется наиболее широкое и устоявшееся среди врачебного сообщества разделение глиом на две крупные группы – низкоквалифицированные и высококвалифицированные глиомы [32, 44, 71, 77, 111, 159]. Глиомы детского возраста чаще представлены доброкачественными, медленно растущими опухолями – низкоквалифицированными глиомами (LGG), классифицируемые по ВОЗ как grade 1 или 2 [29, 69, 100, 115, 117]. Это гетерогенная совокупность образований, на долю которой приходится от 25% до 30% всех первичных опухолей головного мозга у детей [100, 117]. Наиболее часто встречающимся гистотипом из группы LGG является пилоцитарная астроцитома (ПА), которая составляет более 15% опухолей у пациентов в возрасте от 0 до 18 лет [29, 69, 93, 133, 159]. Такие варианты LGG как ганглиоглиома, дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и диффузная глиома также характерны для детского возраста. Некоторые дополнительные подтипы настолько

редки, что их только сейчас начинают описывать [44, 93, 109].

В отличие от доброкачественных глиом взрослых у пациентов детского возраста случаи малигнизации данной группы опухолей встречаются реже, что является следствием молекулярно-генетических различий. Например, возникающие в результате злокачественной прогрессии глиомы взрослых, часто содержат мутации генов IDH1 или IDH2, тогда как данные мутации редки в детских LGG. Точно так же в злокачественных глиомах взрослых часто обнаруживают мутации в TP53, что гораздо реже наблюдается при глиомах низкой степени злокачественности у детей [44, 52, 93, 109, 139].

Практически в каждом случае ПА содержат повреждения MAPK – сигнального пути чаще всего KIAA1549:BRAF fusion. Различные дополнительные изменения MAPK – сигнального пути были идентифицированы в других гистологических вариантах LGG [52]. Исследования последних лет показывают, что данная мутация лежит в основе многих глиальных/глионейронных образований низкой степени злокачественности, при этом определяется детерминация относительно доброкачественного поведения LGG связанного именно с мутацией гена MAPK [52]. Кроме того, в отличие от большинства глиом взрослых, заметная доля LGG у детей, как отмечалось выше, может быть связана с наследственным компонентом [105, 69, 96].

LGG как правило имеют индолентное течение. Симптомы часто незаметны и медленно прогрессируют в течение месяцев и даже лет. Эти опухоли нередко являются «случайной находкой» при нейровизуализации. У детей раннего возраста заболевание обычно дебютирует с общемозговых симптомов, а также судорогами [10, 14, 1, 21]. Клиническая манифестация заболевания в виде признаков внутричерепной гипертензии у детей старших возрастных групп происходит, когда объемное образование перекрывает ликвороповодящие пути с формированием гидроцефалии окклюзионного характера, также причиной появления признаков повышенного внутричерепного давления может быть кровоизлияние в опухоль. Очаговые неврологические симптомы чаще проявляются выпадением функций ЦНС [10, 1, 21].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора нейровизуализации при диагностике LGG [153, 54]. Нейровизуализационные характеристики доброкачественных глиом крайне вариабельны и зависят от гистологического типа опухоли. Пилоцитарные астроцитомы имеют характерные МР-признаки: кистозный компонент с четко очерченными границами и контраст-позитивным пристеночным узлом, хотя встречаются и полностью солидные варианты [19, 20, 54]. Диффузные астроцитомы низкой степени злокачественности изо- или гипоинтенсивны на T1-последовательности, гиперинтенсивны на T2, и подавлены на FLAIR-изображениях, усиление контраста, как правило, отсутствует. Плеоморфные ксантоастроцитомы обычно лоцируются вблизи конвекситальных корковых структур, часто с кистозным компонентом и контраст усиленным пристеночным узлом. Субэпендимальные гигантоклеточные астроцитомы часто сочетаются с обструктивной гидроцефалией и представляют собой дискретные очаги, однородно накапливающие контрастный препарат, расположенные вблизи отверстия Монро. Ганглиоглиомы по нейровизуализационной картине могут напоминать другие астроцитарные опухоли, но отличаются контрастным усилением, как на КТ, так и на МРТ и, часто имеют включения кальцинатов [22].

Основой современного лечения LGG является хирургическое иссечение опухоли. При тотальной резекции доброкачественной глиомы дополнительные методы специфической терапии не показаны [10, 16, 21]. Однако в случаях неполного удаления опухоли, вероятность прогрессирования значительна, в связи с чем следующим этапом проводят адьювантную терапию [109, 90, 45, 82].

Сроки оперативного вмешательства обычно определяются с учетом нейровизуализационных особенностей опухоли и клинического состояния ребенка. В случае небольшого по объему образования без масс-эффекта возможно прибегнуть к тактике «wait and see». Опухоли, вызывающие гидроцефалию, требуют выполнения предварительно ликвородренирующих или ликворощунтирующих операций. В случаях наличия клинических проявления масс-эффекта показано проведение хирургической резекции объемного

образования в срочном порядке [10, 16, 21].

Основная цель оперативного лечения новообразований головного мозга - максимальное удаление патологической ткани с минимально возможным нарушением неврологических функций [10, 21]. В большинстве случаев тотальная резекция производится при благоприятных локализациях LGG, таких как полушарие большого мозга, полушарие мозжечка, в случаях фокальных и дорсальных экзофитных LGG ствола, а также цервикомедуллярных образований [16, 21, 124]. Многочисленными исследованиями доказано, что объем резекции LGG является важным предиктором клинического исхода: 5- и 10-летняя выживаемость колеблется от 75 до 100% при объеме резекции >95% , в то время как после субтотального удаления данный показатель составляет 67–81% [10, 16, 21, 45, 82]. При этом неоднократно отмечалось, что исходы после резекции опухолевого узла LGG в случаях с взрослыми пациентами значительно хуже, и это несоответствие, вероятно, отражает фундаментальные различия в молекулярно-биологической природе глиом двух возрастных групп [109, 45, 124]. В то время как доброкачественные глиомы у взрослых склонны к злокачественному перерождению, для детских LGG такой вариант поведения не характерен, следовательно, адьювантная терапия после хирургического этапа обычно не применяется, а любую остаточную опухоль рекомендуется отслеживать с помощью серийной нейровизуализации. В случае прогрессирования опухолевого роста методом выбора является повторная резекция с последующей адьювантной терапией, если тотальная резекция при повторной хирургии не достигается [10, 16, 21, 45]. В случаях, когда хирургическое лечение невозможно, комплексное лечение нерезектабельных опухолей основывается на использовании таргетной терапии, традиционной химио- и лучевой терапии [90, 45, 82].

Как показывают литературные источники глиомы высокой степени злокачественности (HGG) являются наиболее распространенной группой опухолей ЦНС у взрослых, при этом в детской популяции они составляют лишь 8–12% [120, 147, 90, 46, 59]. Исторически считалось, что педиатрический вариант HGG похож на HGG взрослых, поскольку имеются гистологические сходства,

однако данные молекулярно-генетических исследований доказывают их биологические различия. Как указывалось, ранее, у взрослых HGG часто возникают из LGG при злокачественной трансформации, которая встречается до 80%, это явление чрезвычайно редко наблюдается у детей и составляет не более 6-7% [83, 91]. Однако, как и у взрослых, HGG детей характеризуются агрессивным клиническим течением и являются причиной высокой частоты инвалидизации и смертности пациентов до 18 лет с опухолями головного мозга [125, 45, 116].

Злокачественные глиомы обычно возникают из астроцитов, а также олигодендроцитов и эпендимальных клеток нейроглии [29, 115, 134]. Данная подгруппа глиом классифицируется Всемирной организацией здравоохранения как опухоли 3 или 4 степени аноплазии, что отражает их бластоматозный потенциал с характерными признаками, такими как ядерная атипия с высокой пролиферативной активностью клеток, наличие микрососудистой пролиферации и участков некроза [137, 59].

Описаны наиболее типичные варианты локализации HGG у детей. В 35–50% злокачественные глиальные опухоли локализуются в полушариях головного мозга, реже они встречаются в таламусе, гипоталамусе, третьем желудочке и базальных ганглиях. Злокачественные глиомы с первичной локализацией в спинном мозге у детей встречаются редко и составляют не более 3% [147, 62, 42]. Для детей младшего возраста характерной особенностью является локализация HGG инфратенториально [4, 14, 1, 19]. Самая высокая частота супратенториально расположенных HGG наблюдается среди детей в возрасте 15-18 лет, со средним показателем 9 лет. Стоит отметить, что HGG можно наблюдать в любой возрастной группе, начиная с внутриутробного периода развития и раннего младенчества до юношеского возраста, что предполагает наличие множества факторов, способствующих их этиологии [140, 83].

Группа глиом высокой степени злокачественности включает в себя гетерогенные варианты неоплазий с различной гистологией. Наиболее распространенными среди HGG являются: анапластическая астроцитома (grade 3) и глиобластома (grade 4) [137, 59]. Оба патоморфологических варианта являются

злокачественными астроцитарными новообразованиями с характерным инфильтративным ростом [137]. Гистологические характеристики данных вариантов неоплазий подробно описаны в литературе. Известно, что для морфологии анапластической астроцитомы характерны очаги повышенной плотности клеток, ядерная атипия и митотическая активность. Патоморфология глиобластомы включает дополнительную микроваскулярную пролиферацию и/или некротические зоны [137, 59]. Анализ выживаемости в зависимости от молекулярно-генетических особенностей HGG у взрослых показал, что большинство астроцитом III степени IDH-дикого типа имеют неблагоприятный прогноз, который имитирует прогноз глиобластомы, и прогностическая/биологическая значимость гистологического различия между степенью III и степенью IV в случаях детских HGG также нивелируется.

На основе молекулярно-генетического анализа и характерных клинико-нейровизуализационных признаков в последние годы была выделена еще одна форма HGG – диффузная срединная глиома, H3 k27m-мутант. Диффузная срединная глиома (DIPG) демонстрирует неизменно агрессивное поведение даже при гистологическом варианте более низкой степени злокачественности по критериям ВОЗ ранних редакций. Эта особенность поведения DIPG отражена в критериях ВОЗ с 2016 г., в соответствии с которыми диффузные срединные глиомы с мутациями гистона K27M – характерная для большинства DIPG, классифицируются как 4 степень злокачественности, независимо от гистологического варианта [137, 59].

Клиническая картина у детей с HGG, как правило, сходна с симптомами доброкачественных опухолей, однако отмечается более острое начало и быстро прогрессирующее течение заболевания, с высоким риском декомпенсации статуса пациента. Предполагается, что такое стремительное, прогрессивное течение HGG связано с повышенной митотической активностью и соответственно более высокой скоростью роста злокачественных глиом, что приводит к скорой инвазии бластоматозного процесса в соседние интактные структуры мозга [4, 1, 20]. Внезапное резкое ухудшение клинического статуса в связи с развитием

внутриопухолевого кровоизлияния может наблюдаться у 5-10% пациентов [4, 1].

По данным МР-визуализации, как правило, для НГГ характерны ступенчатые границы опухоль/мозг по сравнению с другими новообразованиями ЦНС. Они часто имеют перитуморозный отек, хорошо дифференцируемый во FLAIR режиме, оказывающий масс-эффект на окружающие структуры мозга. Также для высокозлокачественных глиом характерно наличие узелкового или кольцевидного контрастного усиления с неоднородным изо- и гипоинтенсивным сигналом в центре от некротических масс [153, 54]. Неоднократно специалистами по лучевой диагностике отмечался тот факт, что интенсивное усиление парамагнетика обычно наблюдается при супратенториальных НГГ, хотя наличие и выраженность усиления контраста не коррелируют со степенью злокачественности опухоли [153, 54].

При впервые выявленных НГГ у пациентов детского возраста хирургическое лечение направлено на максимальное удаление опухоли с минимальными неврологическими последствиями [120, 103]. Одним из наиболее важных прогностических факторов, выявленных в настоящее время у детей с НГГ вне зависимости от ее локализации и гистологического подкласса, является степень радикальности удаления [71, 160, 31]. Проведенное исследование Children's Cancer Group (CCG)-945 показало, что дети с НГГ, перенесшие хирургическую резекцию более 90% от первоначального объема опухоли, имели 5-летнюю выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) $35 \pm 7\%$ по сравнению с 5-летней PFS $17 \pm 4\%$ у пациентов с частичной циторедукцией [54].

Современные нейрохирургические методы, включающие ультразвуграфию, функциональное картирование, навигационные установки и методы интраоперационного нейрофизиологического мониторинга и МР-визуализации, позволяют выполнять более обширные резекции с меньшими рисками неврологических осложнений [153, 160]. Несмотря на широкое применение современных технологий, возможность максимальной циторедукции бластоматозной ткани в первую очередь зависит от ее локализации. В случаях с опухолями, прорастающими в базальные структуры, моторную кору, глиомами

средней линии, а также инвазирующими ствол мозга – проведение полной резекции невозможно, в связи с чем хирургический этап лечения сводится к стереотаксической пункционной биопсии [102, 124]. Злокачественные глиомы таламуса являются нерезектабельными и, следовательно, имеют неблагоприятный прогноз [138, 127, 165]. Другими факторами, влияющими на объем хирургической интервенции, являются клиническое состояние пациента, возраст, сопутствующая гидроцефалия и оценка хирургом риска неврологических осложнений [4, 10, 21].

В случаях достижения полного удаления объемного образования по данным нейровизуализации, считается, что опухолевые клетки все еще присутствуют в паренхиме головного мозга [116, 34, 134]. По свидетельствам литературных источников это связано с инфильтративным характером роста злокачественных образований и распространением атипичных клеток за пределы опухолевого узла, что делает невозможным выполнение тотальной циторедукции *defacto* [71, 138]. В связи с этим на сегодняшний день актуальными считаются рекомендации о проведении дополнительной специфической терапии направленной на предотвращение рецидива роста опухоли даже при отсутствии ее признаков по данным контрольной МРТ после хирургического этапа лечения. С этой целью в настоящее время широко применяется лучевая терапия, особенно для детей старше 3 лет с недавно диагностированным HGG. Duffner et al в своих исследованиях впервые отметили, что данный метод имеет ограничение в применении у детей младшего возраста, поскольку они высокочувствительны к отрицательным эффектам, связанным с лучевой нагрузкой, в связи с чем последующее лечение данной возрастной группы пациентов заключается в применении химиотерапии и радиационно-сберегающих методов облучения [145, 136]. Для детей старшего возраста стандартом в настоящее время является фокальная лучевая терапия ложа опухоли [145]. Предыдущие исследования показали, что лучевая терапия всего головного мозга не влияет на течение заболевания пациентов с локализованным HGG [125, 71]. Наиболее часто доза для ребенка с HGG составляет 50-60 Гр, доставляемая суточными фракциями примерно по 180-200 с Гр в течение 6-ти недельного периода [145, 136].

Эффективность адъювантной цитотоксической химиотерапии в сочетании с лучевой терапией при глиоме высокой степени злокачественности до сих пор не установлена. Исследования в рамках CCG предоставляют разрозненные показатели PFS у детей с high-grade глиомами при комбинировании химио- и лучевой терапии [102, 134]. Недавние нейроонкологические исследования применения полихимиотерапии у детей с глиоластомой, не продемонстрировали ее достоверного влияния на течение заболевания и период общей выживаемости (OS) пациентов [136]. Темозоломид, применяемый в терапии высокозлокачественных глиом у взрослых, не показывает ожидаемую эффективность в педиатрической популяции [71, 145, 136]. Авторы это объясняют низкой частотой встречаемости гиперметилирования промотора MGMT в опухолях K27M при детских глиомах [71, 136].

Одним из подходов к лечению детей с рецидивирующим HGG заключался в использовании высокодозной химиотерапии с последующим восстановлением аутологичных гемопоэтических клеток. Данная стратегия до сих пор считается спорной и не является общепризнанной, в литературных источниках встречаются только предположения о том, что она может иметь положительное влияние на течение заболевания в определенной группе детей с рецидивирующим вариантом злокачественных глиом [71, 79, 136].

В настоящее время исследуются возможности применения таргетных агентов, включая ингибиторы рецепторной тирозинкиназы, ингибиторы гистондеацетилазы и интегрины, в сочетании с лучевой терапией у детей с впервые диагностированными high-grade глوماми и в качестве терапии спасения у детей с рецидивирующим течением заболевания. Один из перспективных вариантов таргетной терапии, который показал многообещающие доклинические результаты, является применение ингибиторов поли-АДФ-рибозо-полимеразы (PARP) [74, 101].

Также исследуются эффекты от применения различных вариантов иммуномодулирующей терапии для пациентов детского возраста с глиомами высокой степени злокачественности. Данные методы включают вакцины,

изготовленные из антигенов, ассоциированных с глиомой, некоторые из которых специфически нацелены на дендритные клетки, и обеспечивают доставку вируса в резекционную полость [133, 144]. В настоящее время проводятся исследования комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек и лучевой терапии у взрослых пациентов с глиомой высокой степени злокачественности, также сообщается о безопасности и потенциальной пользе этого метода для детей [42].

Общей особенностью всех глиальных опухолей у детей, является их склонность к рецидивированию или продолженному росту, что в свою очередь является основной причиной высоких показателей смертности [4, 10, 14]. Характер роста глиом крайне вариативен, что обуславливает клиническую динамику заболевания [4, 19, 20]. Рост глиом описывают различными графиками функций, данный вопрос изучен в первую очередь у взрослых пациентов. Встречаются как быстрорастущие опухоли, так и имеющие линейный рост, в некоторых случаях описывают уменьшение объема опухоли в динамике после частичной резекции [6, 9, 26, 80, 65].

1.2 Проблема определения размеров опухолей головного мозга в контексте оценки их ответа на лечение

На сегодняшний день нейровизуализационные методы диагностики новообразований головного мозга (НСГ, КТ, МРТ, ПЭТ) остаются флагманом в принятии тактических решений нейрохирургом, в первую очередь это касается магнитной резонансной томографии МРТ.

Помимо задач первичной диагностики объемного процесса, МР-исследования проводятся при оценке ответа опухоли на проведенные методы лечения. В настоящее время МРТ головного мозга с контрастным усилением входит в обязательный стандарт динамического контроля опухолей ЦНС, вне зависимости от возрастной группы пациента и гистологической принадлежности новообразования [153, 54, 150, 40]. Необходимость проведения динамического

МР-контроля в послеоперационном периоде обусловлено рисками рецидива при полной резекции объемного образования или продолженного роста опухоли при неполном ее удалении. При отрицательной динамике данные нейровизуализации влияют на принятие тактических решений [7, 153, 54].

Размер очага является наиболее часто используемым критерием оценки ответа солидного образования на проведенные методы лечения, он используется как в доклинических, так и в клинических исследованиях, а также относится к важным прогностическим факторам [54, 40].

Существующие критерии оценки реакции бластоматозного процесса на применяемые методы лечения включают в себя визуальные методы оценки опухоли, с проведением объективных измерений размера опухоли, и дальнейшим ее сопоставлением со шкальными величинами - пороговыми размерами, выше которых, опухоль считается прогрессирующей [66, 125].

В 70-х годах под руководством Levin et al., были определены первые специфические факторы ответа опухолей головного мозга на лечение с учетом данных компьютерной томографии. Исследование проводилось путем ретроспективного анализа 100 больных, что важно, полученные критерии имели прогностическое значение, но они не были стандартизированы [9, 19, 54].

Важным событием в нейроонкологии стали опубликованные в 1990г. Macdonald et al. критерии ответа для клинических исследований II фазы в лечении супратенториальных злокачественных глиом [9, 30, 96]. Авторы данных критериев, являлись первопроходцами в разработке стандартизованных методов оценки состояния опухоли на фоне проводимого лечения. Очаги измерялись по результатам постконтрастных изображений компьютерной томографии. Определялись размеры контрастпозитивных участков опухоли путем умножения двух перпендикулярных диаметров на наибольшем по площади срезе опухоли – 2Dизмерение [30, 54].

После внедрения МРТ в качестве основного метода исследования в нейроонкологии эти критерии продолжали использоваться, хотя и с некоторыми модификациями. Однако по мере накопления опыта и событий на фоне лечения

стало ясным, что критерии Macdonald стали необъективными в типичных клинических ситуациях [91, 96]. Описанные Макдональдом критерии имеют ряд ограничений: в первую очередь, они специфичны только для злокачественных контрастопозитивных глиом: не учитывают псевдопрогрессию, а также псевдоответ - наблюдаемый эффект антиангиогенной терапии, при котором через 1-3 дня после старта снижается контрастное усиление узла, что искажает его истинные размеры [9, 91]. К тому же с позиции морфометрии опухоли предложенный Макдональдом метод вариабелен и субъективен, так как отсутствуют четкие правила определения размеров опухоли при их неправильной геометрии.

В последующие годы для оценки результатов лечения и динамического наблюдения первичных и метастатических опухолей международной кооперацией экспертов в области онкологии были предложены критерии RECIST – Response evaluation criteria in solid tumors (критерии оценки ответа солидных опухолей). В настоящее время для оценки динамики изменений опухолевых очагов в общей онкологии применяются стандартные критерии оценки солидных опухолей RECIST в редакции 2014 г. (RECIST 1.1). Данные критерии используются при компьютерной и магнитно-резонансной томографии, в некоторых случаях – при традиционной рентгенографии [19, 52]. В связи с некоторой универсальностью применения этих критериев, определение размера очага проводится путем измерения наибольшего его диаметр – 1D измерение. В литературных источниках имеется много сообщений о несостоятельности применения системы RESIST для оценки первичных опухолей ЦНС и в настоящее время в нейроонкологии она не применяется [19, 52, 136].

Опубликованные в 2010 году критерии оценки ответа в нейроонкологии (Response assessment in neuro-oncology criteria - RANO) в своей первой редакции предназначались для оценки ответа на лечение HGGy взрослых пациентов и в значительной степени заменили старые критерии Macdonald. Позже они были модифицированы и для оценки LGG [96]. В соответствии с целями RANO была создана рабочая группа оценки ответа в педиатрической нейроонкологии (RAPNO) для учета особенностей в определении ответа на лечение детских

глиальных новообразований. Однако в настоящее время данные критерии находятся в разработке и основанием для оценки ответа на лечение глиальных опухолей у детей служат критерии RANO взрослых. Для оценки нейровизуализационной динамики размеров остаточной опухоли в системе RANO используют 2-х мерные данные, полученные из произведения ортогональных диаметров очага, что было позаимствовано у системы Macdonald [91, 96].

В настоящее время эффективность оценки размеров опухоли в динамике по протоколу 2D, используемого в критериях RANO, остается предметом дискуссий, особенно в случаях, когда опухоль имеет сложную объемную геометрию или очень маленькие размеры [9, 19, 143, 96].

В последние годы получило широкое применение определение волнометрических (3D) данных опухолей ЦНС по результатам МРТ. Наиболее простыми и распространенными методами измерения объема опухолевого очага являются: формула эллипсоида ($S = 4/3\pi \times abc$, где a , b и c – три радиуса) или произведение трех ортогональных диаметров. Однако указанные методы также далеки от точности, так как опухоли ЦНС в подавляющем большинстве случаев имеют неправильную, сложную стереометрическую форму, а также нередко в их структуру помимо солидного компонента включены кистозный и некротический, соотношение которых в некоторых случаях необходимо учитывать [9, 19, 55, 96].

В ряде исследований посвященных сравнениям критериев ответа опухоли на лечение отмечается, что достоверная оценка изменений размеров опухоли по данным нейровизуализации остается сложной, нерешенной проблемой. Это связано с тем, что для многих гистологических вариантов опухолей контрастное усиление служит несовершенным критерием оценки истинных размеров опухоли, особенно в тех случаях, когда больной проходит адъювантную терапию [9, 143, 153, 54]. Также отмечается наличие высокой погрешности в методах оценки размеров опухолей ЦНС [19, 153, 54]. Кроме того, большинство глиальных опухолей у детей имеют нечеткие границы, следовательно, определение истинного размера будет затруднено.

Совсем недавно для рутинного применения стали доступны передовые пакеты программного обеспечения для обработки 3D-изображений с использованием полуавтоматических и ручных алгоритмов сегментации области интереса по МРТ (3D-моделирование). Данный метод обеспечивает более точную оценку объемов опухоли с возможностью измерения неправильных форм и их компартментов [19, 55, 54]. Помимо этого, при помощи виртуального 3D-моделирования появилась возможность отслеживать самые минимальные изменения объема новообразования, до 0,001 см³. Авторы отмечают, что требование к точному измерению объемов глиальных новообразований возникает не только для оценки ответа на лечение у отдельного пациента, но и для поддержания единообразия в отчетности и передаче данных [55, 54].

Некоторые исследования показали, что линейные измерения в онкометрии хорошо сопоставимы с объемными методами и сильнее коррелируют с выживаемостью, однако эти выводы неоднократно подвергались критике и опровергались [144, 81, 55, 35].

Ряд авторов настаивают на том, чтобы ручная сегментация области интереса стала золотым стандартом для измерения объема опухолей ЦНС [19, 54]. Ограничения ручной и полуавтоматической волюмометрии заключаются в том, что она требует много времени и зависит от навыков оператора. Также неоднократно сообщалось о влиянии на точность результатов толщины срезов МР-слайдов, а более тонкие срезы приводят к большей затрате временных ресурсов на измерение объема каждой опухоли [153, 96].

В литературе нет достаточных сведений о радиологических и патологических корреляциях, на которые можно ссылаться при оценке поведения бластоматозного процесса по данным методов 3D-моделирования [96]. Однако имеются сведения о сопоставлении полученных объемов с объектами биологических моделей в эксперименте [143, 49, 96].

Полученные сведения по результатам полуавтоматической или ручной сегментации данных МРТ опухоли после хирургического лечения, адъювантной терапии, позволяет принимать дальнейшие решения о тактике лечения больного,

опираясь на наиболее точные волюметрические данные. Особое значение это имеет в области нейроонкологии детского возраста, для которой критерии ответа на лечение до сих пор не определены.

Факторы, влияющие на прогноз рецидива или продолженного роста церебральных глиом, в настоящее время являются одной из основных областей научного дискурса. В литературных источниках широко освещена проблема предикторов рецидива опухоли, однако возможные временные рамки возникновения его возникновения у детей не описаны недостаточно [9, 143, 153, 149, 54].

Известно, что особенности кинетики роста новообразования влияют на течение заболевания и его клинический прогноз, при этом современной литературе в основном опубликованы результаты исследования кинетики роста глиом у взрослых пациентов, с недостаточным описанием факторов влияющих на вариабельность поведения бластоматозного процесса в динамике [26, 69, 94].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика выборки

Исследование основано на результатах комплексного обследования и лечения пациентов отделения нейрохирургии для детей РНХИ им. проф. А. Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ в период с 2010 по 2022 гг. С учетом критериев включения и невключения выборку составили 67 пациентов до 18 лет, с диагнозом опухоль головного мозга глиальной природы, подтвержденной патоморфологическими методами исследования операционного материала минимум в 2-х независимых патологоанатомических лабораториях в соответствии с классификацией опухолей центральной нервной системы ВОЗ. Также во всех случаях, включенных в настоящее исследование, по данным нейровизуализации была подтверждена либо прогрессия бластоматозного процесса, под которой мы понимаем его рецидив (после тотального удаления опухоли), продолженный рост (при нерадикальной резекции), либо стабилизация остаточного фрагмента опухоли в динамике. Каждому включенному в исследование пациенту после хирургического лечения проводилась стандартная серия динамической нейровизуализационной диагностики при помощи МРТ, содержащая не менее 3 последовательных исследований. У всех отобранных пациентов бластоматозная ткань на МР-изображениях имела четкие границы с окружающими структурами головного мозга.

Кинетические характеристики роста опухоли определялись в несколько этапов. Первоначально проводилось определение объема опухоли путем построения 3D-модели по данным изображений МРТ. Далее проводилось определение скорости роста опухоли, с последующим графическим отображением серии волюметрических изменений опухоли – кинетическая кривая.

По дизайну исследование является ретроспективным, архивным лонгитюдным.

Среди больных составивших выборку был 31 (46,2%) мальчик и 36 (53,7%) девочек, гендерное соотношение составило 1:1,16, с незначительным преобладанием девочек. Возраст пациентов на момент первого оперативного вмешательства варьировал от 6 мес. до 17 лет. Средний возраст составил $7,8 \pm 3,9$ лет, Ме 4,7 лет (Рисунок 1, 2).

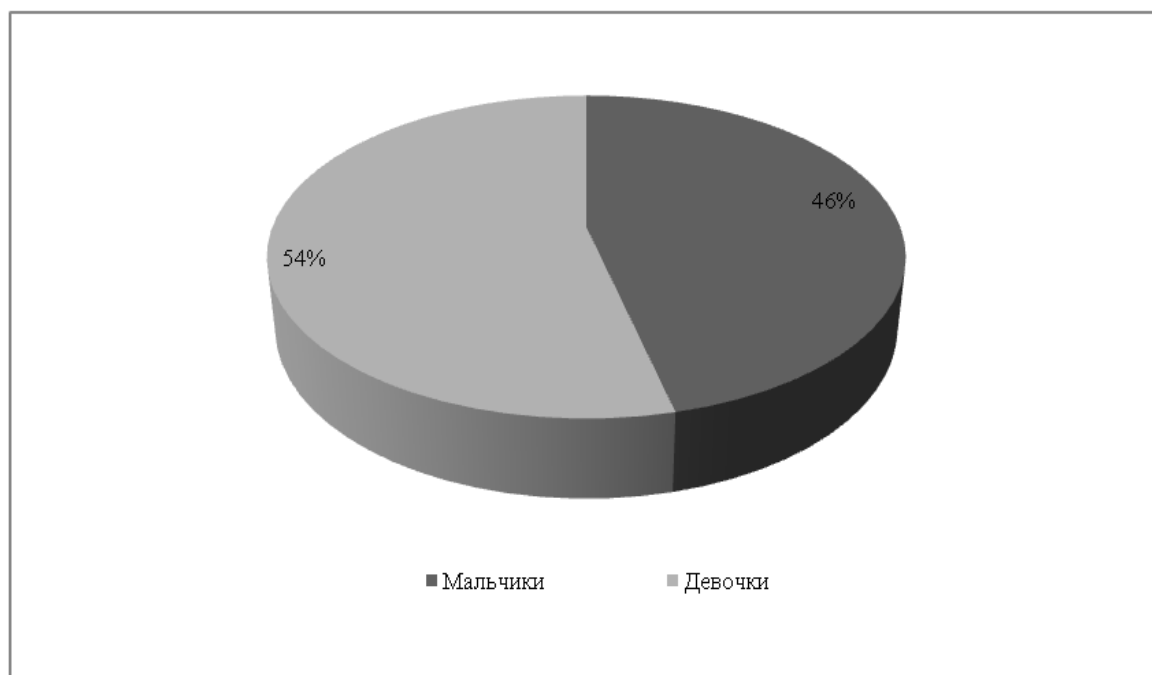


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу

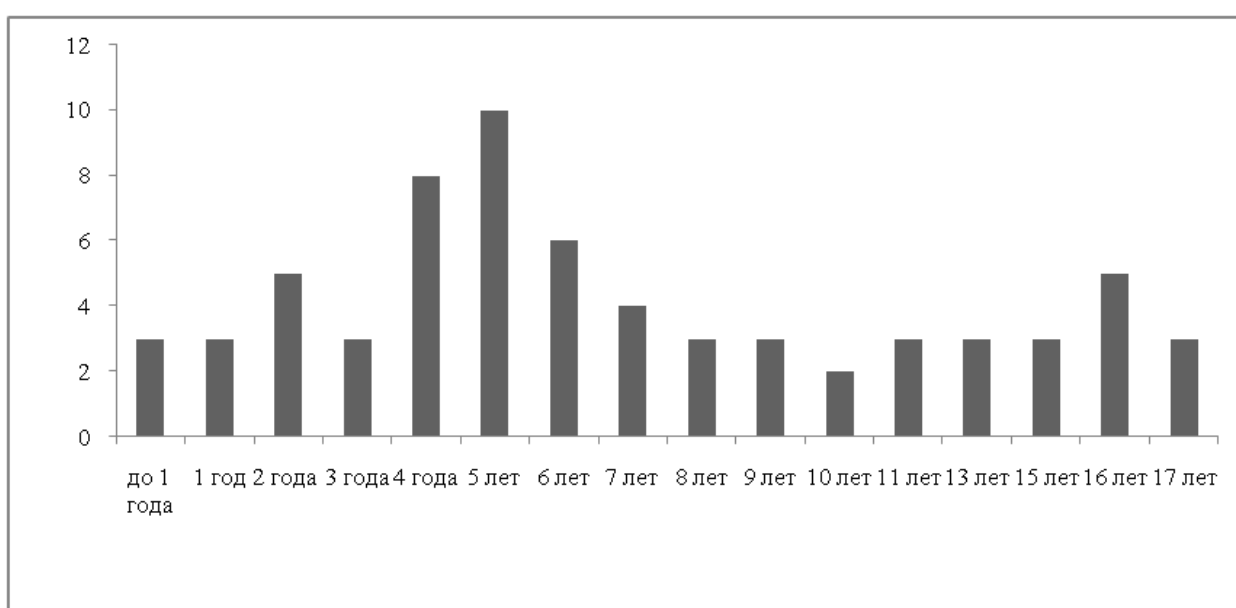


Рисунок 2 – Распределение пациентов по возрасту

Глиомы локализации в структурах задней черепной ямки встретились у 29 (43,2%) пациентов, супратенториальные опухоли обнаружались в 38 (56,7%) случаях. У 22 (32,8%) детей опухоль располагалась по средней линии головного мозга, в 45 (67,1%) случаях лоцировались за пределами средней линии.

Пациенты с доброкачественными глиомами (Grade 1, 2) составили большинство выборки 46 (68,6%), злокачественные глиомы (Grade 3, 4) встречались реже – 21 (31,3%) случаев. Малигнизация доброкачественной глиомы за весь период наблюдения отмечалась в 3 случаях.

Степень радикальности удаления опухолевой ткани оценивалось по данным послеоперационного МР-контроля в первые 24-72 часа после операции. Тотальным удалением считалось полное отсутствие опухоли при контрольной нейровизуализации – 9 (13,4%) пациентов. Субтотальным – удаление до 90-95% общего размера опухоли, такой объем хирургического лечения отмечался у 25 (37,3%) пациентов. Частичное – удаление менее 50%, наблюдалось в большинстве случаев данной выборки – 23 (34,3%) случаев. Также была выделена подгруппа с близким к тотальному удалением опухоли, когда при контрольной МРТ выявлен незначительный фрагмент остаточного новообразования не более 5% или краевое накопление контраста, критериям данной подгруппы соответствовали результаты резекции у 8 (11,9%) больных. Также в группу исследования были включены пациенты после биопсии – 2 (2,9%).

Помимо нейрохирургического этапа 19 (28%) пациентов проходили химиотерапию, 15 (22,3) детей лучевые методы лечения, 11 (16,4%) больных и химиотерапию и лучевую терапию, стоит отметить, 7 пациентов из группы HGG, после первого хирургического лечения, не получали адьювантную терапию.

Рецидив/продолженный рост бластоматозного процесса отмечался у 42 (62,6%). В 33 (49,2) рецидив/продолженный рост выявлен по данным контрольного МР-исследования, без клинических проявлений.

Повторное оперативное вмешательство по поводу продолженного роста/рецидива опухоли было выполнено один раз у 33 (49,2%) больных, дважды реоперировано 7 (10,4%).

С целью определения факторов имеющих взаимосвязь с объемом опухоли до и после хирургического лечения, вариантами кинетических кривых и скоростью роста глиальных опухолей у детей изучались следующие показатели: пол и возраст на момент первой госпитализации; неврологическая картина и функциональный статус до и после проведения хирургического лечения, а также при контрольном осмотре больного; гистологический подтип глиомы, степень анаплазии, молекулярно-генетический профиль; локализация опухоли и ее остаточный объем по данным МРТ, накопление контрастного вещества, объем проведенного лечения. Степень резекции оценивалась опухоли после каждого проведенного хирургического лечения, также оценивался объем адъювантной терапии.

Таким образом, перечисленные выше факторы легли в основу изучения различных вариантов кинетики роста опухолей глиальной природы у детей.

2.2 Клинико-неврологический статус

Всем больным проводилось неврологическое обследование, направленное на выявление общемозговых и очаговых признаков поражения головного мозга бластоматозным процессом. Для оценки неврологического статуса применялись стандартные шкалы - шкала комы Глазго, Шкала оценки мышечной силы Medical Research Council, Шкала Хауса-Бракмана. Оценивалась выраженность неврологических симптомов и их динамика, а также проводилось сопоставление семиотики заболевания с особенностями локализации и распространенности опухоли по данным нейровизуализации.

При госпитализации в клинической картине у 32 (47,7%) из 67 первичных пациентов выявлялись признаки гипертензионного синдрома – головная боль распирающего характера, сопровождающаяся рвотой. Остальные неврологические проявления встречались реже. Дефицит функции черепно-мозговых нервов такие как нарушение движений глаз, снижение слуха, появление поперхивания,

изменение голоса, кривошея, наблюдался у 9 (13,4%) пациентов, зрительные нарушения у 7 (10,4%) пациентов. В 5 (7,4%) случаях в клиничко-неврологической картине опухолевого процесса преобладал судорожный синдром. Относительно редко встречались очаговые проявления основного заболевания в виде парезов - 4 (5,9%) случаев, у 3 (4,4%) пациентов преобладали признаки мозжечковой дисфункции – шаткость походки, нарушение координации движений, неустойчивость в позе Ромберга. В 2 (2,9%) случаях отмечались бульбарные проявления, у 1 пациента бластоматозный процесс имел бессимптомное течение. Первым манифестирующим проявлением заболевания у большинства детей в нашем исследовании были признаки гипертензионного синдрома, реже – очаговый неврологический дефицит.

Оценка функционального состояния пациентов при госпитализации, на момент выписки, а также в отдаленном периоде (катамнез) осуществлялась с использованием, принятой в педиатрической практике шкалы Lansky.

2.3 Аппаратные методы исследования

2.3.1 Магнитно-резонансная томография

Была сформирована база данных результатов изображений МРТ в формате DICOM пациентов выборки до оперативного вмешательства, через 24-72 часа после операции, далее в динамике через каждые 3-6-12 месяцев. МРТ головного мозга выполнялось с использованием стандартных головных катушек, сверхвысокопольного магнитно-резонансного томографа экспертного класса Magnetom Espree (SIEMENS, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, включающие импульсные последовательности T1 - T2 ВИ, FLAIR, контрастное усиление (что соответствует критериям RANO). Толщина срезов 1-3 мм. Полученные серии 2D-изображений МРТ сохранялись в DICOM формате. Если динамическое МР-исследование проводилось не на базе «НИМЦ им. В.А.

Алмазова» через родителей врачам МРТ диагностики передавались необходимые критерии выполнения исследования, о которых указано выше.

2.3.2 Методы волюмометрического расчета опухоли

Для определения показателя объема опухоли было использовано бесплатное медицинское программное обеспечение InVesalius®, 3D-Slicer®, Materialise Mimics® на платформе Windows®, которое используется для создания виртуальных реконструкций различных структур организма человека. Был выбран режим полуавтоматической сегментации зоны интереса с визуализацией анатомических объектов с учетом отсутствия в настоящее время полностью автоматизированных систем.

В процессе создания виртуальной 3D-модели были выделены следующие этапы аппаратно-программного комплекса:

1. Импортирование – перенос DICOM файлов на платформу ПО, подготовка к сегментации;
2. Сегментация – построение виртуальной 3D-модели опухоли;
3. Волюмометрия опухоли по сформированной 3D-модели.

На первом этапе проводился импорт файлов DICOM в софт, с последующим выбором той МР-последовательности, на которой отмечались границы опухоли (Рисунок 3).

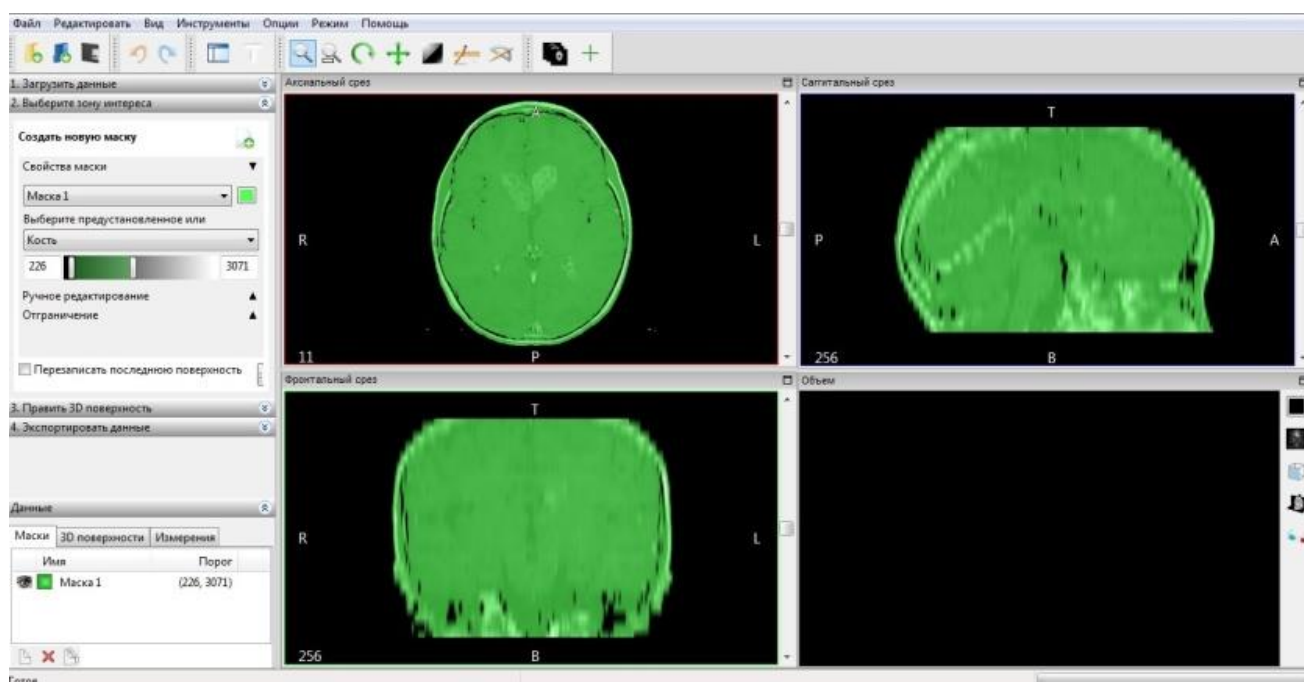


Рисунок 3 - Импортированные файлы DICOM в InVesalius 3.1.

На втором этапе производилось построение 3D-модели путем послойной полуавтоматической сегментации – нанесение маски на зону интереса (опухоли) в пределах ее границ.



Рисунок 4 – Нанесение маски на зону интереса в пределах ее границ

После проведения сегментации опухоли при помощи функции «создать поверхность» была получена 3D-модели опухоли (Рисунок 5).

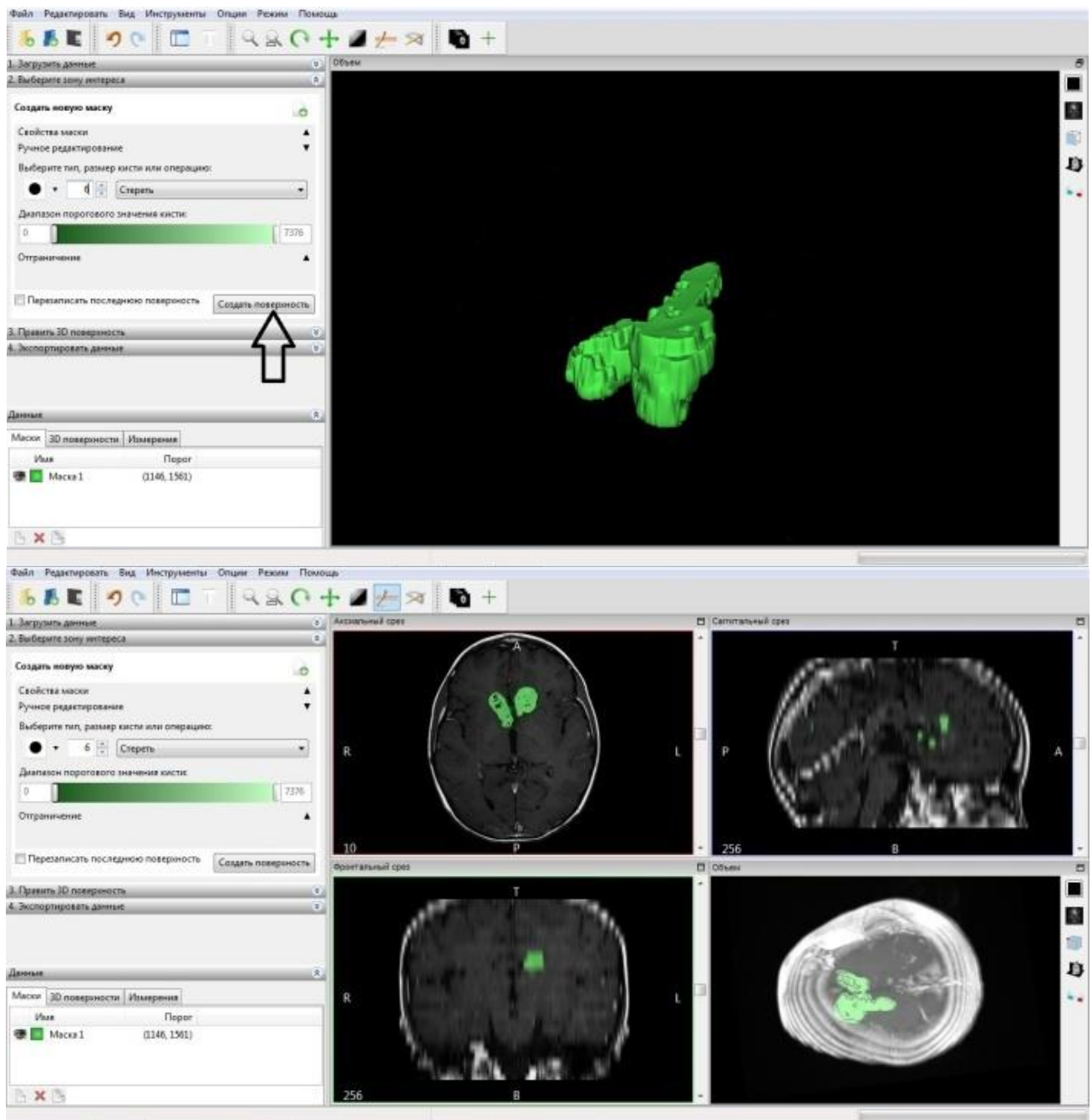


Рисунок 5 – 3D-модель опухоли

После получения 3D-модели программное обеспечение автоматически рассчитывало количество вокселей в зоне нанесения маски, что представляло собой показатель объема опухоли в мм^3 , с дальнейшим переводом в см^3 (Рисунок 6).

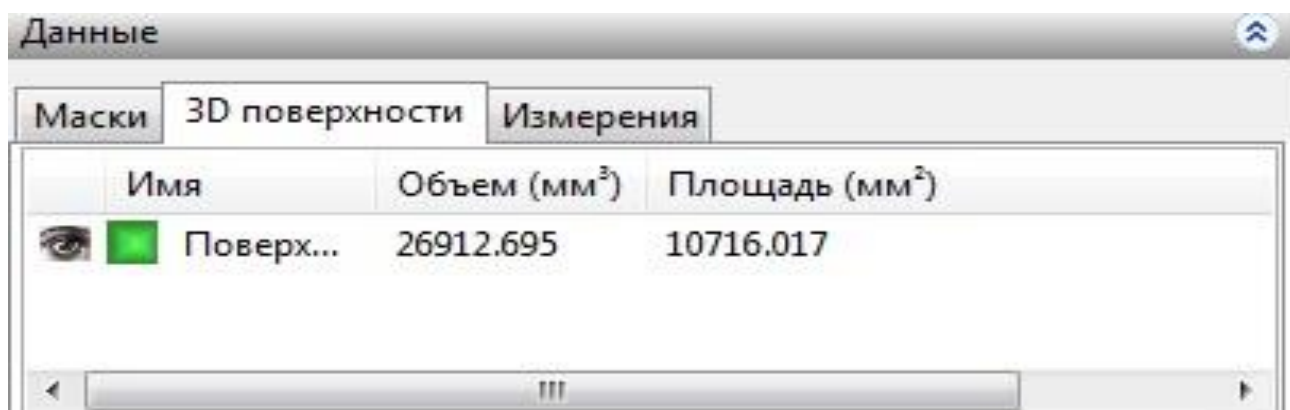


Рисунок 6 - Показатели объема опухоли в мм³

2.3.3 Определение скорости роста опухоли и графическая оценка изменений объема опухоли во времени – кинетическая кривая

После осуществления количественного расчета волюметрических показателей опухоли посредством виртуального 3D-моделирования всей серии МР-снимков для пациентов выборки была сформирована сводная таблица измерений объема опухоли, отражающая динамику неопластического процесса (Таблица 1).

Таблица 1 - Пример сводной таблицы измерений объема опухоли по данным МР-исследований в динамике

Дата	Объем (см³)
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 см³/сут	

Скорость роста опухоли определяли по указанной далее формуле (1):

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

где V_T – конечный размер опухоли (см³);

V_0 – исходный размер опухоли (см³);

T – промежуток времени (сут.).

Конечный размер опухоли (V_T) рассчитывали по данным МР томографии

головного мозга перед повторным хирургическим лечением либо по данным последнего МР-исследования в случае выжидательной тактики или летального исхода. Оценку первоначального размера объемного образования (V_0) выполняли по результатам МР-исследования после первичного оперативного вмешательства. Промежуток времени (T) определялся разностью дат МР-исследований, использованных для вычисления V_T и V_0 у каждого конкретного пациента.

Визуальная интерпретация особенностей характера динамики волнометрических показателей опухоли за промежуток времени представлена графически в виде кинетической кривой с маркерными точками на основании данных таблицы измерений объема опухоли (Рисунок 7).

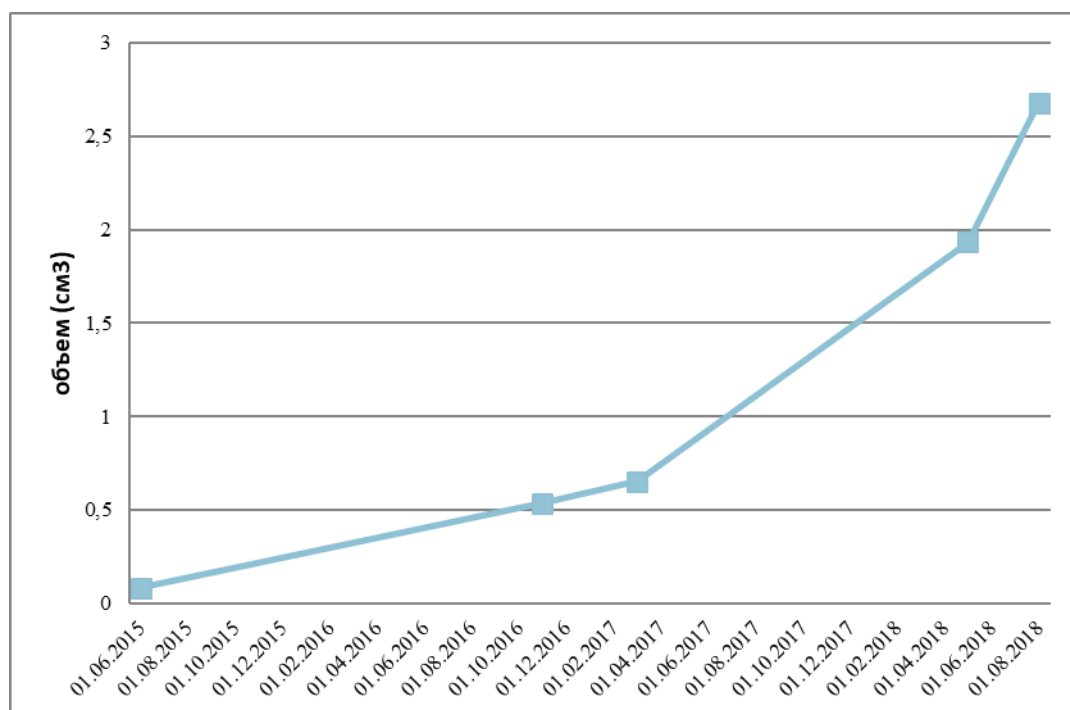


Рисунок 7 – График кинетической кривой продолженного роста опухоли

2.4 Лабораторные исследования

2.4.1 Методы определения гистобиологической природы опухоли

Проведение патоморфологической верификации опухоли проводилось во всех случаях выборки данного исследования в соответствии с современной классификацией опухолей ЦНС по ВОЗ.

Полученные во время операции образцы опухоли подвергались фиксации в 10% растворе формалина, с последующей отмывкой в дистиллированной воде. Следующим этапом проводилось обезвоживание патологической ткани в спиртовых растворах восходящей концентрации. Следующим этапом подготовки препарата для микроскопии являлась фиксация образцов ткани в парафине с последующим изготовлением парафинового блока, далее при помощи микротомы «Leica» производились срезы толщиной не более 4-5 мкм, которые наносились на предметные стекла. Каждый тонкий срез подвергался обработке ксилолом, далее этиловым спиртом с концентрацией 96% и дистиллированной водой. Для микроскопического исследования опухоли проводилось окрашивание гематоксилином и эозином. При визуальной оценке срезов отбирались участки для последующего иммуногистохимического исследования.

Для проведения иммуногистохимического исследования (ИГХ) использовались уже готовые парафиновые блоки. Срезы толщиной не более 4 мкм, изготовленные при помощи микротомы, помещались на предметные стекла с дальнейшей обработкой в растворе ксилола и дегидратацией в спиртовых растворах восходящей крепости. Проводилось не прямое иммуногистохимическое исследование по общепринятым протоколам, согласно рекомендациям фирм производителей, прилагающимся к антителам. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: H3 K27M, p53, GFAP, IDH1(R132H), Olig2, Ki-67, Syn, CD99, NSE, EMA, S100, FOX1, BRAF. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания оценивалась следующим образом: отсутствие, слабая реакция, умеренная и выраженная экспрессия. При оценке цитоплазматического окрашивания (антитела GRA, Syn) использовался полуколичественный метод: 0 –

окрашивания нет, 1+ – слабое окрашивание (менее 25% клеток), 2+ – умеренное окрашивание (25-50% клеток), 3+ – интенсивное окрашивание (более 50% клеток). Ядерное окрашивание (антитело Ki-67) оценивалось как процентное отношение окрашенных клеток к общему числу клеток. Визуализация приготовленных препаратов проводилась с использованием световой микроскопии.

В ряде случаев результатами результаты ИГХ дополнялись данными молекулярно-генетического исследования: флуоресцентная гибридизация *insitu*, полимеразная цепная реакция в реальном времени. Определяли наличие мутаций в генах IDH1 и IDH2, BRAF, метилирование гена MGMT, делеций гена TP53, транслокации 1p/19q.

2.4.2 Метод культивирования 3D-системы опухолевых клеток (сфероид) *in vitro*

Проводился длительный период культивирования опухоли – 4 недели, в культуральной чашке с использованием диссоциированных бластоматозных клеток.

Образцы опухоли получали интраоперационно из зон с наибольшим накоплением контрастного препарата по данным МРТ. Перед культивированием образец опухоли подвергался механической и ферментативной диссоциации, затем полученные клетки культивировали в среде DMEM/F12. Полученные сфероиды содержали смесь клеточных областей, состоящих из стволовых и нестволовых клеток, и неклеточных областей, заполненных внеклеточным матриксом. Далее при помощи световой микроскопии производилась оценка изменения размеров сфероида с последующим построением кинетической кривой (Рисунок 8).

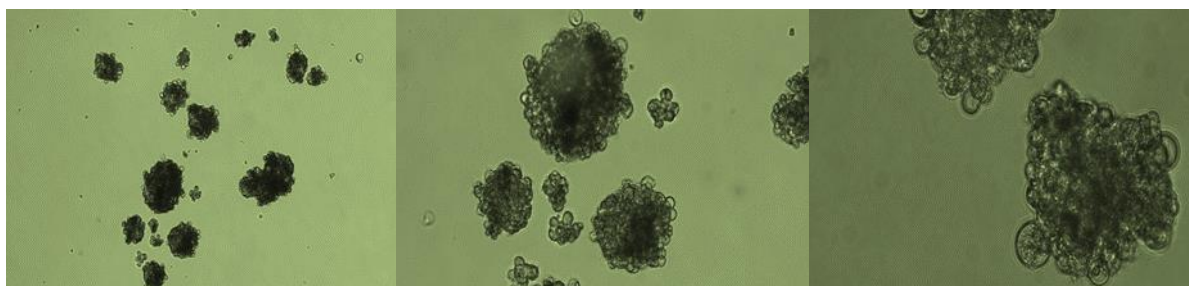


Рисунок 8 – Сфероиды, полученные из первичной культуры клеток глиобластомы.

А – 1-е сутки культивирования, Б – 8-е сутки культивирования, В – 12-е сутки культивирования

2.5 Статистический анализ

Полученные данные обработаны с применением дескриптивных и аналитических методов статистики:

1. Методы дескриптивной статистики – табличное представление полученных данных, графическое изображение полученных данных, расчет основных статистических показателей (меры среднего уровня, меры рассеяния);

2. Методы аналитической статистики – сравнительный анализ двух независимых выборок U-критерием Манна — Уитни, сравнительный анализ трех и более независимых выборок критерием Краскела — Уоллиса, корреляционный анализ тестом ранговой корреляции Спирмена, с определением тесноты связи по шкале Чеддока, для бинарной классификации и определения порога отсечения применялся ROC-анализ. Статистические подсчеты выполнены с помощью программ «MsExcel 2020», «SPSS Statistic 17» и «SPSS Statistic 23».

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты исследования волюмометрических показателей глиом головного мозга у детей по данным 3D-моделирования до и после хирургического лечения

Максимальный объем опухоли среди всех пациентов выборки на дооперационном этапе составил 83 см³, минимальный - 1,4 см³. Среднее значение объема опухоли (V_{cp}) до операции - 18,9 см³, медиана (V_{Me} (Q1-Q3)) составила 13,5 см³ (8,35-24,2).

У мальчиков V_{cp} образования – 20,56 см³ и V_{Me} – 17,7 см³, превышали данные показатели группы девочек, где V_{cp} – 17,8 см³ и V_{Me} – 11,3 см³. Однако данная разница не имела статистической значимости ($p = 0,288$) (Рисунок 9).

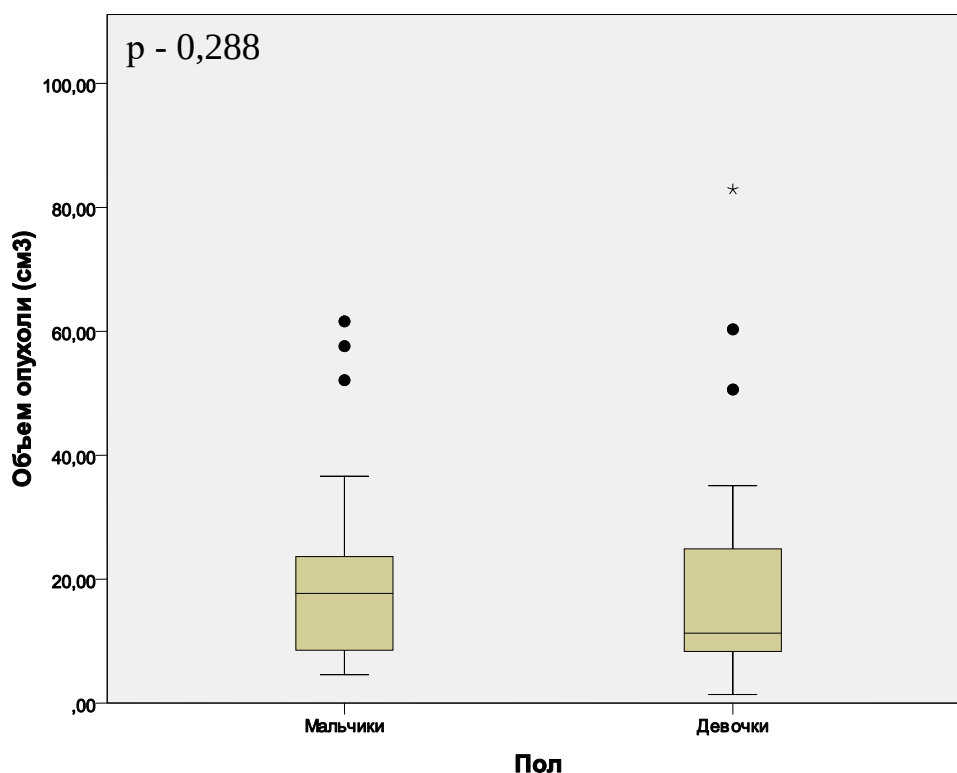


Рисунок 9 – Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от пола

Распределение волюмометрических показателей опухолей по возрастным группам также не имела статистической значимости ($p = 0,674$), однако по диаграмме с областями отмечались два пика с наибольшими показателями - в

группах 4-7 лет и 16-17 лет. У детей до 1 года и группы 8-11 лет отмечались наименьшие объемы новообразований (Рисунок 10).

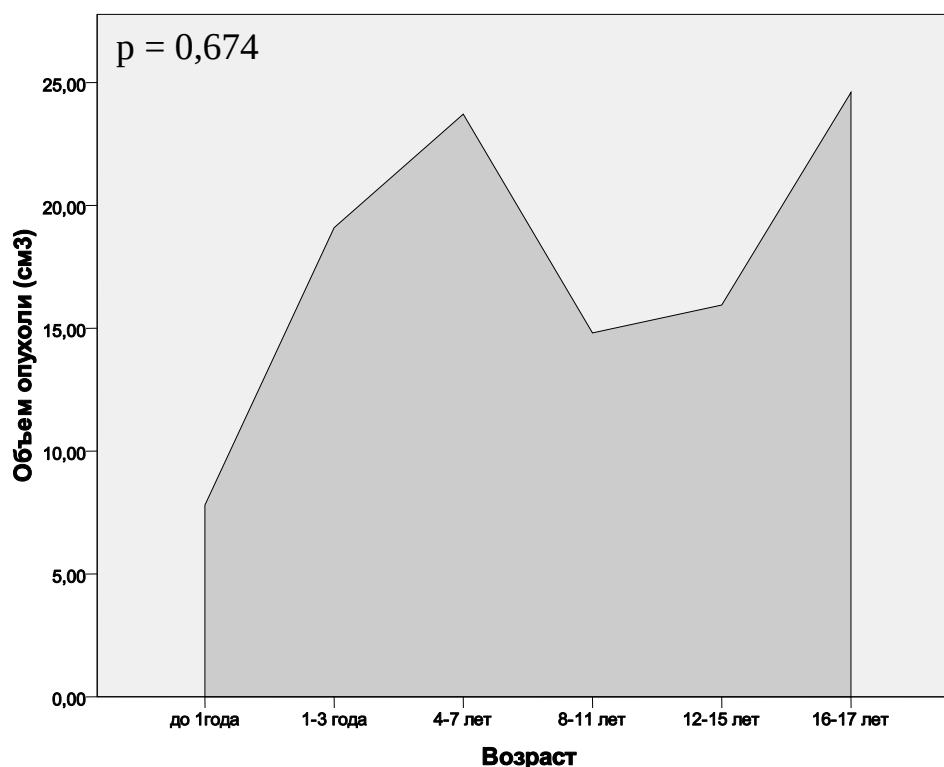


Рисунок 10 – Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от возраста

Особенности неврологических проявлений основного заболевания, таких как гипертензионный синдром, мозжечковый дефицит, парезы, бульбарные проявления, судорожный синдром, в том числе офтальмологические изменения на глазном дне и глазодвигательные нарушения не имели статистически значимых связей с объемом опухоли ($p = 0,152$). Статистически значимых различий волюмометрических показателей объемного образования у пациентов, имеющих разный функциональный статус по шкале Lansky, не определялось ($p = 0,721$) (Рисунок 11).

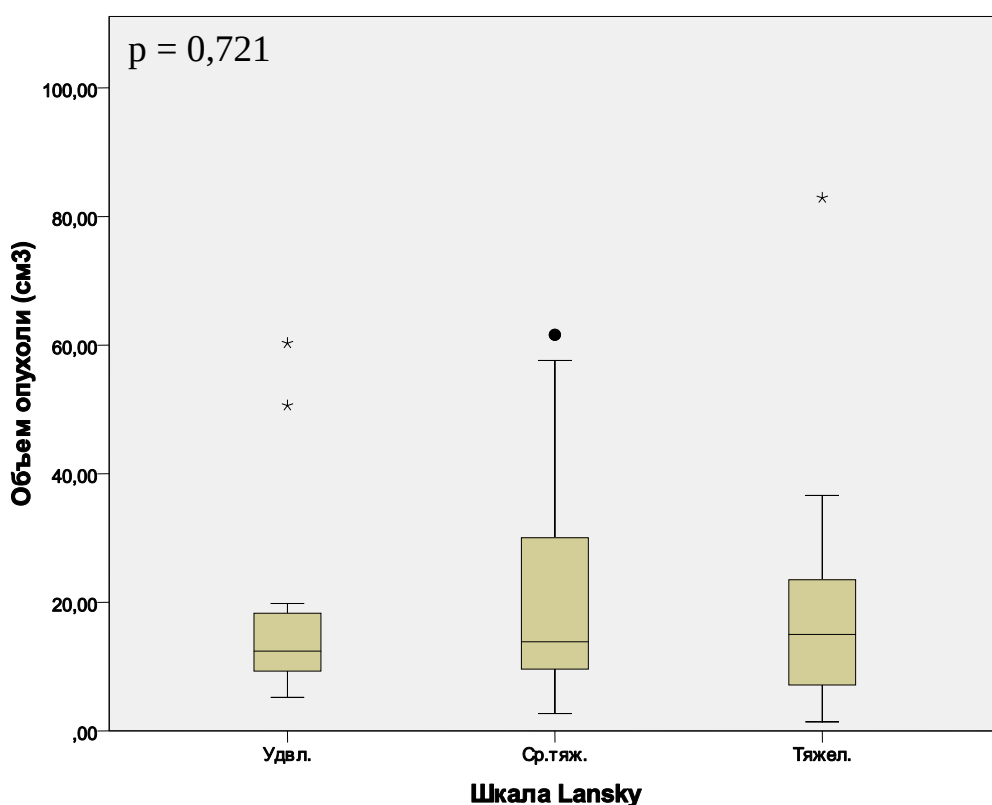


Рисунок 11 – Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от функционального статуса пациента до операции

Размеры объемных образований в нашей выборке не имели статистически значимых связей с их локализацией относительно средней линии и намета мозжечка ($p = 0,743$; $p = 0,969$). При оценке критерия локализации отмечалось расхождение среднестатистических показателей волюмометрии в группах со срединной и полушарной локализации неоплазии. $V_{\text{ср}}$ в группе опухолей с локализацией по средней линии составил 17, 4 см³, что меньше данного показателя в случаях образований выходящих за пределы средней линии головного мозга, где $V_{\text{ср}} = 19, 9$ см³, при этом $V_{\text{ме}} (Q1-Q3)$ объема опухоли в группе срединной локализации выше (14,5 см³ (8,9-17,9)) данного показателя группы опухолей полушарной локализации (12,9 см³ (7,6-25,7)), что в том числе обуславливает отсутствие статистически значимой разницы объемов опухолей срединной и полушарной локализации (Рисунок 12, 13).

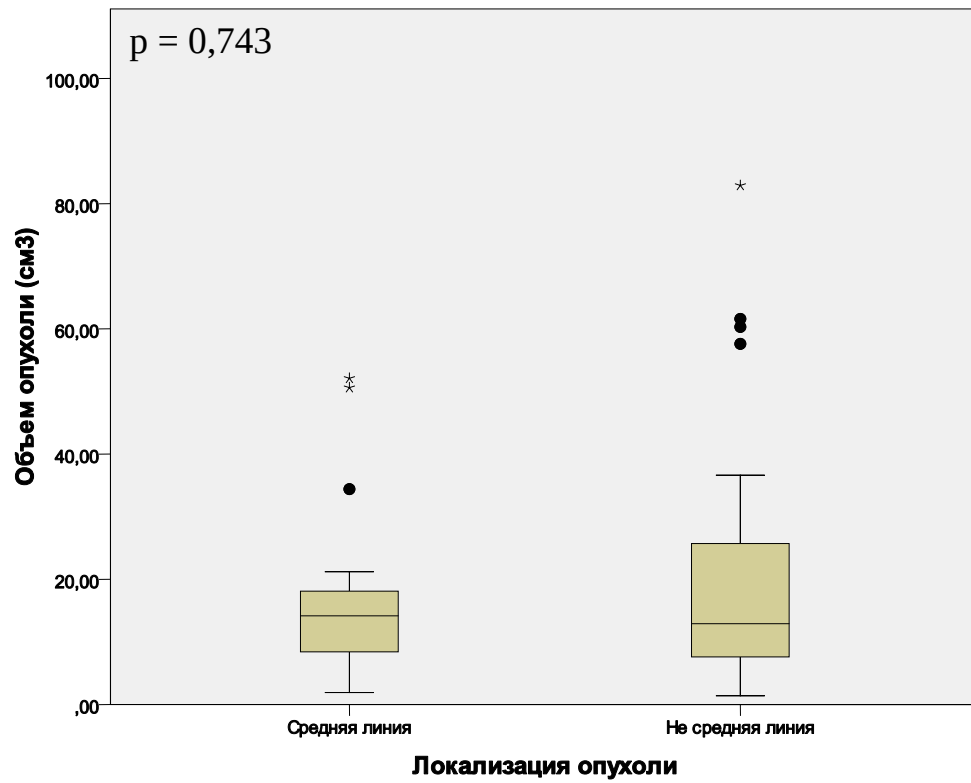


Рисунок 12 – Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от локализации узла относительно средней линии головного мозга

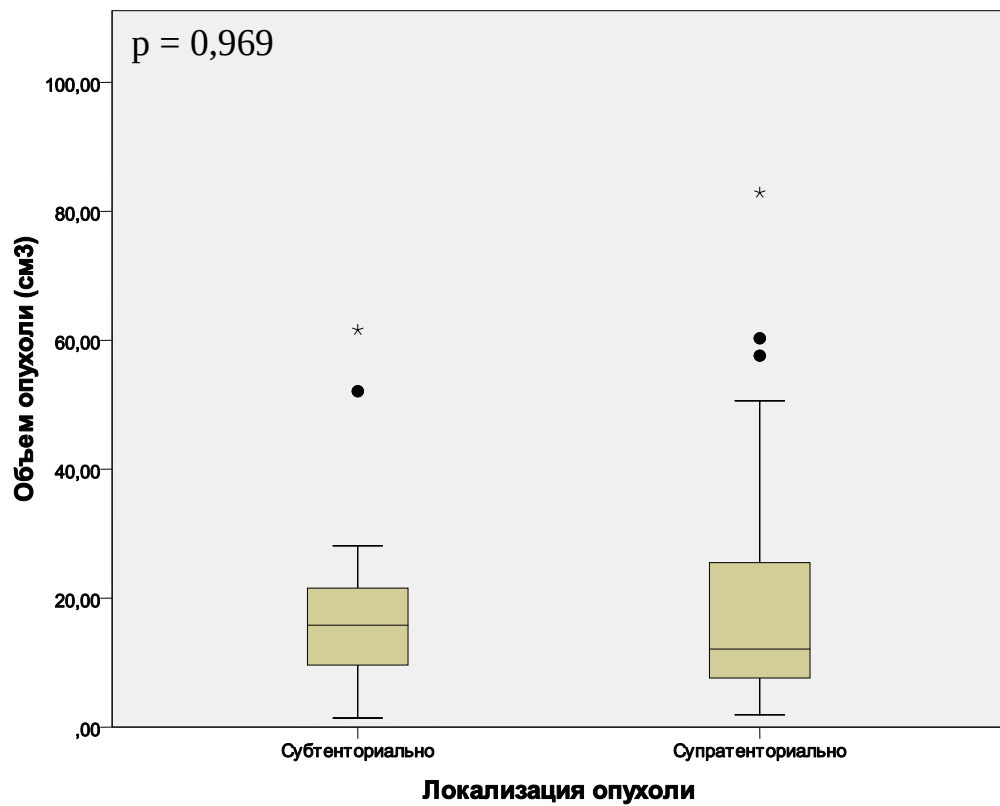


Рисунок 13 - Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от локализации узла относительно намета мозжечка

При сравнении объема опухолей среди групп каждой степени анаплазии (согласно ВОЗ 2021) не было обнаружено статистически значимых различий ($p = 0,59$). Наибольший объем опухоли (83 см³) отмечается в группе Grade 1, однако средние показатели всех четырех групп не имеют выраженных колебаний, что отражено на диаграммах рассеяния. Также отсутствовали статистически значимые различия при сравнении объема опухоли в группах LGG и HGG ($p = 0,629$). В группе LGGV_{ср} составлял 19,8 см³, V_{Me} (Q1-Q3) – 14,5 см³ (8,5-25,1), в группе HGGV_{ср} составлял 17 см³, V_{Me} (Q1-Q3) – 11,3 см³ (8,4-22,7) (Рисунок 14, 15).

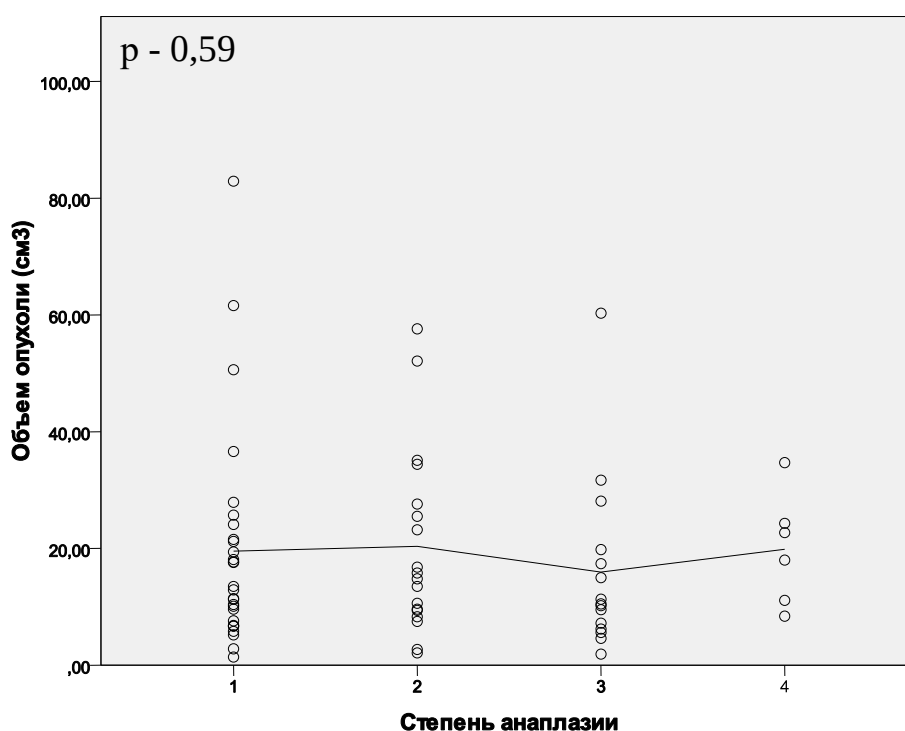


Рисунок 14 - Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от степени злокачественности по ВОЗ

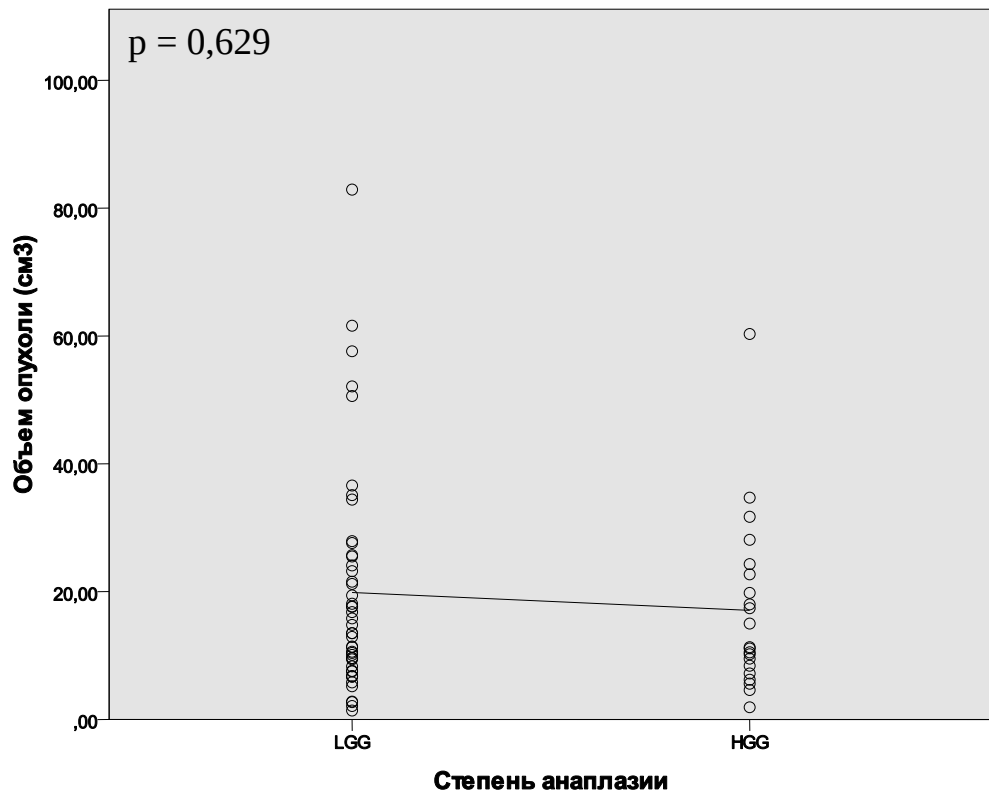


Рисунок 15 - Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от гистологической подгруппы

Волюмометрические показатели опухолей до и после резекции имели статистически значимые различия ($p = 0,0003$). Максимальный объем опухоли после хирургического лечения составил 35,5 см³, минимальный - 0,15 см³. $V_{\text{ср}}$ неоплазии после операции - 5,72 см³, $V_{\text{Ме}}$ (Q1-Q3) составляла 3,3 см³ (0,81-6,7) (Рисунок 16).

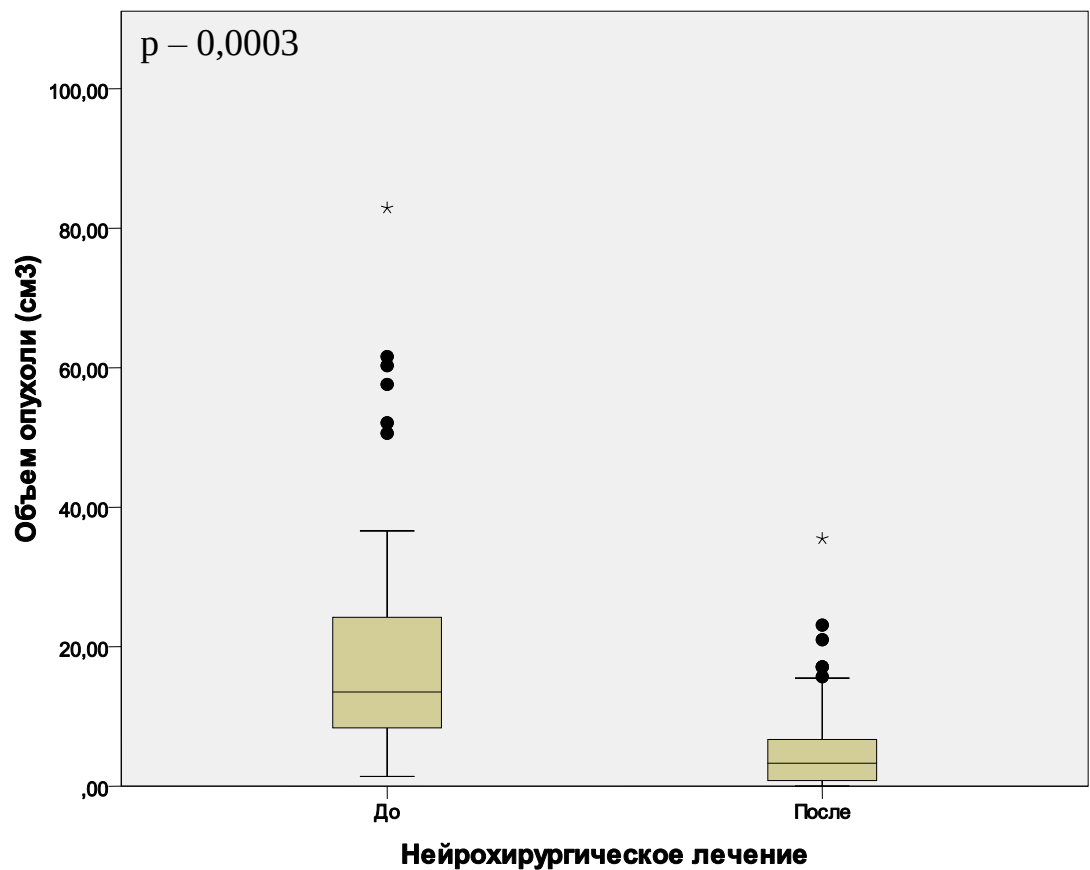


Рисунок 16 - Волюмометрический показатель опухоли до и после резекции

Связь дооперационного объема опухоли со степенью радикальности резекции отсутствовала ($p = 0,56$). Однако была обнаружена корреляционная связь средней силы объема удаленной опухоли и наличия границы опухоль/мозг при интраоперационной визуализации ($p = 0,041$, $r_{\text{ху}} + 0,3$) (Рисунок 17, 18).

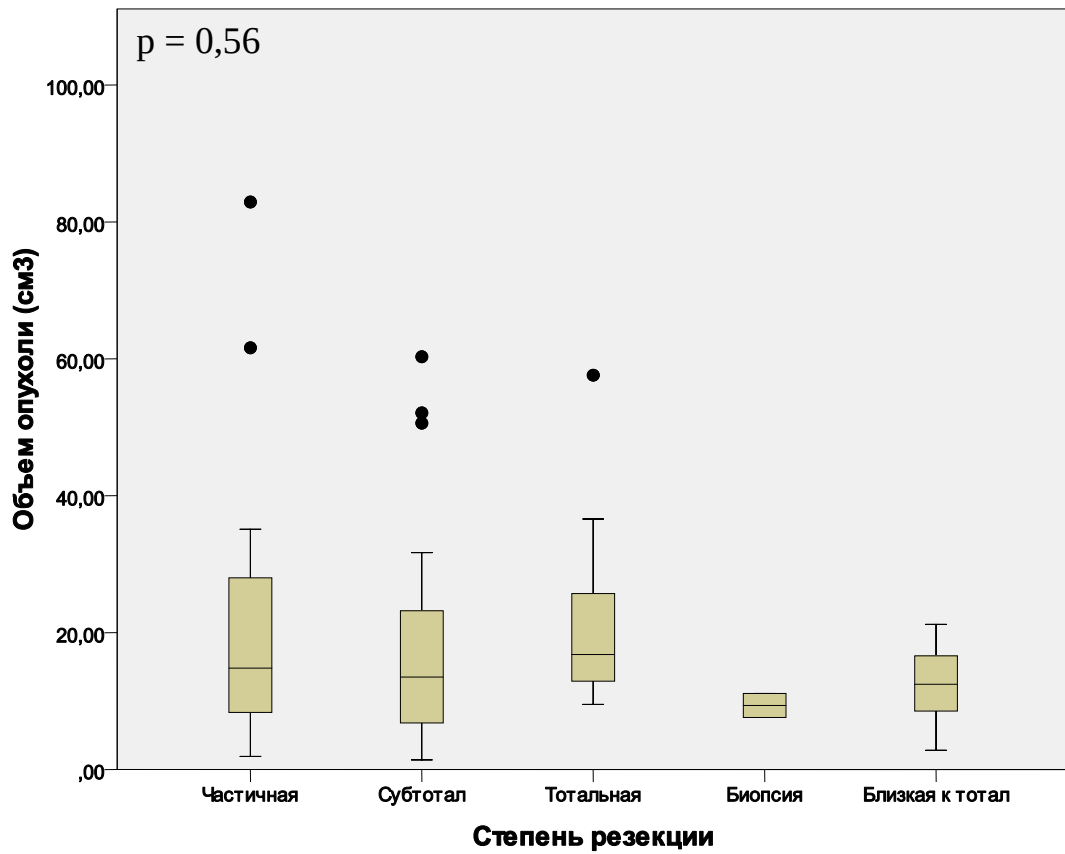


Рисунок 17 - Волюмометрический показатель опухоли после нейрохирургического лечения в зависимости от степени резекции

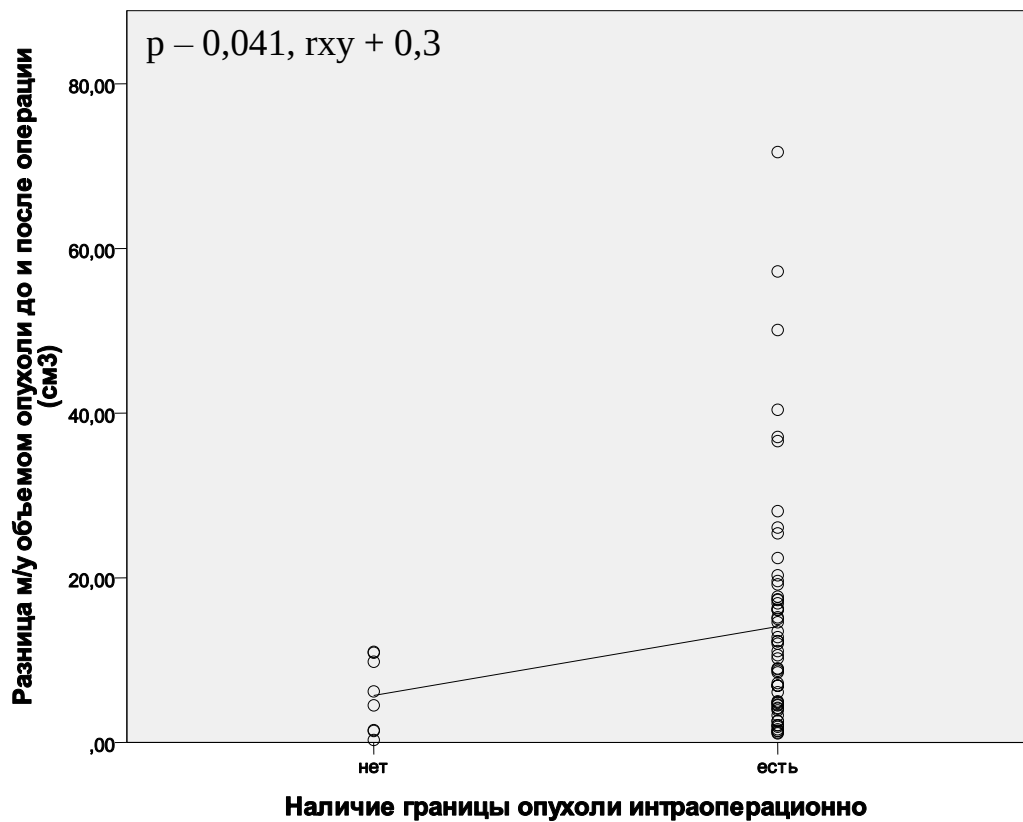


Рисунок 18 – Разница волюмометрических показателей опухоли до и после резекции в зависимости от наличия границ узла

Тяжесть состояния пациентов, а также наличие неврологического дефицита в послеоперационном периоде не имели статистически значимой связи с волюмометрическими показателями оставшегося фрагмента опухоли ($p = 0,71$).

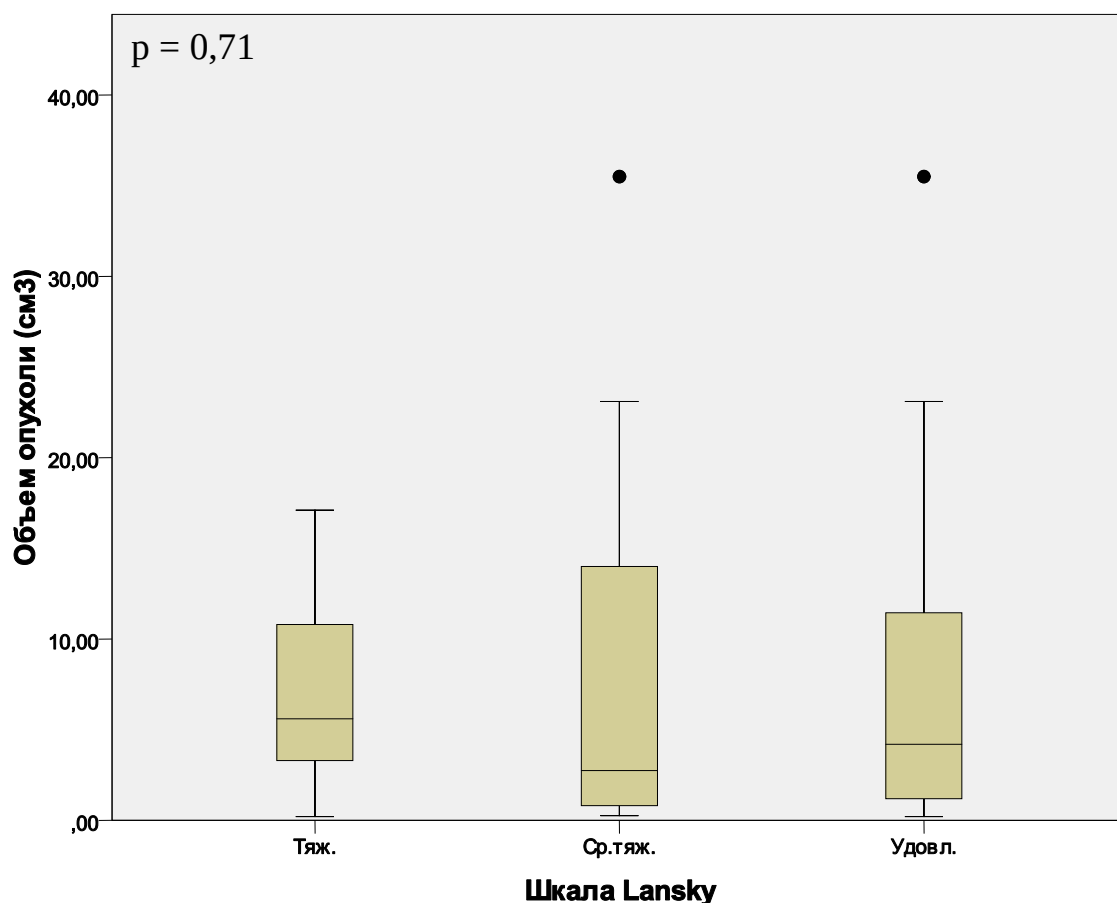


Рисунок 19 – Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от функционального статуса пациента после операции

Была обнаружена статистически значимая разница волюмометрических показателей остаточной опухоли LGG между группой пациентов со стабилизацией процесса и группой с продолженным ростом опухоли ($p = 0,009$). При сравнении группы стабильного течения бластоматозного процесса с группой процидива среди HGG разница показателей объема опухоли была не значима ($p = 0,26$) (Рисунок 20).

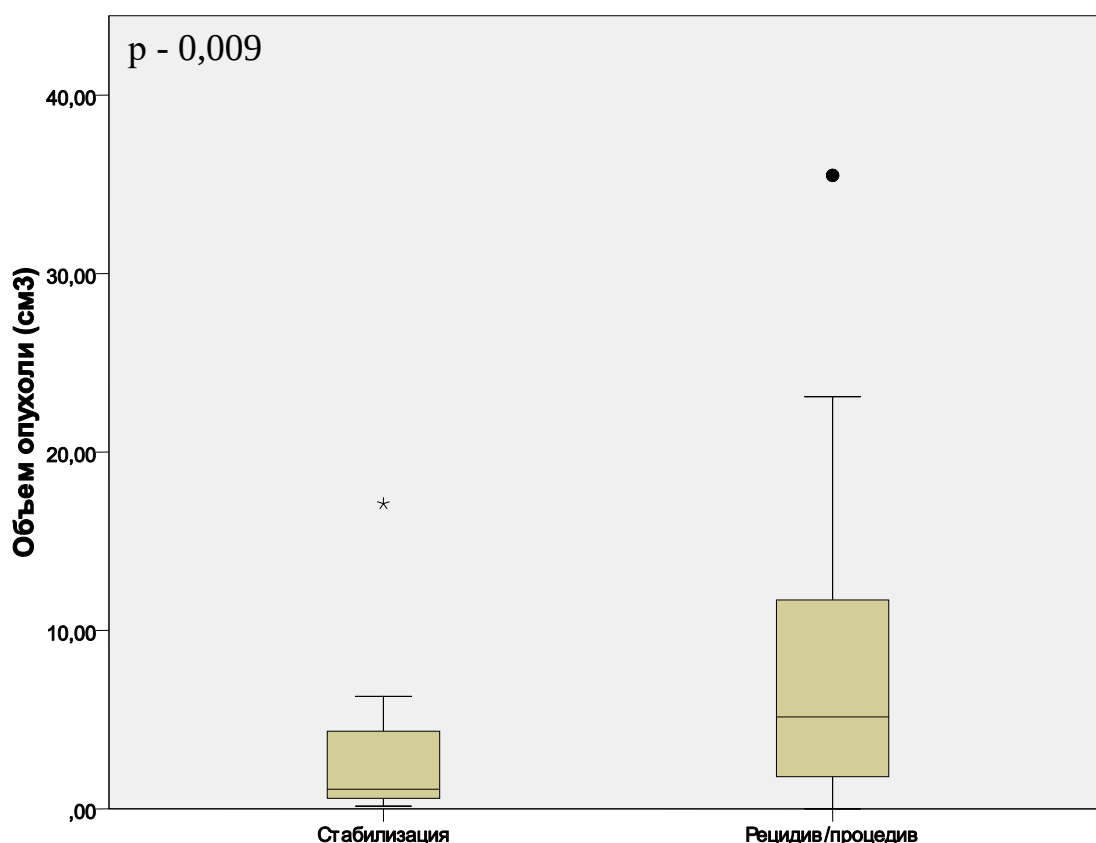


Рисунок 20 - Волюмометрический показатель опухоли в группе стабилизации роста опухоли и в группе рецидива/продолженного роста

Учитывая наличие статистически значимой разницы остаточных объемов LGG между групп со стабильным течением и продолженным ростом, был произведен ROC анализ с целью бинарной классификации и определения порога отсечения прогноза дальнейшего события – стабилизация/продолженный рост опухоли. В данный анализ вошли пациенты с LGG проходившие только нейрохирургическое лечение. Результаты проведенного ROCанализа продемонстрировали статистически значимую обратную связи между объемом остаточной опухоли и дальнейшим событием стабилизация/процедив ($p = 0,009$) (Рисунок 21).

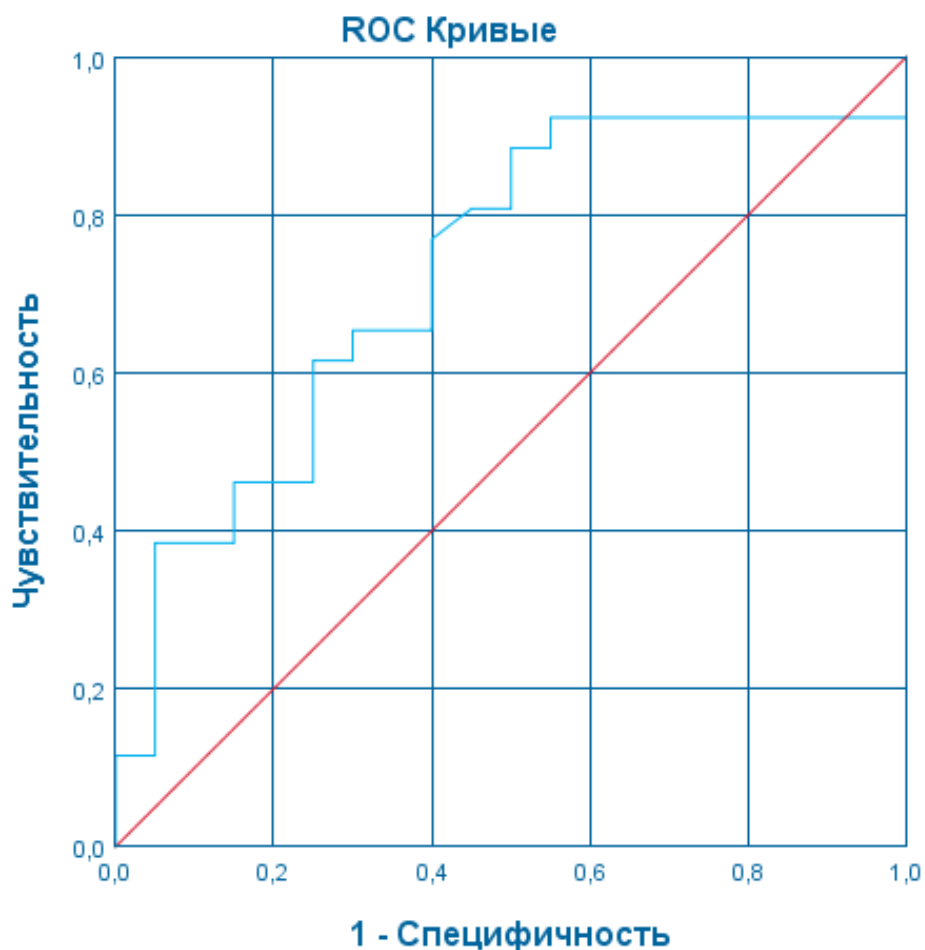


Рисунок 21 – Результаты ROC анализа: диагональные сегменты, сгенерированные связями

По данным координат кривой ROC анализа в случае низкого волнометрического показателя остаточной LGG прогнозировалась высокая вероятность стабильного течения процесса/отсутствия процидива, однако стоит учесть, что с повышением показателя объема опухоли и со снижением вероятности стабильного течения заболевания специфичность метода к данным параметрам снижалась (Таблица 2).

Таблица 2 – Координаты кривой ROC анализа

Волюмометрический показатель (см3)	Вероятность стабильного течения/отсутствия процидива (%)	Специфичность
,0750	92,3	1,000
,1900	92,3	0,950
,2550	92,3	0,900
,3550	92,3	0,850
,5050	92,3	0,800
,5900	92,3	0,750
,6350	92,3	0,700
,6850	92,3	0,650
,7050	92,3	0,600
,7600	92,3	0,550
,8550	88,5	0,550
1,0500	88,5	0,500
1,2500	80,8	0,500
1,4500	80,8	0,450
1,7000	76,9	0,400
2,1500	73,1	0,400
2,6000	69,2	0,400
2,7500	65,4	0,400
2,8500	65,4	0,350
3,0500	65,4	0,300
3,2500	61,5	0,300
3,9000	61,5	0,250
4,8000	53,8	0,250
5,1500	50,0	0,250
5,3000	46,2	0,250
5,5500	46,2	0,200
5,7500	46,2	0,150
5,9500	42,3	0,150
6,1500	38,5	0,150
6,2500	38,5	0,100
6,7000	38,5	0,050
7,5000	34,6	0,050
9,5500	30,8	0,050
11,4500	26,9	0,050
12,6000	23,1	0,050
14,2500	19,2	0,050
15,3500	15,4	0,050
16,4000	11,5	0,050
19,0500	11,5	0,000
22,0500	07,7	0,000
29,3000	03,8	0,000
36,5000	00,0	0,000

Порогом отсечения был остаточный объем опухоли 3,05 см³. При значении объема остаточной опухоли менее данного значения прогнозировалась стабилизация опухолевого процесса. При сохранении объема опухоли 3,05 см³ и более пациентов относили к группе высокого риска рецидива.

В группе пациентов с продолженным ростом показатели остаточного объема опухоли после хирургического лечения и при рецидиве вне зависимости от степени анаплазии были статистически значимыми ($p = 0,04$) (Рисунок 22).

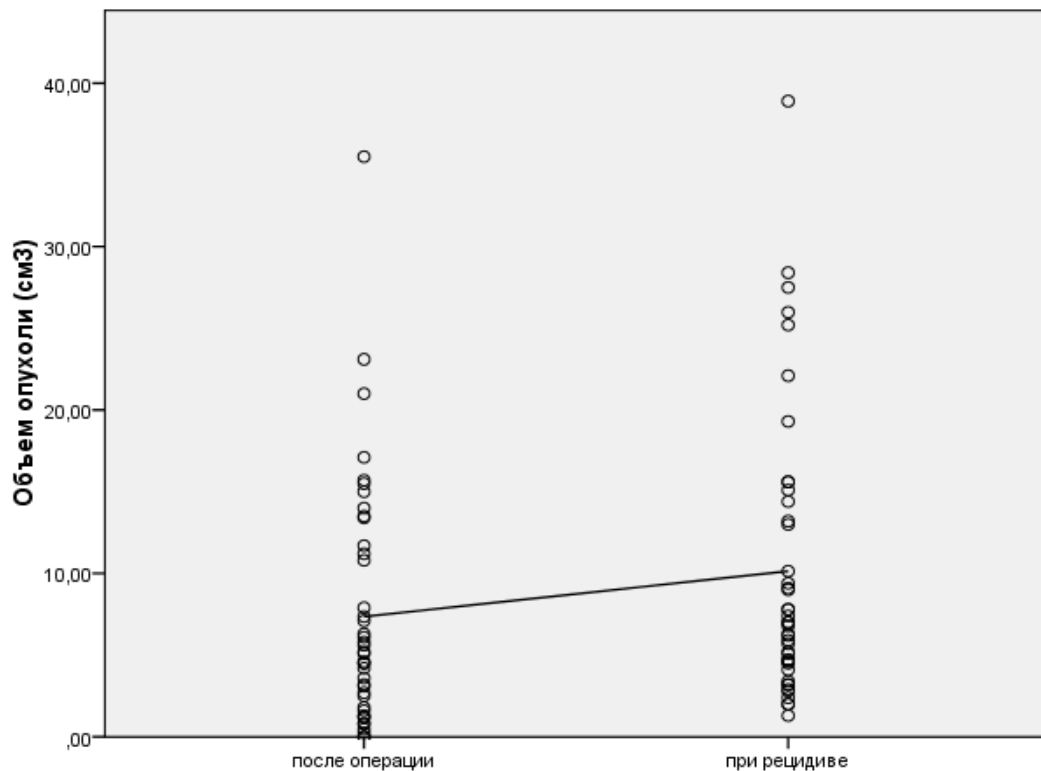


Рисунок 22 – Волюмометрический показатель опухоли после резекции и при выявленном продолженном росте

Разница волюмометрических показателей HGG после хирургического лечения у пациентов, имевших в анамнезе метастазирование и без распространения процесса была статистически незначима ($p = 0,89$) (Рисунок 23).

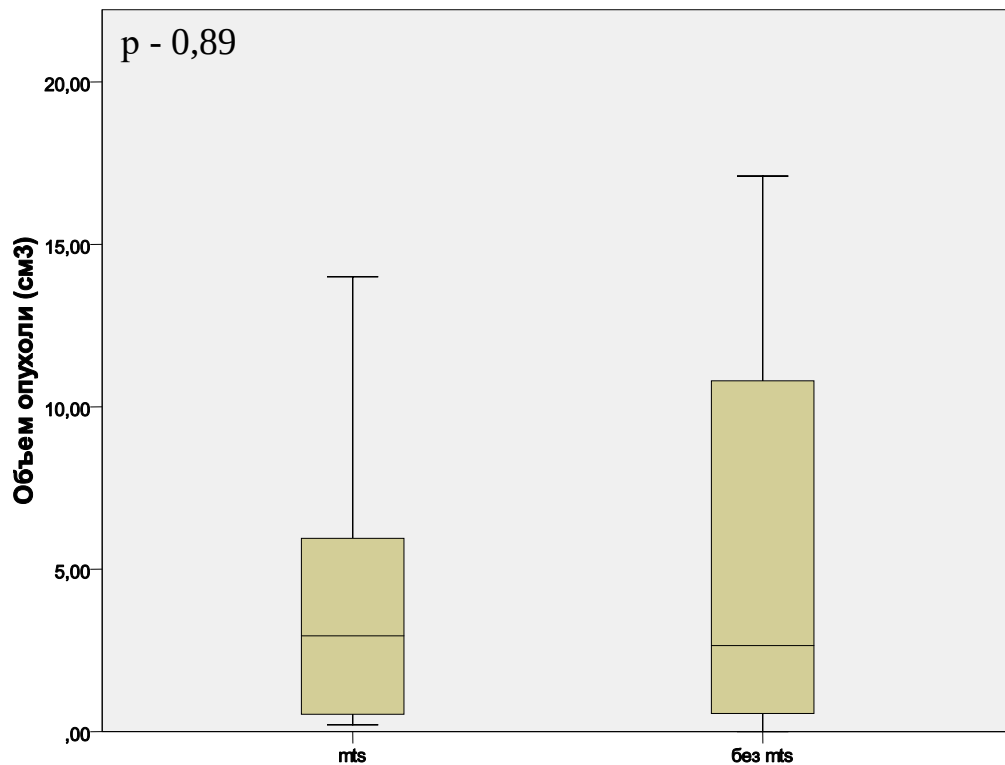


Рисунок 23 – Волюмометрический показатель опухоли в зависимости от наличия метастазирования

По результатам нашего исследования средний дооперационный объем опухоли у мальчиков выше, чем у девочек, однако данный показатель не имел статистической значимости ($p = 0,288$). Распределение волюмометрических показателей опухолей по возрастным группам также не имела статистической значимости ($p = 0,674$). Наибольший объем опухоли (83 см³) отмечается в группе grade 1, однако средние показатели всех четырех групп не имеют выраженных различий. Также отсутствовали различия при сравнении объема опухоли в группах LGG и HGG ($p = 0,629$).

Особенности неврологических проявлений основного заболевания, таких как гипертензионный синдром, мозжечковый дефицит, парезы, бульбарные проявления, судорожный синдром, в том числе офтальмологические изменения на глазном дне и глазодвигательные нарушения не определялись размером опухоли на дооперационном этапе ($p = 0,152$). Также объем опухоли не влиял на функциональный статус пациентов в дооперационном периоде ($p = 0,721$).

Объем опухоли не зависели от локализации новообразований относительно средней линии и намета мозжечка ($p = 0,743$; $p = 0,969$).

Дооперационный объем опухоли не влиял на степень радикальности хирургического лечения. Наибольшего объема резекции удавалось добиться при наличии границы опухоль/мозг во время интраоперационной визуализации ($p = 0,041$, $gxy + 0,3$).

Тяжесть состояния пациентов, а также наличие неврологического дефицита в послеоперационном периоде не зависели от остаточного объема фрагмента опухоли ($p = 0,71$).

Показатель остаточного объема опухоли влиял на дальнейшее течение заболевания в группе доброкачественных глиальных новообразований. Порогом отсечения был остаточный объем опухоли 3,05 см³. При значении объема остаточной опухоли менее данного значения прогнозировалась стабилизация опухолевого процесса. При сохранении объема опухоли 3,05 см³ и более пациентов относили к группе высокого риска рецидива.

Вне зависимости от степени анаплазии глиомы при продолженном росте отмечалось статистически значимое увеличение узла, всем пациентам было показано повторное лечение ($p=0,04$).

Наличие метастазирования злокачественных глиом опухолей не зависело от остаточного объема новообразования после хирургической резекции. Также волюмометрические показатели опухоли не влияли на частоту летальности от основного заболевания ($p = 0,89$).

3.2 Результаты исследования скорости роста глиом головного мозга у детей

Максимальная скорость роста опухоли среди всех пациентов выборки составила 0,17 см³/сут, минимальная – 0,0002 см³/сут.

В группе пациентов мужского пола средняя скорость роста неоплазии составила 0,0228 см³/сут, в группе пациентов женского пола данный показатель

несколько выше – 0,0242 см³/сут. Статистически значимой разницы скорости роста опухоли между данными группами не выявлена ($p = 0,537$) (Рисунок 24).

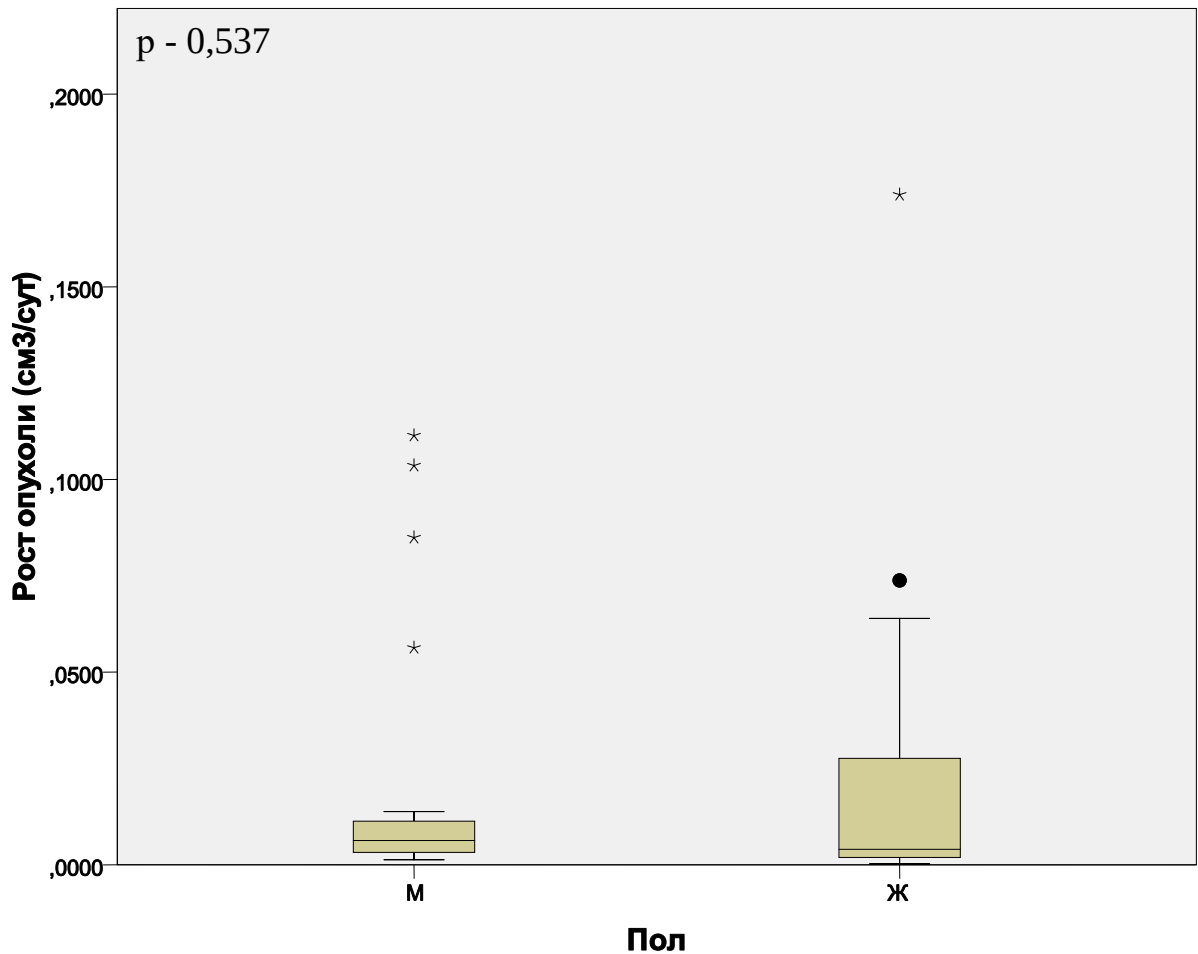


Рисунок 24 – Скорость роста опухоли в зависимости от пола

Распределение скорости роста глиом по возрастным группам не имело статистической значимости ($p = 0,223$), однако по диаграмме с областями отмечались два пика с наибольшими показателями - в группах 1-3года и 8 -11 лет. У детей до 1 года и группе 16-17 лет отмечались наименьшее значение скорости роста опухоли (Рисунок 25).

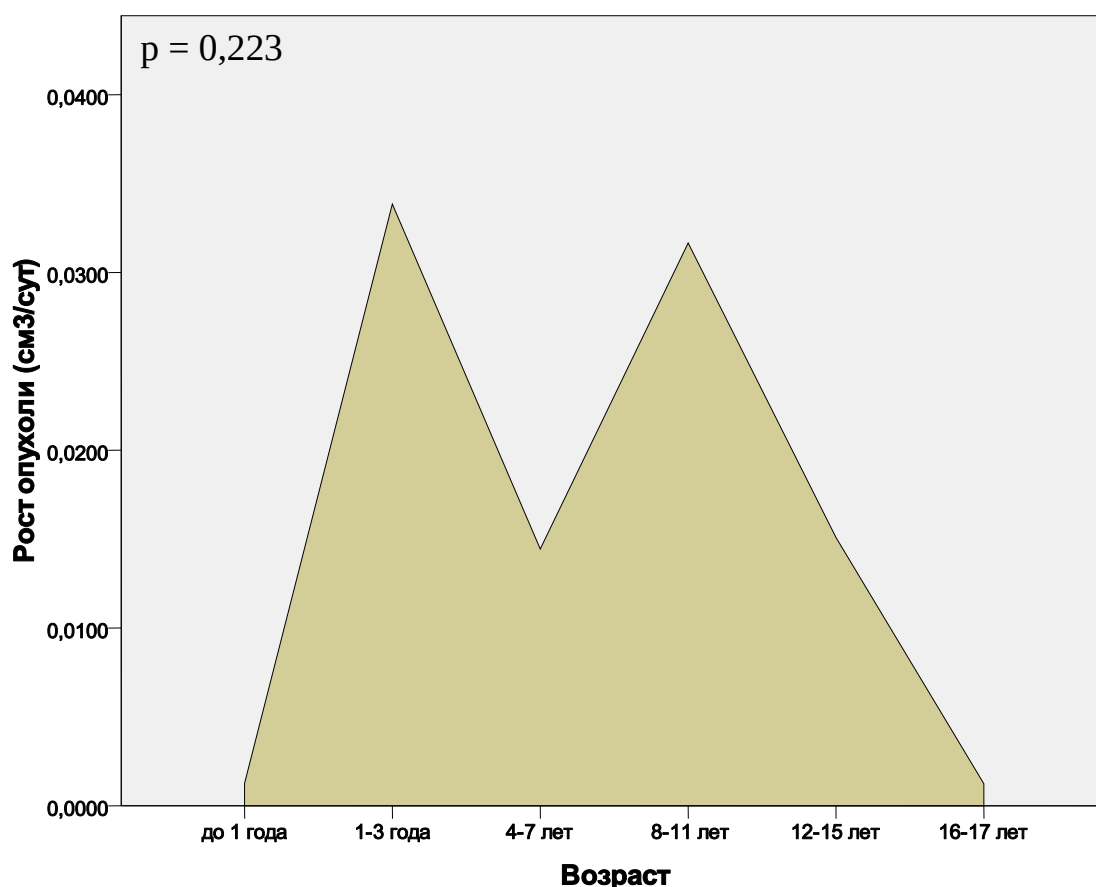


Рисунок 25 – Скорость роста опухоли в зависимости от возраста

Скорость роста опухоли определялся при рецидиве/процидиве после проведенного нейрохирургического лечения, в связи с чем влияние данного показателя на клиническое течение заболевания оценивалась при повторной госпитализации пациента. Особенности неврологических и офтальмологических проявлений при рецидиве/повторном росте новообразования не зависели от скорости роста узла ($p = 0,825$). Статистически значимых различий скорости роста опухоли у пациентов, имеющих разный функциональный статус по шкале Lansky, не определялось ($p = 0,089$) (Рисунок 26).

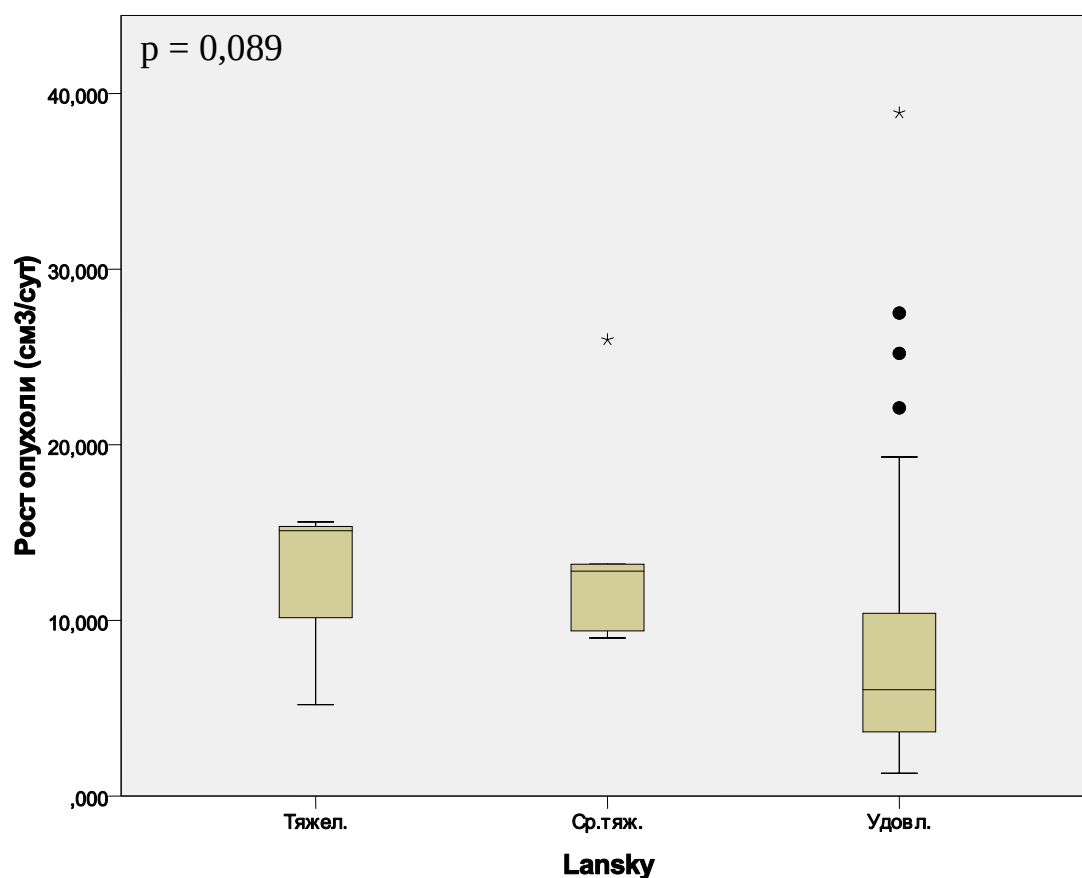


Рисунок 26 – Скорость роста опухоли в зависимости от функционального статуса пациента до операции

Скорость роста глиом в нашей выборке не имела статистически значимых связей с их локализацией относительно средней линии ($p = 0,216$), однако были получены статистически значимые различия скорости роста новообразований в зависимости от их расположения относительно намета мозжечка - увеличение объема супратенториально расположенных опухолей происходило быстрее, чем у субтенториально расположенных узлов ($p = 0,038$) (Рисунок 27, 28).

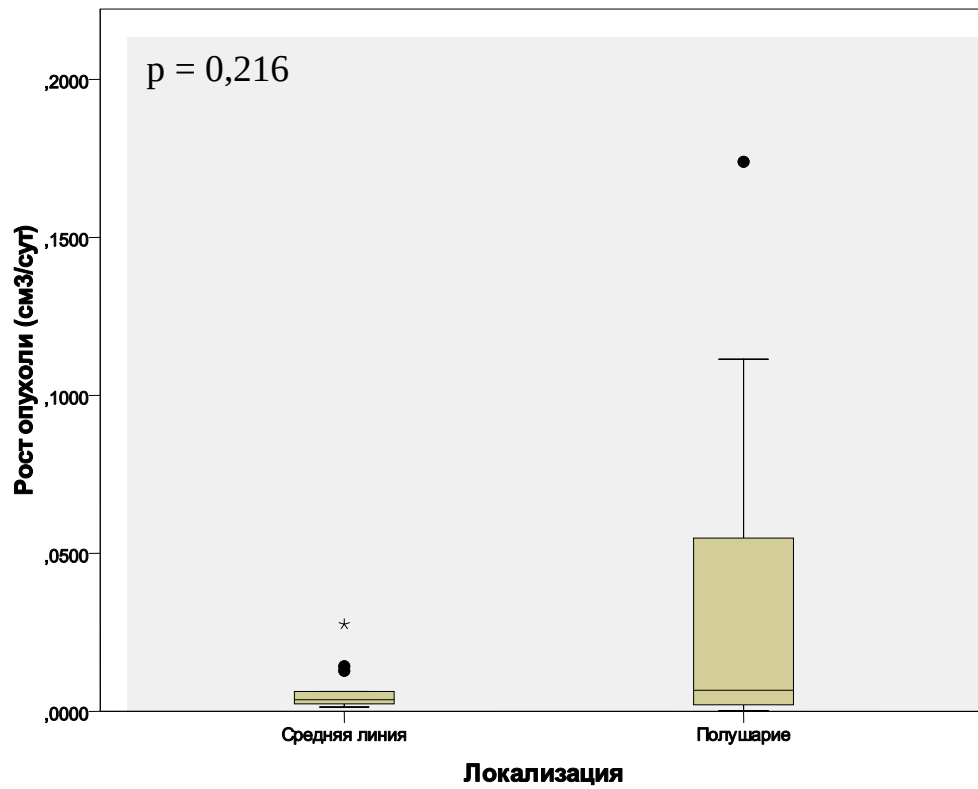


Рисунок 27 – Скорость роста опухоли в зависимости от локализации узла относительно средней линии головного мозга

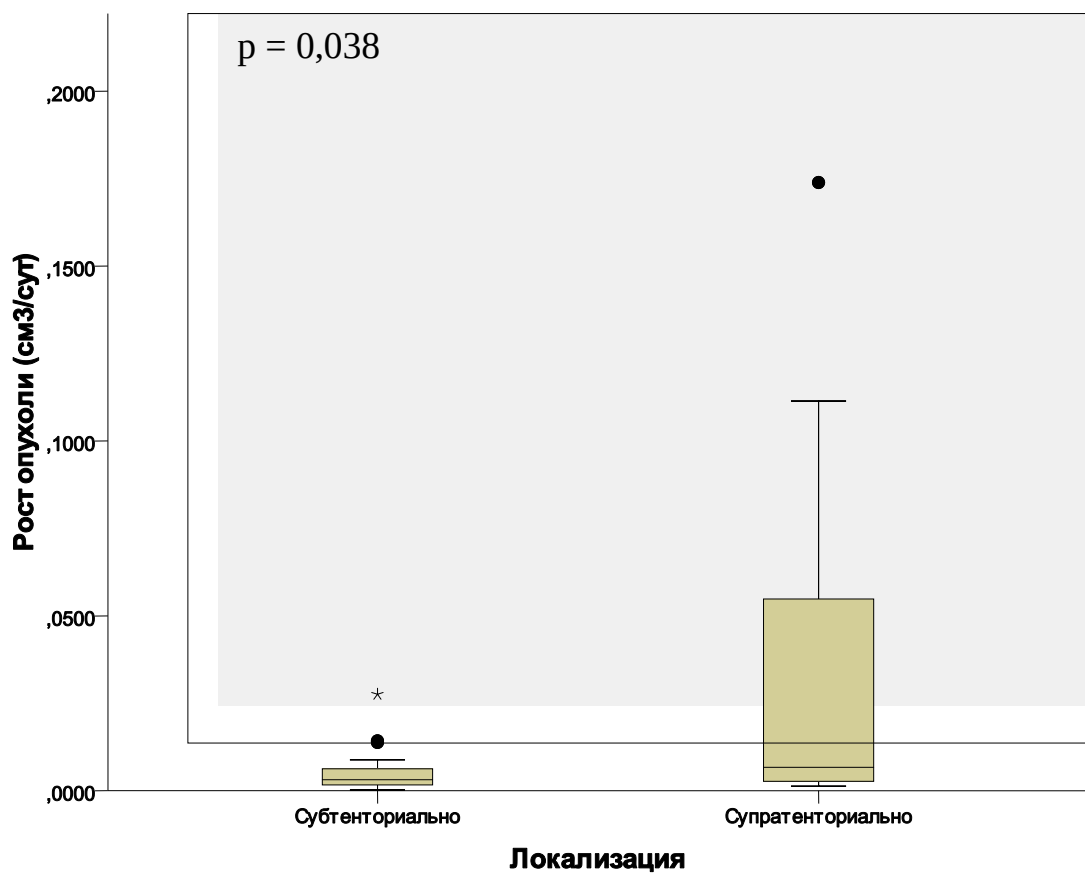


Рисунок 28 - Скорость роста опухоли в зависимости от локализации узла относительно намета мозжечка

Были получены статистически значимые различия при сравнении скорости роста глиом в группах LGG и HGG ($p = 0,006$). В группе LGG $\bar{x}$ составлял 0,009 см³/сут, M_e - 0,003 см³/сут (0,001-0,006), в группе HGG $\bar{x}$ составлял 0,041 см³/сут, M_e - 0,012 см³/сут (0,005-0,063) (Рисунок 29).

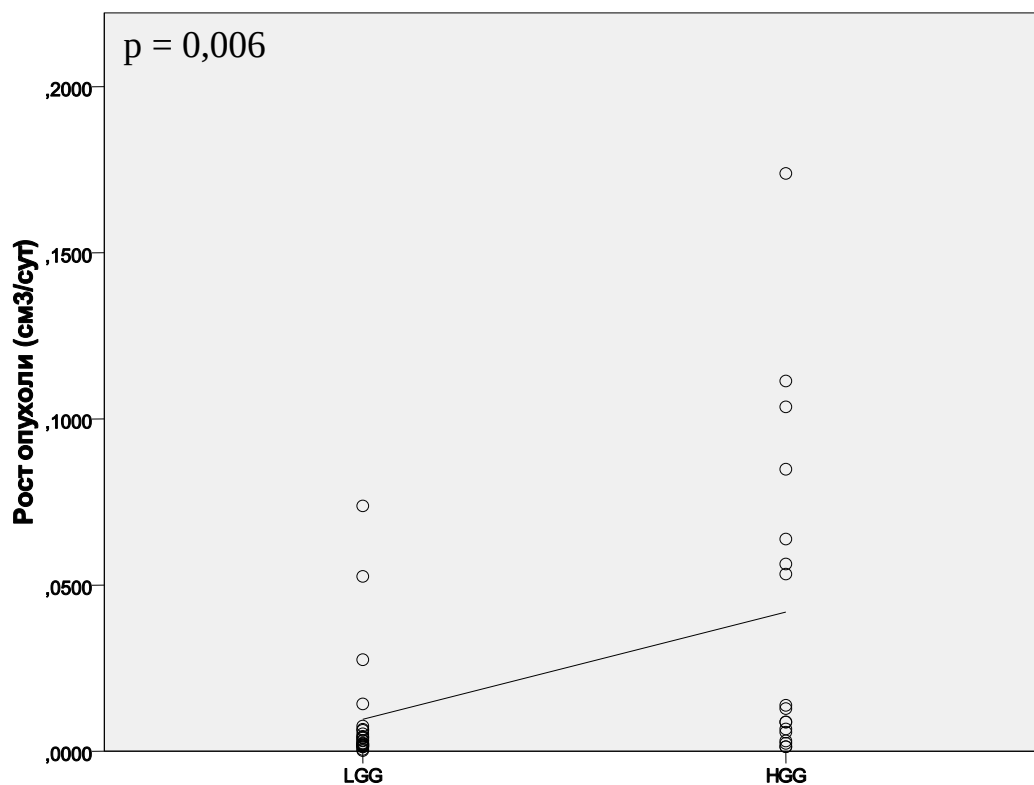


Рисунок 29 – Скорость роста опухоли в зависимости от гистологической подгруппы

Однако при сравнении скорости роста глиом между гистологическими группами, принятых в классификации ВОЗ 2021, статистически значимой разницы получено не было ($p = 0,079$) (Рисунок 30).

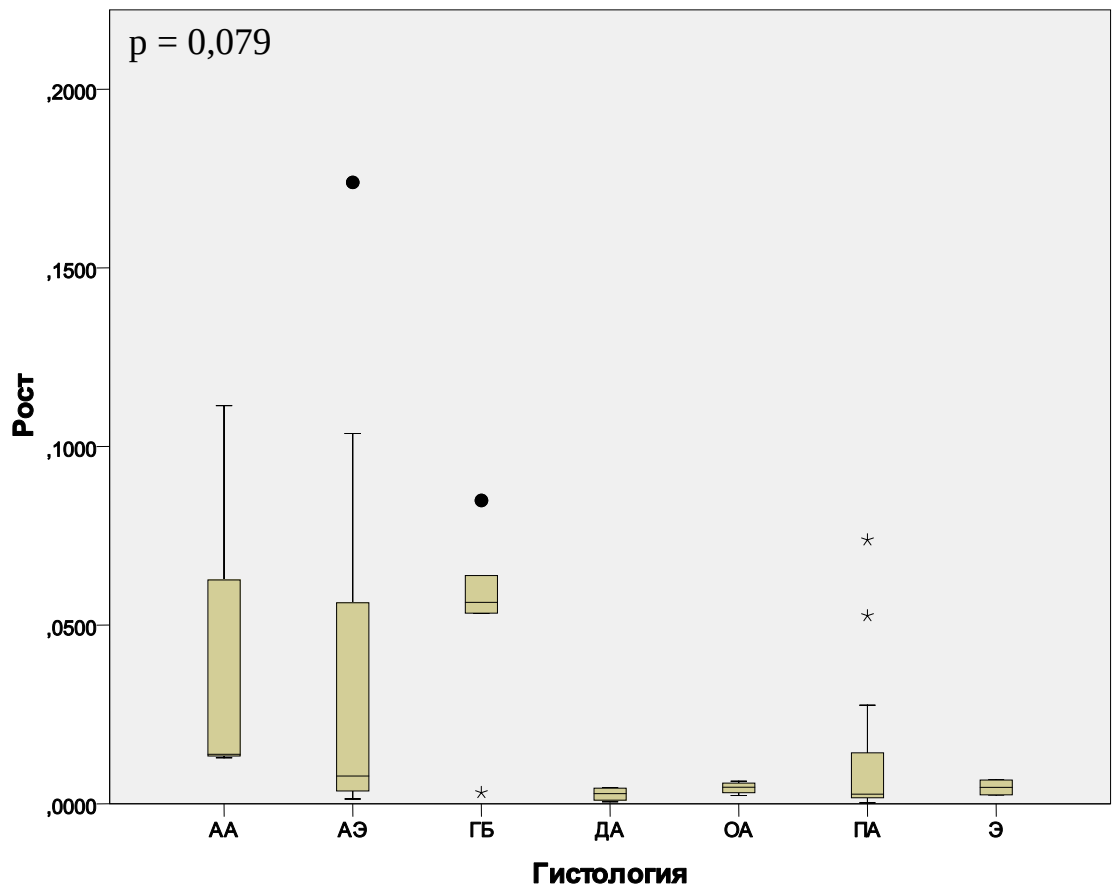


Рисунок 30 – Скорость роста опухоли в зависимости от гистологической подгруппы классификации ВОЗ 2021

Статистически значимая связь степени радикальности резекции, с последующей скоростью роста опухоли при рецидиве/процидиве не выявлена ($p = 0,165$) (Рисунок 31).

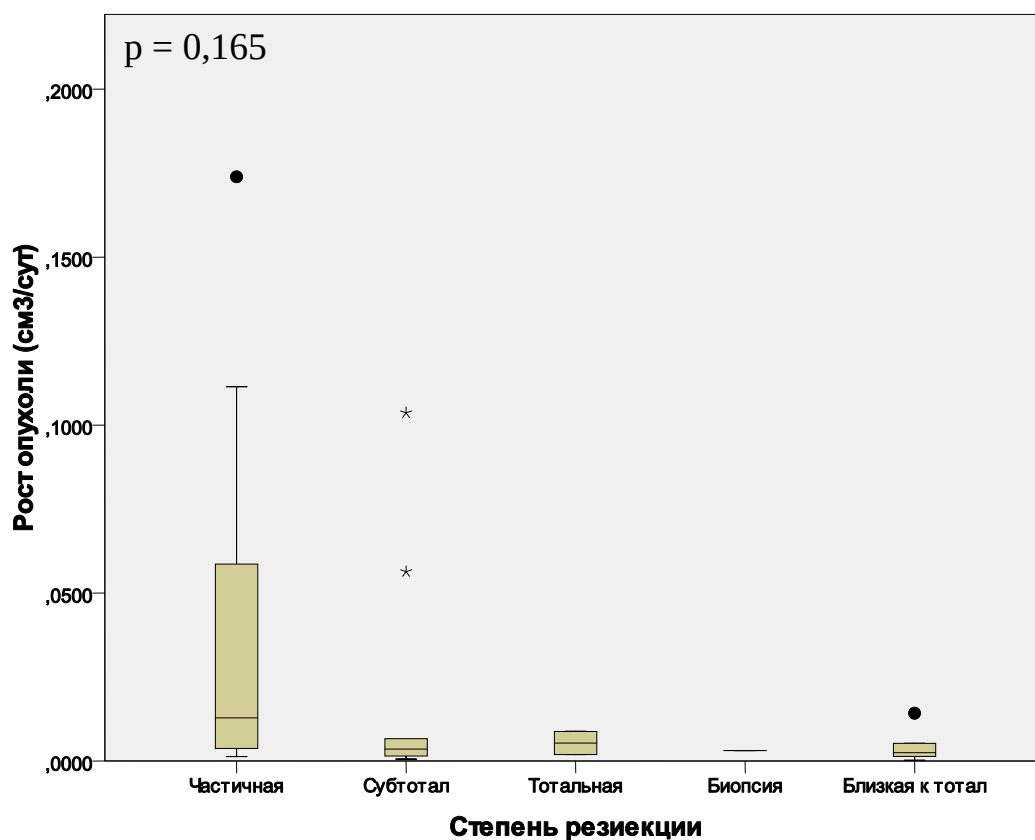


Рисунок 31 – Скорость роста опухоли в зависимости от степени резекции

Отсутствовала статистически значимая связь объема остаточного фрагмента глиомы со скоростью роста опухоли при процидиве, а также не выявлена статистически значимая связь объема удаленного узла со скоростью роста остаточной части новообразования при процидиве ($p = 0,068$; $p = 0,549$) (Рисунок 32, 33).

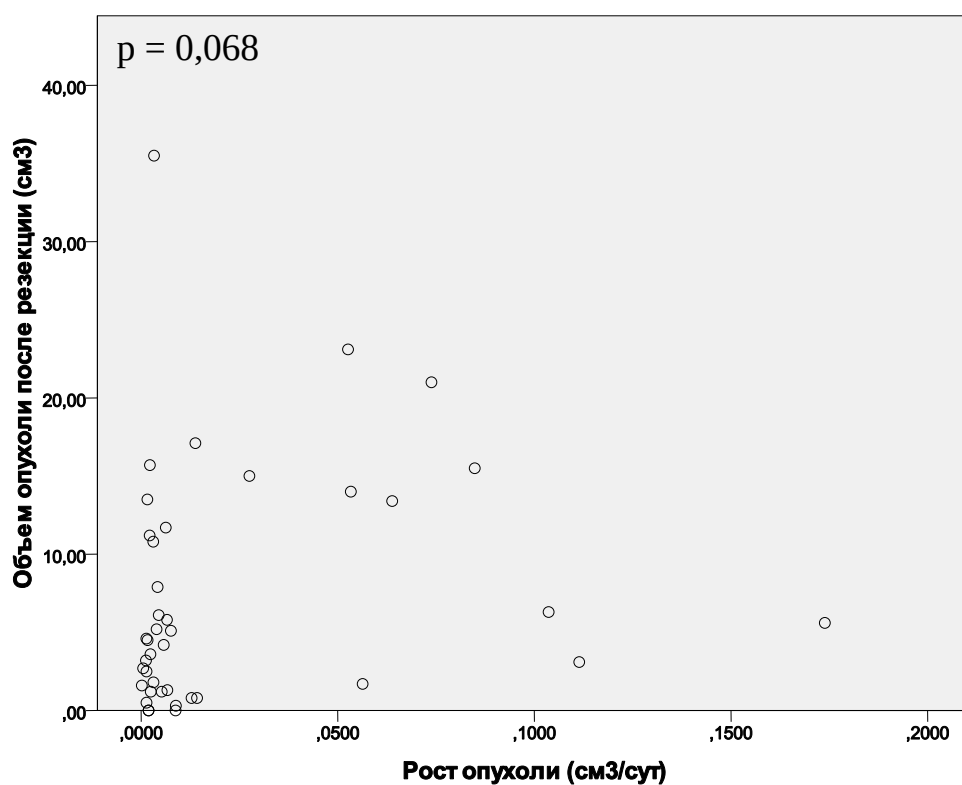


Рисунок 32 - Скорость роста опухоли в зависимости от остаточного объема

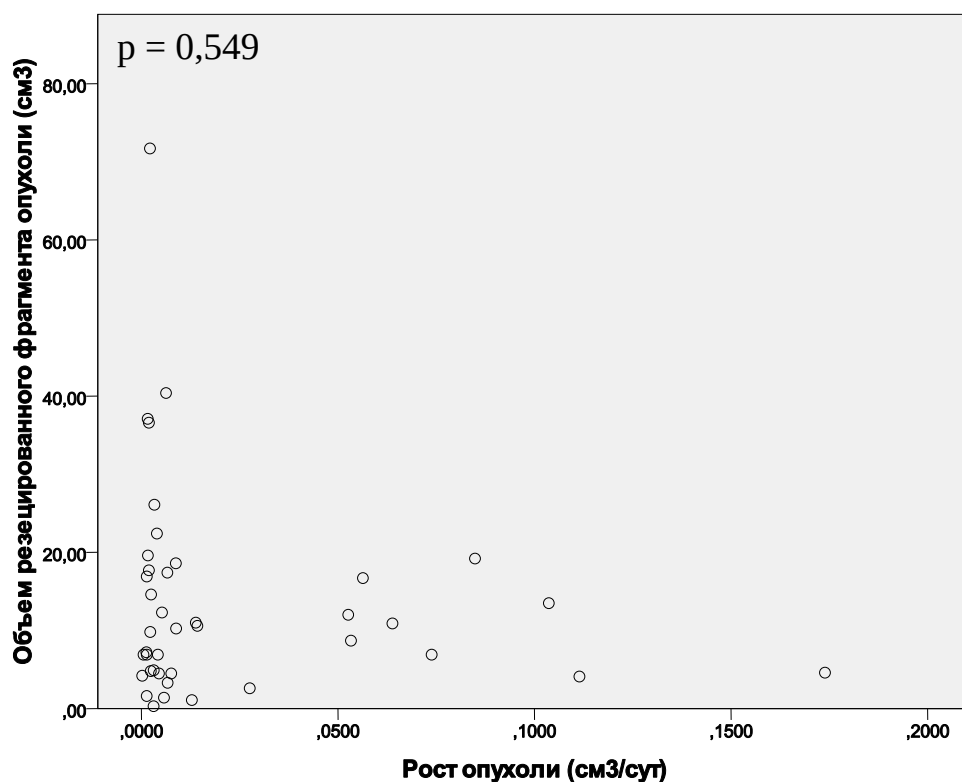


Рисунок 33 - Скорость роста опухоли в зависимости от объема удаленного фрагмента

Показатель скорости роста глиом до и после повторной резекции не имел статистически значимые различия ($p = 0,798$). Средняя скорость роста глиомы до

реоперации составила 0,016 см³/сут, M_e - 0,0061см³/сут (0,003-0,008), тот же показатель после реоперации - 0,016 см³/сут, M_e - 0,01см³/сут (0,002-0,014) (Рисунок 34).

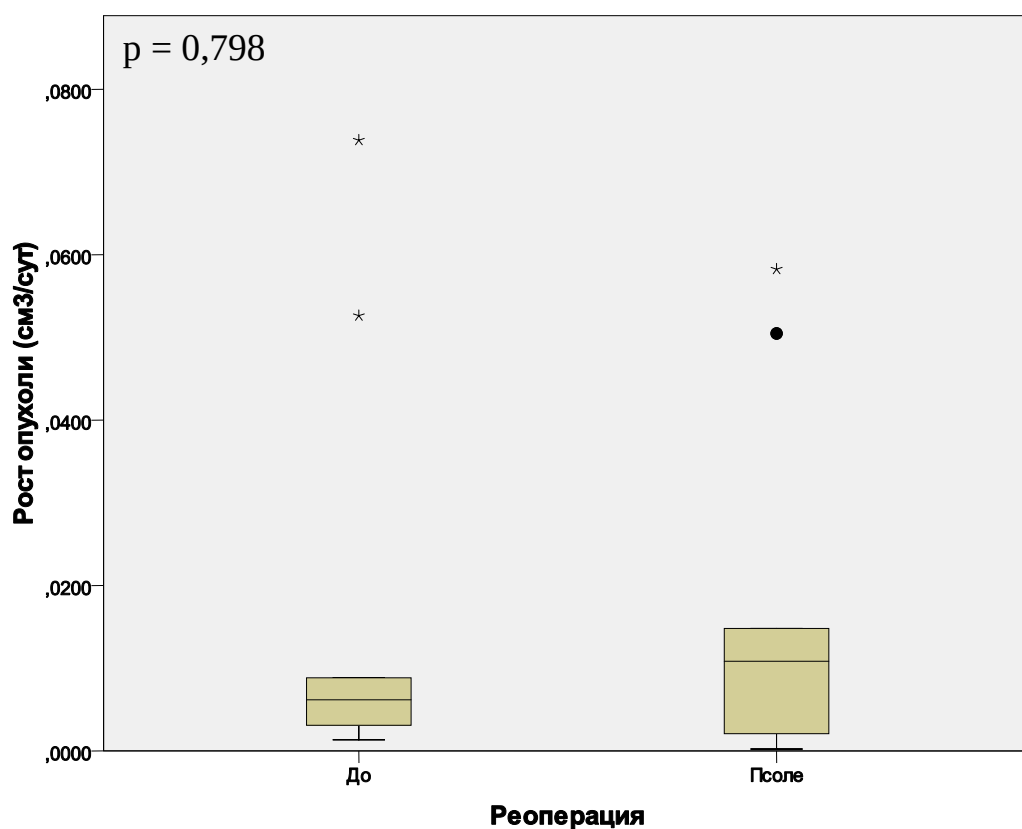


Рисунок 34 - Скорость роста опухоли до и после повторной резекции

Среди пациентов, прошедших в послеоперационном периоде адъювантную терапию было проведено сравнение скорости роста глиомы при рецидиве/процидиве. Статистически значимой разницы скорости роста опухоли у пациентов получивших химиотерапевтическое лечение и пациентов получивших химиотерапевтическое лечение в сочетании с лучевыми методами выявлено не было ($p = 0,883$) (Рисунок 35).

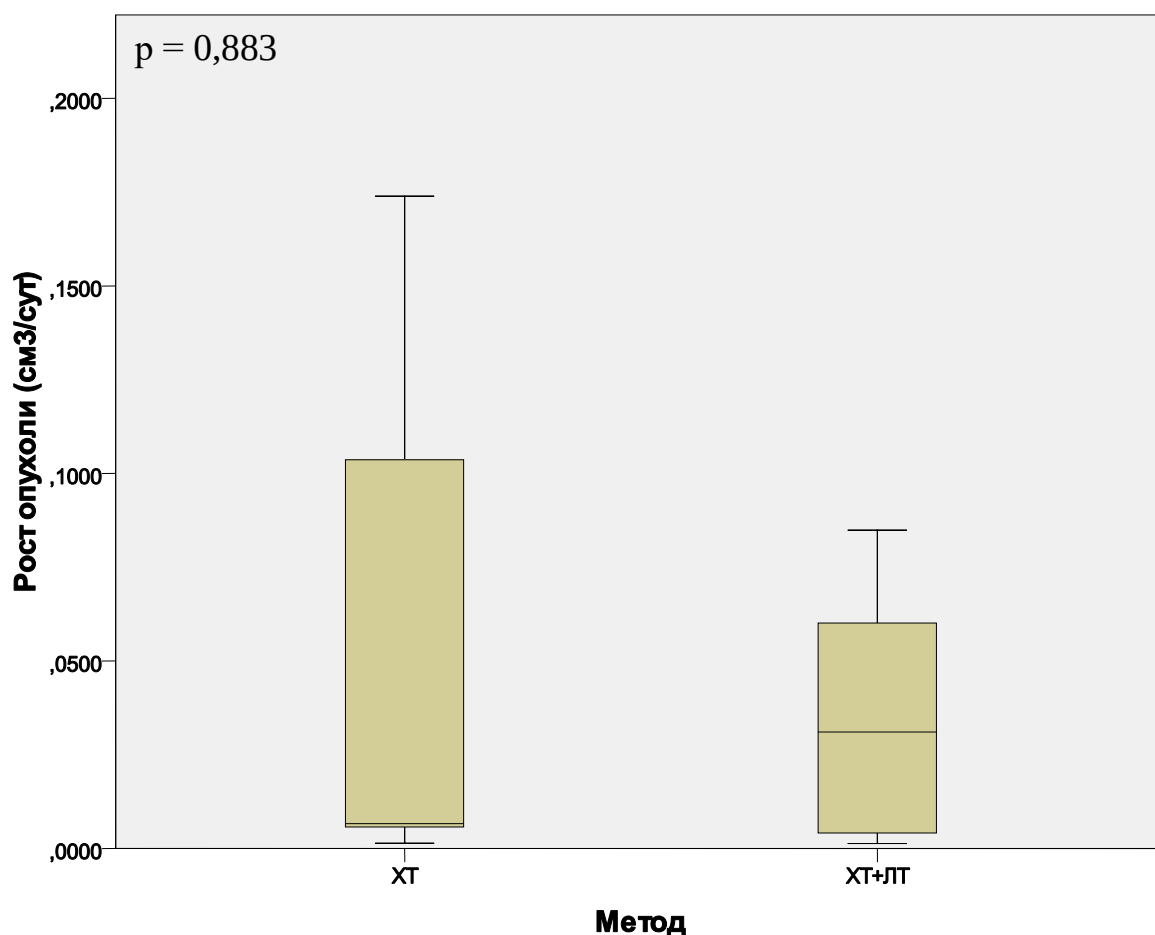


Рисунок 35 - Скорость роста опухоли в зависимости от объема адъювантной терапии

Скорость роста HGG после хирургического лечения у пациентов, имевших в анамнезе метастазирование статистически значимо выше скорости роста злокачественных глиом у пациентов без распространения процесса в анамнезе ($p = 0,011$) (Рисунок 36).

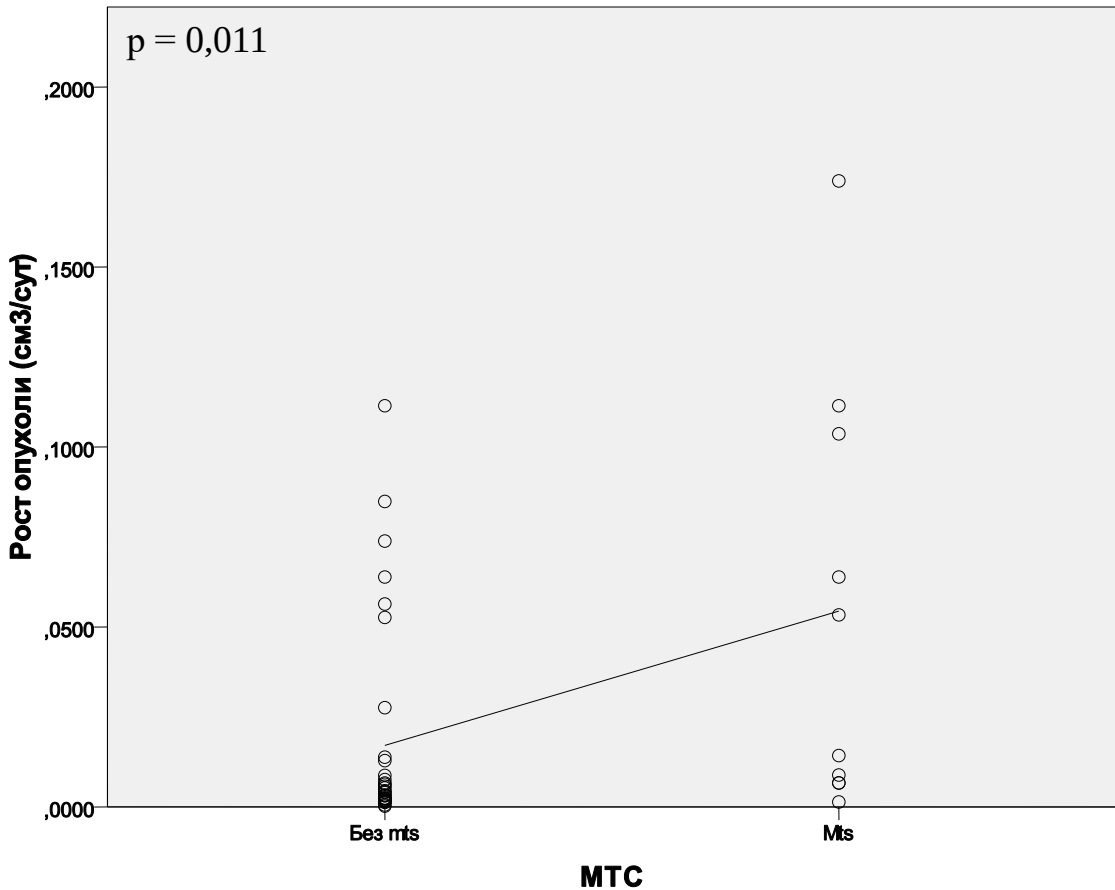


Рисунок 36 - Скорость роста опухоли в зависимости от наличия метастазирования

Показатель скорости роста новообразования глиального ряда у пациентов с летальным исходом был статистически значимо выше показателя скорости роста опухоли у выживших ($p = 0,0011$) (Рисунок 37).

Также выявлена статистически значимая корреляция продолжительности общего периода выживаемости (OS) от скорости роста глиальной опухоли. Наблюдаемая зависимость была описана уравнением (2):

где Y_{os} – общая выживаемость (сут);
Хрост – скорость роста опухоли (см³/сут).

При увеличении скорости роста опухоли на 1 мм³ сут, выживаемость снижалась на 0,012 сут. Корреляционная связь между общей выживаемостью и скоростью роста – прямая умеренная статистически значимая ($r_{xy} = 0,3837$; $p = 0,0158$). Включенные в модель факторы определяли 14,7% дисперсии общей выживаемости (Рисунок 38).

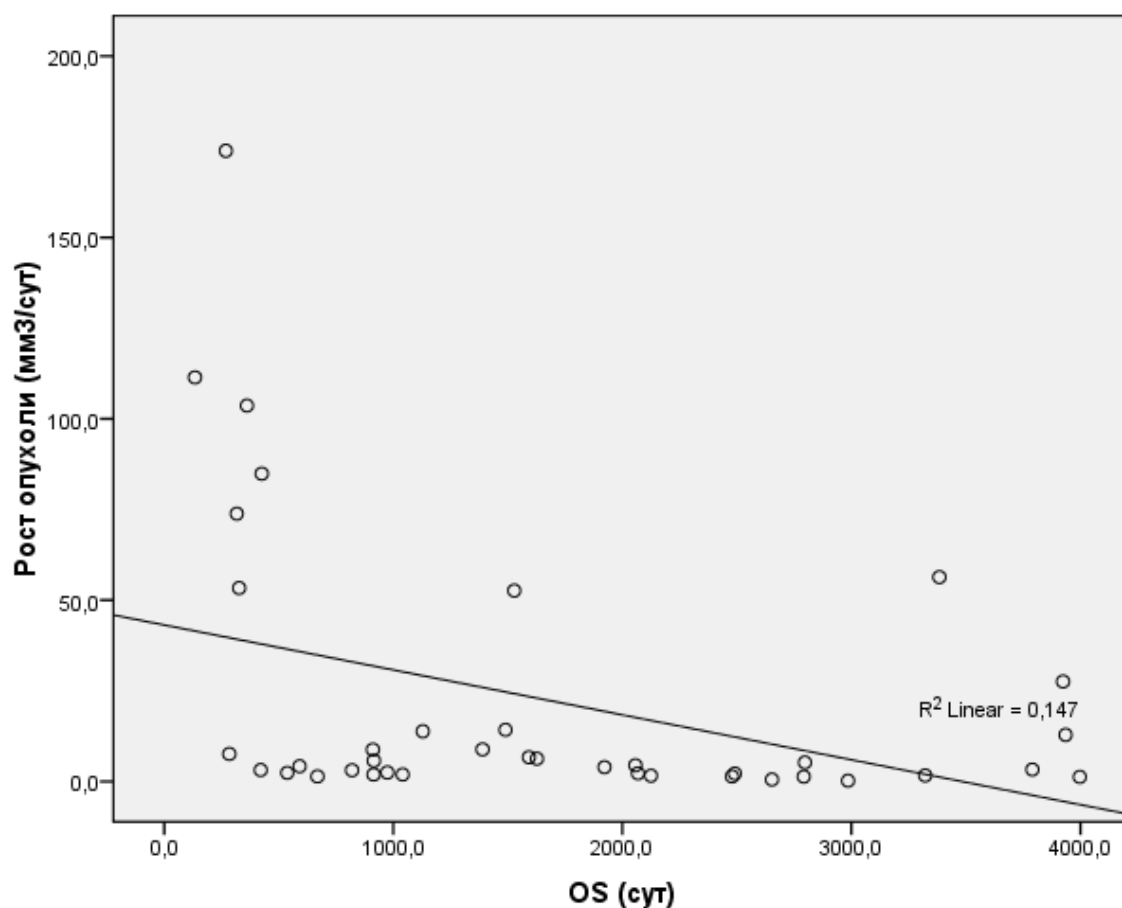


Рисунок 38 - Взаимосвязь скорости роста опухоли и показателя общей выживаемости

По результатам нашего исследования показатели скорости роста опухоли не влияли на функциональный статус, клиническое течение заболевания, неврологический дефицит и офтальмологические изменения у пациентов при повторной госпитализации в связи с рецидивом/процидивом бластоматозного процесса ($p = 0,825$).

Скорость роста глиальных новообразований не зависела от локализации опухоли относительно средней линии мозга, однако опухоли расположенные супратенториальные растут быстрее узлов субтенториальной локализации ($p = 0,038$). Скорость роста опухоли в случаях с HGG статистически значимо выше скорости роста LGG ($p = 0,006$). Однако при сравнении скорости роста глиом между гистологическими группами, принятых в классификации ВОЗ 2021, статистически значимой разницы получено не было ($p = 0,079$).

Степень резекции опухоли и ее остаточный объем не влияли на показатели

скорости роста при рецидиве/процидиве ($p = 0,068$; $p = 0,549$). Скорость роста опухоли статистически значимо не менялась до и после повторной резекции ($p = 0,798$).

Статистически значимой разницы скорости роста опухоли у пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение и пациентов получивших химиотерапевтическое лечение в сочетании с лучевыми методами выявлено не было ($p = 0,883$).

Также было установлено, что для быстрорастущих злокачественных глиом характерно метастазирование ($p = 0,011$).

Скорость роста для глиальных опухолей вне зависимости от их степени анаплазии оказался прогностически важным фактором по результатам проведенного статистического анализа ($p = ,0011$). При увеличении скорости роста опухоли на 1 мм³ сут, ожидаемое снижение показателя общей выживаемости может составить до 0,012 сут.

3.3 Варианты кинетических кривых роста глиом и факторы, влияющие на них

В результате графического отображения изменений объема опухоли в динамике по данным МРТ для всех 67 пациентов были получены различные варианты кинетических кривых, которые были сгруппированы на следующие варианты:

1. Плато – характеризуется отсутствием изменений объема остаточной опухоли после проведенной фрагментарной резекции или биопсии (Рисунок 39);

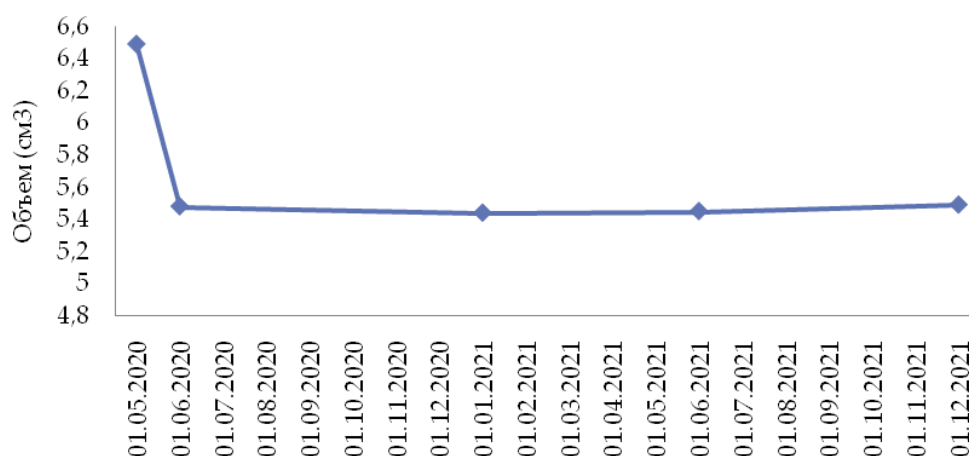


Рисунок 39 – Вариант кинетики опухоли по типу «плато»

2. Степенная/линейная кинетика – увеличение остаточного объема опухоли происходит медленно, без нисходящих или резко восходящих участков графика (Рисунок 40);

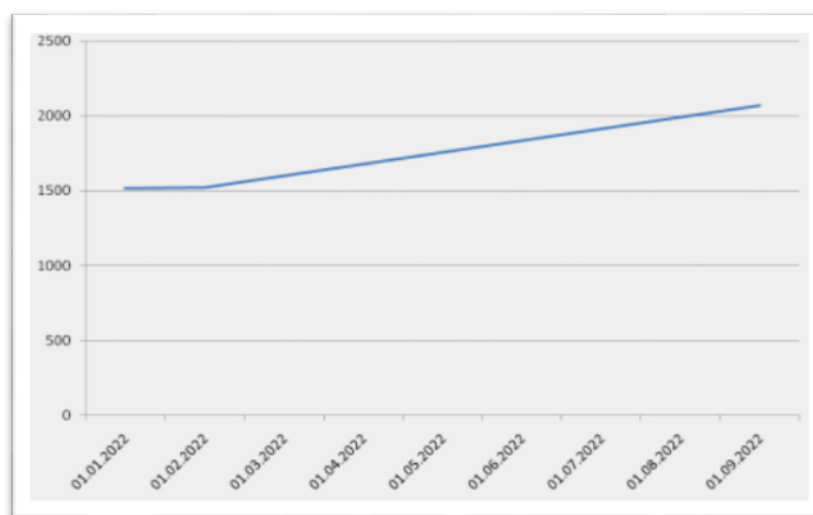


Рисунок 40 – Вариант кинетики опухоли с линейным ростом

3. Сигмовидная или ее частный вариант кривая Гомперца – отмечается медленное увеличение объема опухоли в начале и в конце периода наблюдения, при этом в середине периода отмечается скачек роста (Рисунок 41);

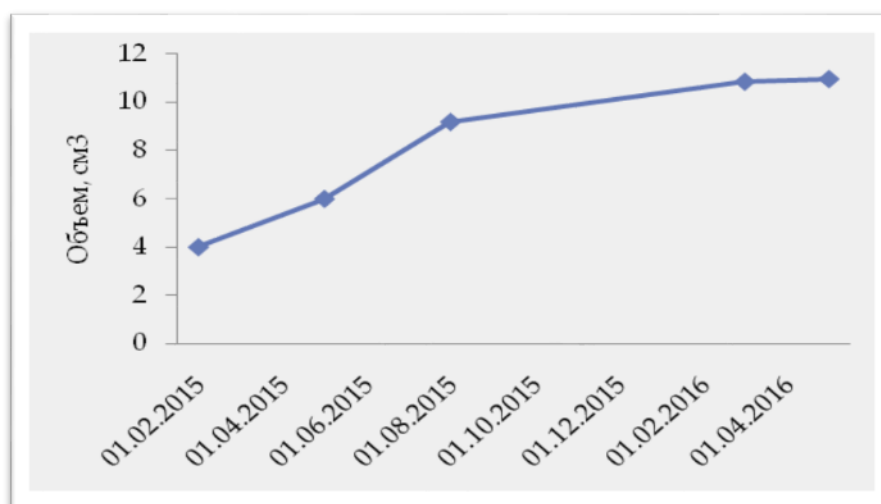


Рисунок 41 – Вариант кинетики роста опухоли по типу функции Гомпреца

4. Экспоненциальный рост – варианты графиков с наиболее интенсивным увеличением объема опухоли за время наблюдения (Рисунок 42).

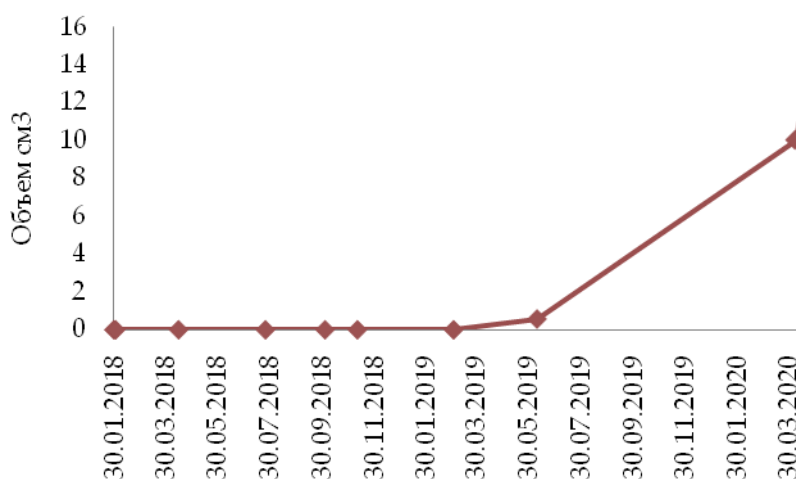


Рисунок 42 – Экспоненциальный вариант кинетики роста опухоли

Полученные кинетические кривые были основаны на предположенных в более ранних исследованиях моделях роста опухолей, с использованием оценки максимального соответствия (математические выражения приведены в таблице 3).

Таблица 3 – Модели роста, оценки параметров и значения логарифмического соответствия

Модель	Математическая модель	Статистическая модель	Оценки параметров	Логарифмическое значение соответствия
Экспоненциальный рост	$V(t) = V_0 * \exp(\alpha t)$	$\log V(t) = \log V_0 + \alpha t + \varepsilon = \mu + \varepsilon$	$\alpha = 0,01215$	-73,135
			$\sigma = 1,6123$	
			$\beta = -0,4420$	
Линейный рост	$V(t) = (4\pi/3) * (r_0 + \alpha t)^3$	$\log V(t) = \log 4\pi/3 + 3\log(r_0 + \alpha t) + \varepsilon = \mu + \varepsilon$	$\alpha = 0,008314$	-54,23
			$\sigma = 1,5037$	
			$\beta = -0,4415$	
РостS-образный, Гомперца	$V(t) = K * \exp[\log(V_0 / K) * \exp(-\alpha t)]$	$\log V(t) = \log K + \log(V_0 / K) * \exp(-\alpha t) + \varepsilon = \mu + \varepsilon$	$\alpha = 0,007545$	-53,835
			$K = 158,04$	
			$\sigma = 1,5345$	
			$\beta = -0,4515$	
Примечание: K — асимптота кривой роста в модели Гомпертца; r_0 — радиус опухоли при первом сканировании; t — время; V — объем при втором сканировании, V_0 — объем при первом сканировании; α — параметр роста; β — параметр ошибки; ε , параметр случайной ошибки ($0, \sigma^2 * e^{\beta \mu}$); μ , уравнения для каждой модели				

Среди всех пациентов выборки распределение встречаемости вариантов кинетики роста глиом выглядело следующим образом: плато – 35,8%, линейный рост – 13,4%, гомперцевская модель – 17,9%, S-образная кривая – 14,9%, экспоненциальный характер роста – 17,9%. После проведения реоперации характер кривой роста изменился в 7,4% случаев, из них в 40% после третьей резекции. Как среди мальчиков (41%), так и среди девочек (28%) преобладал вариант роста по типу плато – стабилизация остаточного фрагмента глиомы. Статистически значимая зависимости варианта кинетической кривой от пола пациента не была выявлена ($p = 0,627$) (Рисунок 43).

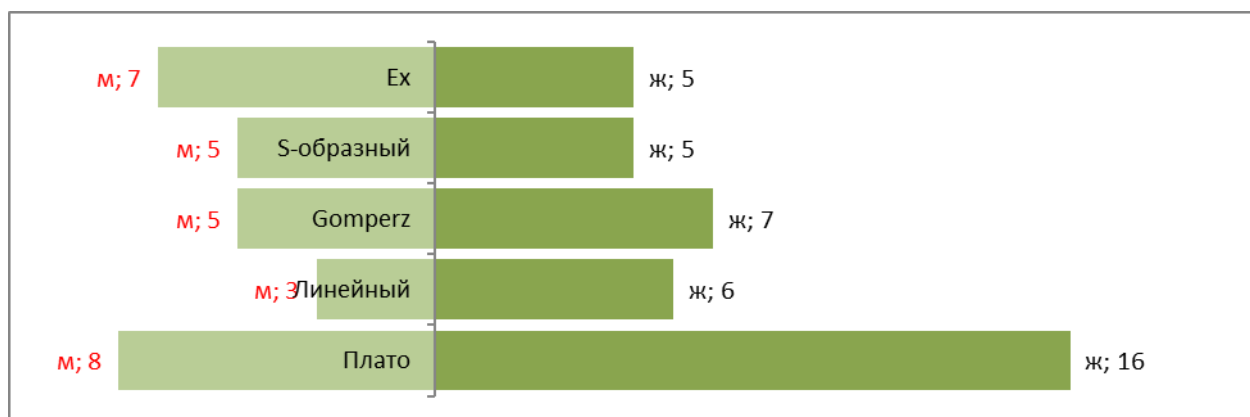


Рисунок 43 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от пола

Распределение вариантов кинетики роста глиом по возрастным группам не имело статистической значимости ($p = 0,254$), однако по диаграмме с областями отмечался выраженный пик встречаемости S – образного варианта кривой роста опухоли в возрастной группе пациентов 4 – 7 лет (60%) (Рисунок 44).

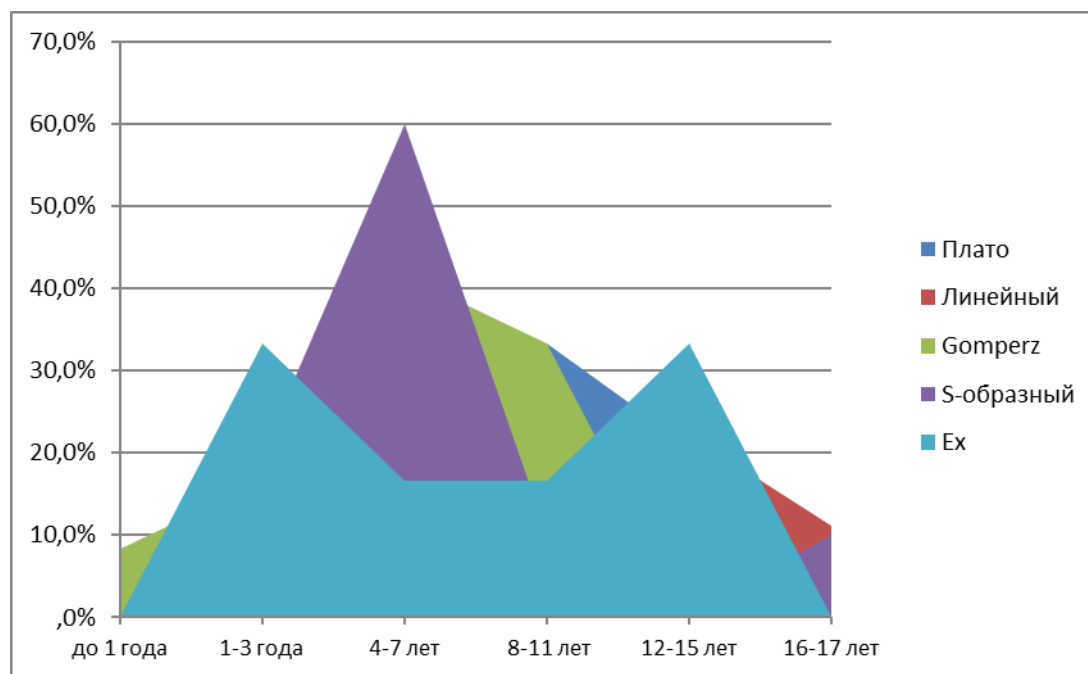


Рисунок 44 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от возрастной группы

Статистически значимой связи особенностей неврологических и офтальмологических проявлений заболевания с вариантами кинетики роста глиомы не было обнаружено ($p = 0,28$). Также не отмечалось статистически значимых различий вариантов кинетической кривой роста опухоли у пациентов, имеющих разный функциональный статус по шкале Lansky ($p = 0,503$) (Рисунок 45).

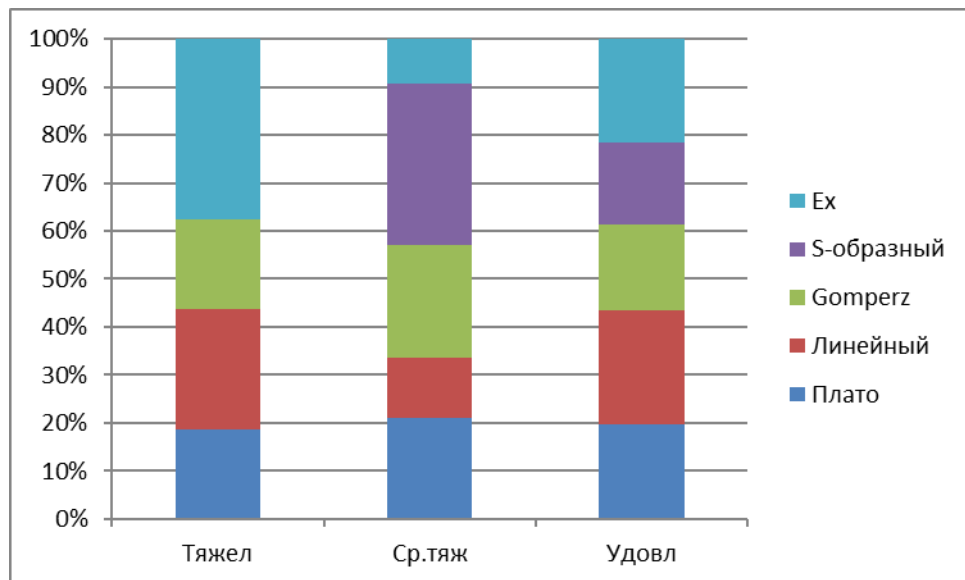


Рисунок 45 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от функционального статуса пациента по шкале Lansky

Вариант роста новообразований глиального ряда, в нашей выборке, не имел статистически значимых связей с их локализацией относительно средней линии ($p = 0,183$). Однако были получены статистически значимые различия частоты встречаемости экспоненциального характера роста опухоли ($p = 0,048$) и гомперцевского роста ($p = 0,032$) для инфратенториально расположенных новообразований (Рисунок 46, 47).

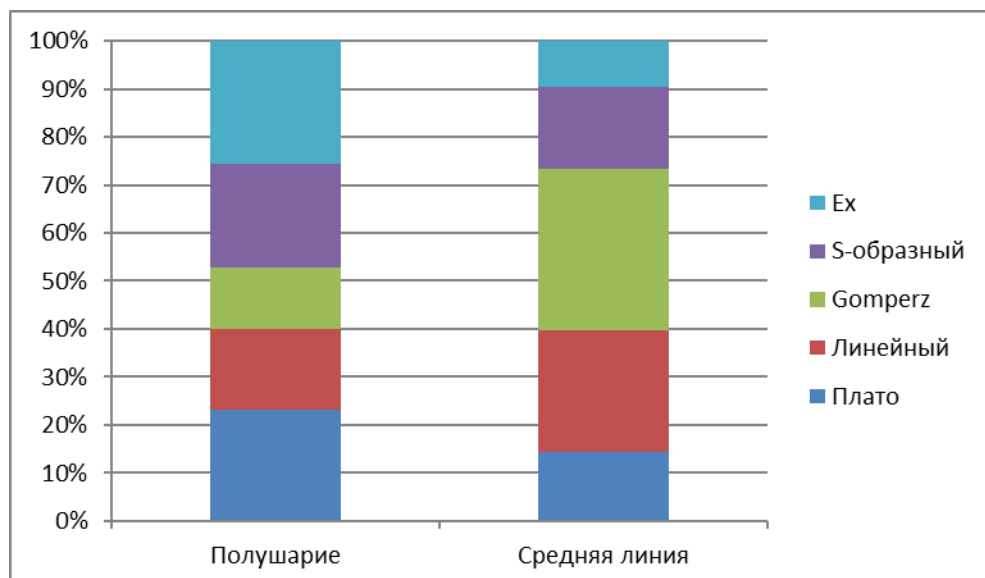


Рисунок 46 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от локализации относительно средней линии мозга

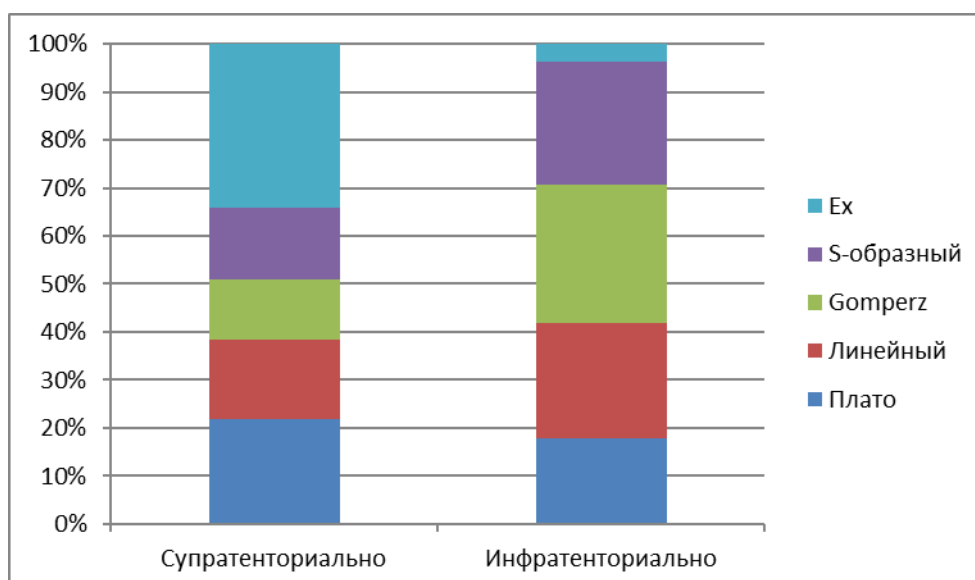


Рисунок 47 - Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от локализации относительно намета мозжечка

При сравнении вариантов кинетики роста глиом между гистологическими группами, принятых в классификации ВОЗ 2021, получена статистически значимая разница частоты встречаемости для экспоненциального роста в группе grade 4 ($p = 0,0017$) который отмечался в 58,3% данной группы пациентов. Стоит отметить, что в группе grade 1 экспоненциальный вариант роста глиом являлся самым редким и встречался в 8,3% случаев, а в группе grade 2 данный вариант кривой не встречался. С увеличением степени анаплазии отмечалось снижение частоты встречаемости стабилизации процесса – плато роста: в группе grade 1 самый высокий процент - 54,2, среди группы grade 3 данный вариант встречался в 16,7% случаев, не отмечалось ни одного случая стабилизации роста остаточного фрагмента глиомы в группе grade 4 (Рисунок 48, Таблица 4).

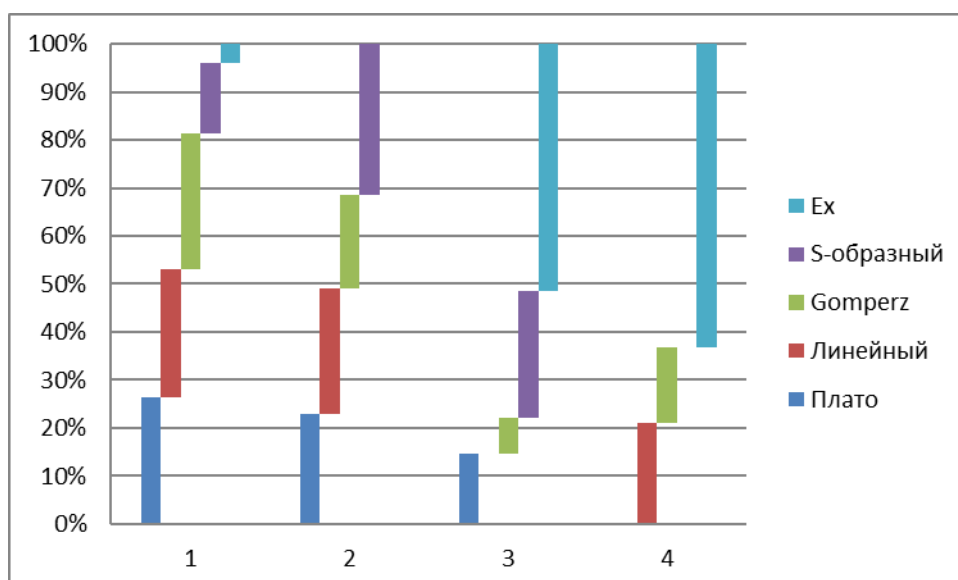


Рисунок 48 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от степени злокачественности согласно ВОЗ 2021

Таблица 4 – Частота встречаемости вариантов роста глиомы в группах grade 1 – 4

Вариант роста	Степень злокачественности согласно ВОЗ 2021			
	1	2	3	4
Плато	54,2%	29,2%	16,7%	,0%
Линейный	55,6%	33,3%	,0%	11,1%
Gomperz	58,3%	25,0%	8,3%	8,3%
S-образный	30,0%	40,0%	30,0%	,0%
Ex	8,3%	,0%	58,3%	33,3%

Были получены статистически значимые различия при сравнении встречаемости вариантов роста опухолей между групп LGG и HGG ($p = 0,0003$). Экспоненциальный тип роста опухолей встречался значительно чаще в группе HGG - 91,7%. Линейный (88,9%), гомперцевский (83,3%) рост, а также стабилизация процесса – плато (83,3%) встречались чаще в группе LGG (Рисунок 49, Таблица 5).

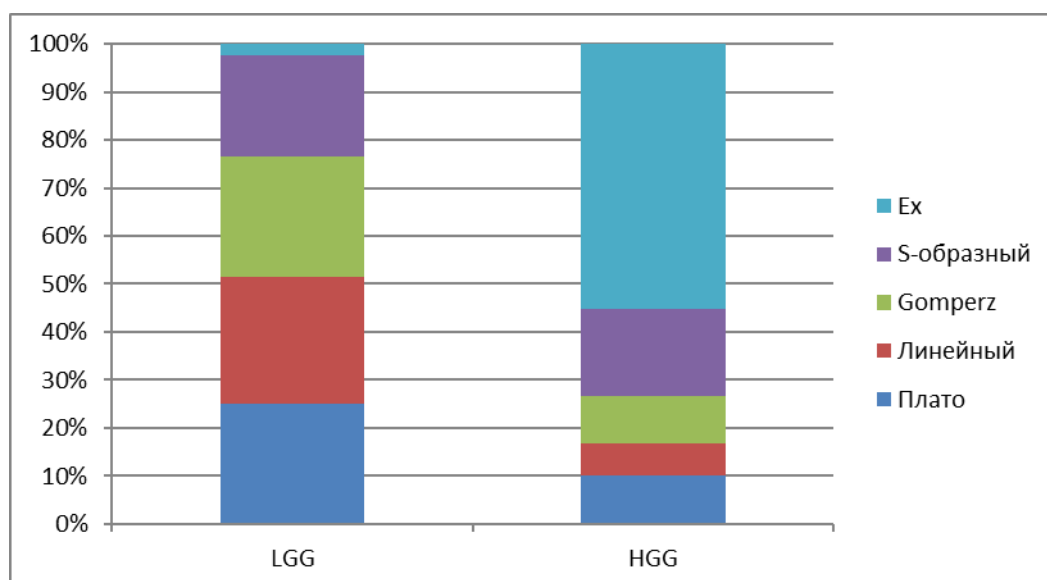


Рисунок 49 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от степени анаплазии глиом

Таблица 5 – Частота встречаемости вариантов роста глиом в группах LGG и HGG

Вариант роста	Степень анаплазии	
	LGG	HGG
Плато	83,3%	16,7%
Линейный	88,9%	11,1%
Gomperz	83,3%	16,7%
S-образный	70,0%	30,0%
Ex	8,3%	91,7%

При анализе распределения вариантов кинетических кривых роста опухолей среди различных гистогрупп глиальных новообразований были получены достоверные различия ($p = 0,0024$). Так экспоненциальный тип роста характерен для анапластических астроцитом (16,7%), анапластических эпендимом (41,7%) и глиобластом (33,3%), крайне редко данных тип кривой роста отмечался в группе пилоцитарные астроцитомы (8,3%). Линейный характер роста чаще встречался в группах пилоцитарные астроцитомы (55,6%) и эпендимомы (22,2%), значительно реже наблюдался в группе глиобластомы (11,1%). Кривая роста по типу Гомперца чаще всего наблюдалась у пациентов с пилоцитарной астроцитомой (66,7%) и диффузной астроцитомой (16,7%), крайне редко данный тип кривой выявлялся у злокачественных новообразований – глиобластомы и анапластические эпендимомы (8,3%). Получено относительно равномерное распределение частоты

встречаемости S-образного варианта кривой роста среди пилоцитарных астроцитом (30%), диффузных астроцитом (20%), олигоастроцитом (20%) и анапластических эпендимом (20%), реже данный вариант кинетической кривой встречался в гистологической группе анапластическая астроцитома (10%). Плато роста с высокой частотой встречаемости отмечалось у пациентов с пилоцитарными астроцитомами (54,2%) и диффузными астроцитомами (16,7%), реже в случаях доброкачественных эпендимальных опухолей (8,3%), анапластических эпендимом (4,2%), среди глиобластом такой вариант течения роста опухоли не отмечался (Рисунок 50, Таблица 6).

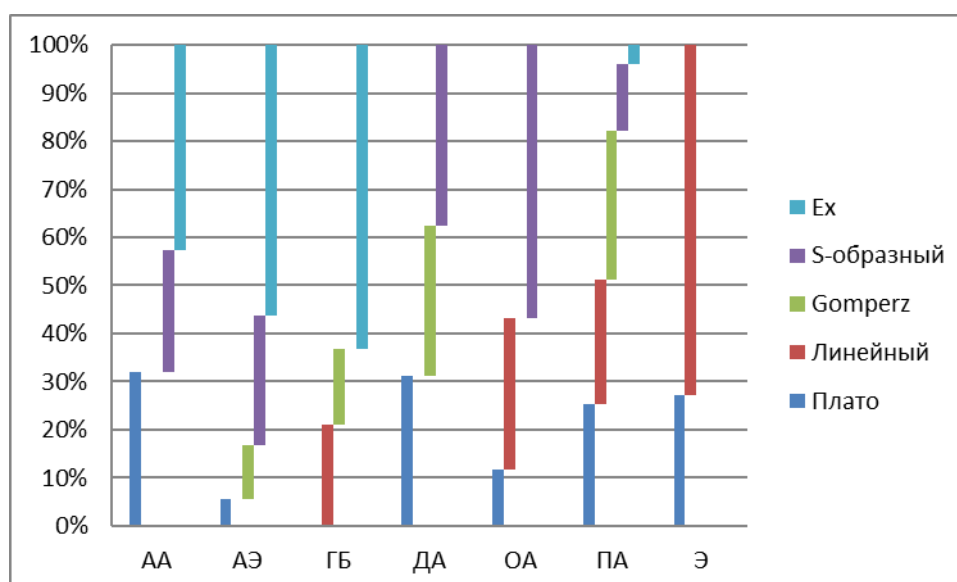


Рисунок 50 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от гистологической группы глиом

Таблица 6 – Частота встречаемости вариантов роста глиом в различных гистологических группах

Вариант роста	Гистологическая группа						
	AA	АЭ	ГБ	ДА	ОА	ПА	Э
Плато	12,5%	4,2%	0%	16,7%	4,2%	54,2%	8,3%
Линейный	0%	0%	11,1%	0%	11,1%	55,6%	22,2%
Gomperz	0%	8,3%	8,3%	16,7%	0%	66,7%	0%
S-образный	10,0%	20,0%	0%	20,0%	20,0%	30,0%	0%
Ex	16,7%	41,7%	33,3%	0%	0%	8,3%	0%

Клинический пример кинетики роста злокачественной церебральной глиомы.

Пациент П. 15 лет с глиобластомой таламуса. Заболевание манифестировало с общемозговой симптоматики - отмечалась в течение 6 месяцев головная боль диффузного характера. Было выполнено МР-исследование головного мозга, по результатам которого выявлена опухоль III желудочка с развитием биветрикулярной обструктивной гидроцефалии (Рисунок 51).

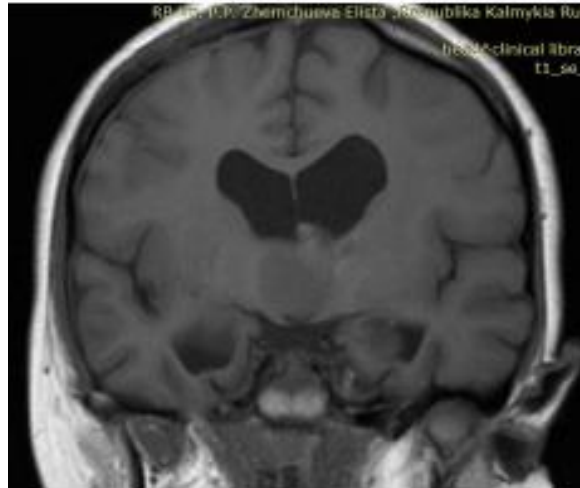


Рисунок 51 – Пациент У., 16 лет. ИБ№23807, 2019 год. МРТ головного мозга FLAIR-последовательность. Отмечается объемное образование, выстилающее III желудочек

Проведено нейрохирургическое лечение, в объеме частичной резекции опухоли. По результатам патоморфологического исследования верифицирована диффузная астроцитома grade 2.

В послеоперационном периоде отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания гипертензионного синдрома, вторым этапом выполнена имплантация ликворошунтирующей системы. Получала эндокринологическое лечение в виде ГЗТ. В динамике после 3 месяцев от проведенного хирургического лечения у пациентки развился судорожный синдром. Проведено 12 сеансов стереотаксической лучевой терапии РОД- 3,0 Гр, СОД - 39 Гр (Рисунок 52).

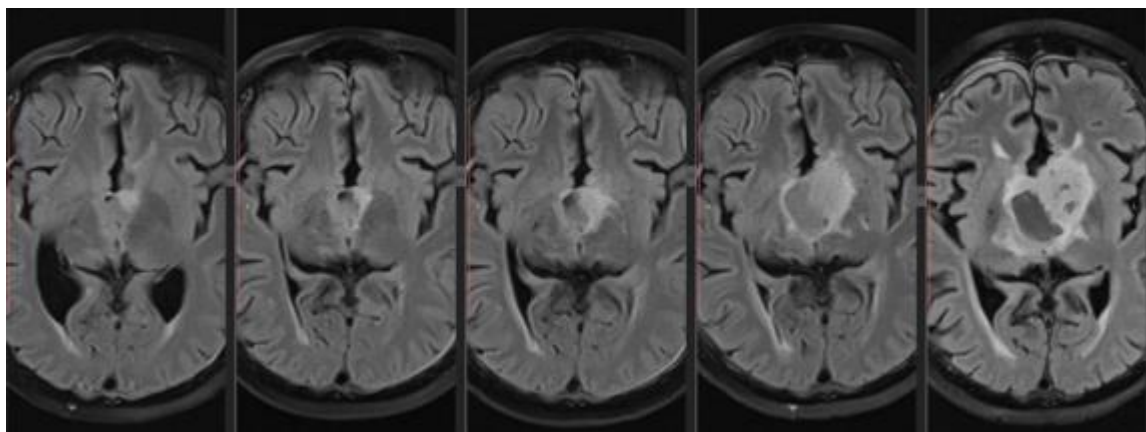


Рисунок 52 – Пациент У., 16 лет. ИБ№23807, 2019 год. Динамика роста опухоли по данным МРТ головного мозга FLAIR последовательность

Учитывая признаки продолженного роста опухоли, на фоне проведенной лучевой терапии, отрицательной динамики со стороны клинического статуса с постепенным снижением уровня сознания до оглушения было проведено повторное нейрохирургическое лечение.

По данным патоморфологического исследования верифицирована вторичная глиобластома, grade 4 IDH1 и IDH2 дикий тип. Вторичная глиобластома развилась спустя год после проведения хирургической резекции диффузной астроцитомы одной локализации. Можно предположить по анализу кинетической кривой роста опухоли время ее малигнизации – резкий скачек роста опухоли (Рисунок 53).

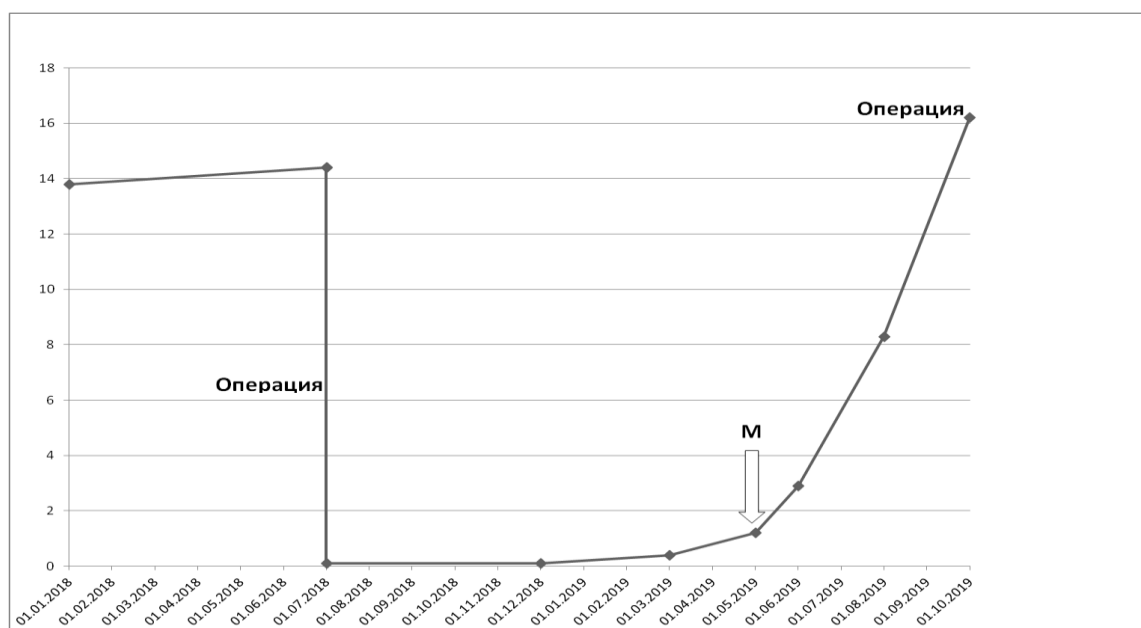


Рисунок 53 – Кинетика роста опухоли по типу экспоненты (стрелкой отмечен предполагаемый период малигнизации)

Статистически значимая зависимость варианта кинетической кривой роста опухоли от накопления контрастного вещества глиомой не была получена ($p = 0,937$) (Рисунок 54).

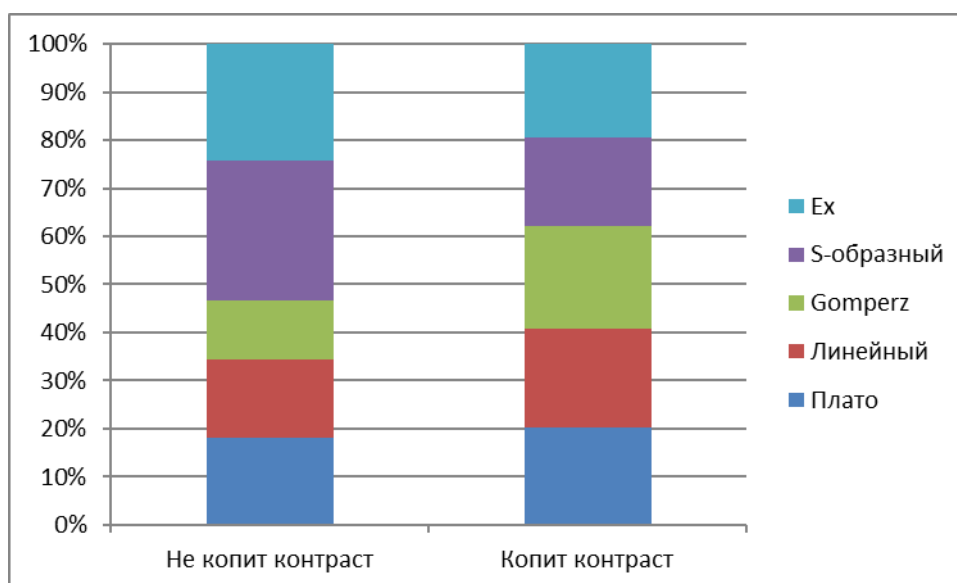


Рисунок 54 - Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от накопления контрастного вещества узлом

Распределение типов кинетики роста новообразований не имело статистически значимой зависимости от наличия границы опухоль/мозг определяемой интраоперационно ($p = 0,501$) (Рисунок 55).

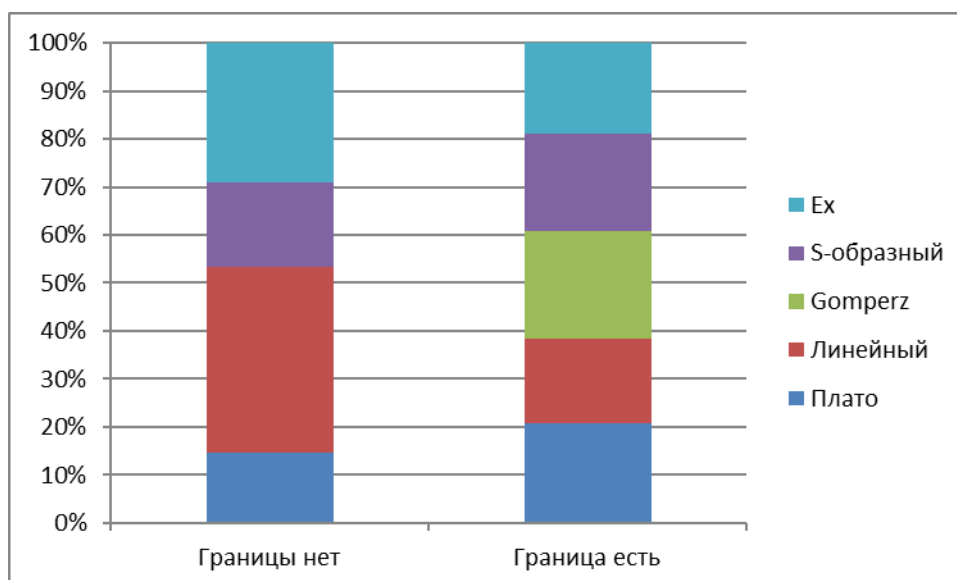


Рисунок 55 - Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от наличия границы опухоль/мозг

Также не была найдена статистически значимая связь типа роста опухоли и

величиной остаточного объема новообразования после проведенного нейрохирургического лечения ($p = 0,11$) (Рисунок 56).

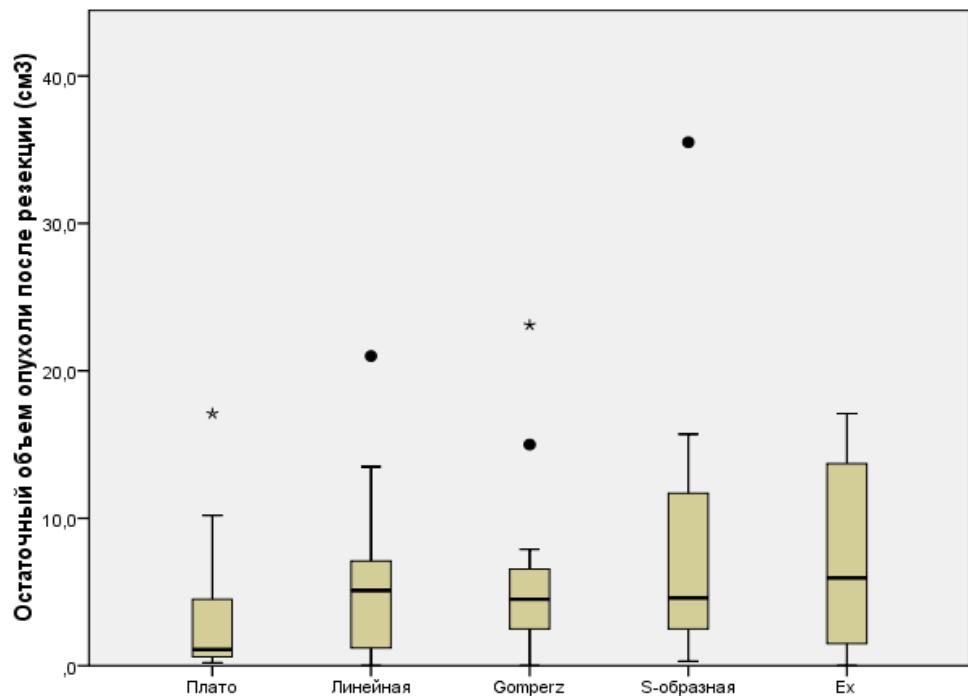


Рисунок 56 - Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от остаточного объема глиомы после оперативного лечения

Выявлена статистически значимая зависимость изменения кинетической кривой опухоли и проведения повторного хирургического лечения (0,0017), однако вариант кинетической кривой не зависел от степени резекции глиомы ($p = 0,398$) (Рисунок 57).

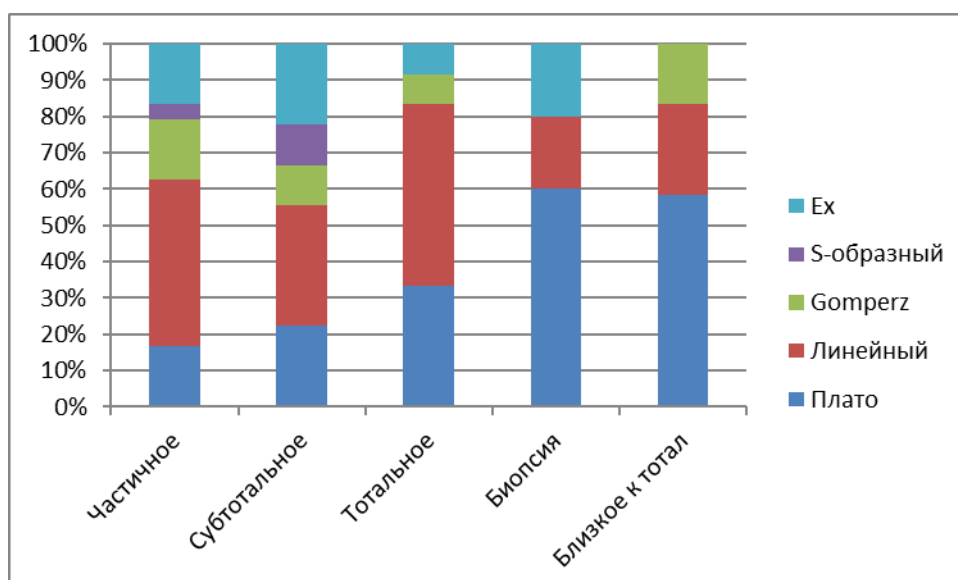


Рисунок 57 - Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от степени резекции глиомы

При анализе распределения графических вариантов роста опухоли среди доброкачественных и злокачественных глиом статистически значимая связь с прохождением пациентом этапа химиотерапевтического лечения была выявлена ($p = 0,022$) (Рисунок 58).

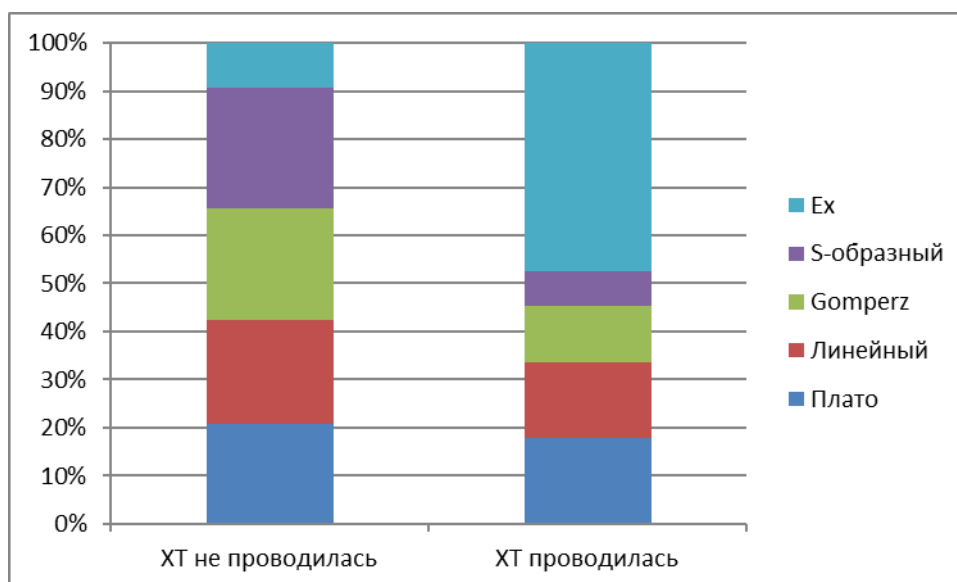


Рисунок 58 - Распределение вариантов графиков роста доброкачественных и злокачественных глиом в зависимости от прохождения пациентом химиотерапевтического лечения

Однако зависимость особенностей кинетики роста глиом с высокой степенью анаплазии от наличия в анамнезе у пациента этапа

химиотерапевтического лечения отсутствовала ($p = 0,459$) (Рисунок 59).

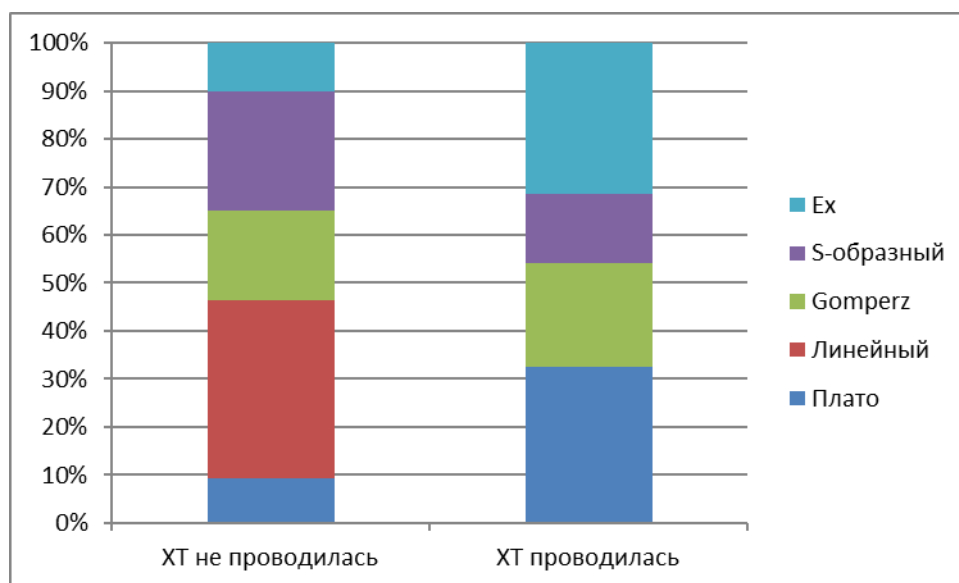


Рисунок 59 - Распределение вариантов графиков роста злокачественных глиом в зависимости от прохождения пациентом химиотерапевтического лечения

Также при анализе распределения графических вариантов роста опухоли среди доброкачественных и злокачественных глиом обнаруживалась статистически значимая связь с прохождением пациентом в послеоперационном периоде химиотерапевтического лечения в сочетании с лучевой терапией ($p = 0,012$) (Рисунок 60).

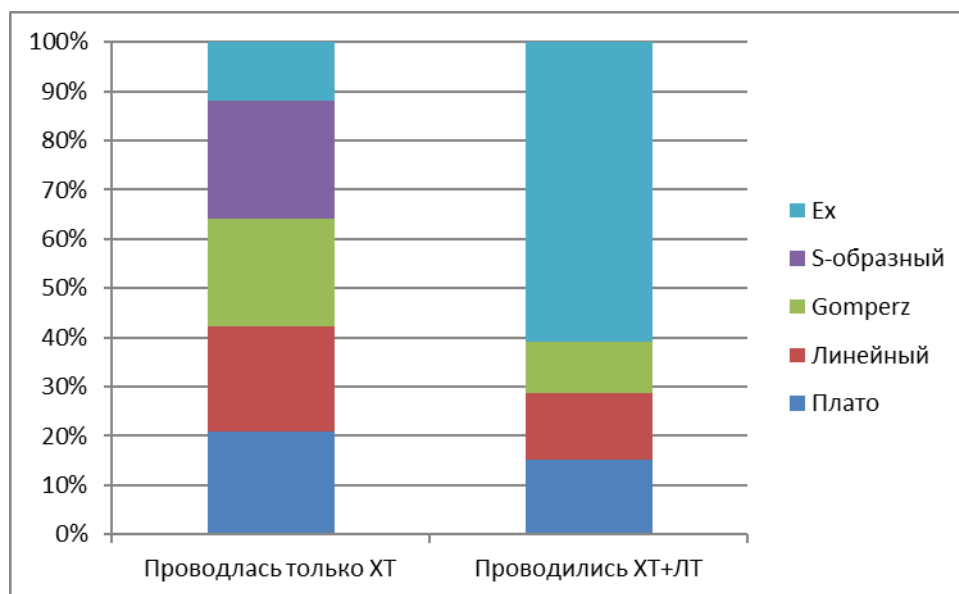


Рисунок 60 - Распределение вариантов графиков роста доброкачественных и злокачественных глиом в зависимости от прохождения пациентом химиотерапевтического лечения в сочетании с лучевой терапией

Однако зависимость особенностей кинетики роста глиом с высокой степенью анаплазии от наличия в анамнезе у пациента этапа химиотерапевтического лечения в сочетании с лучевой терапией отсутствовала ($p = 0,281$) (Рисунок 61).

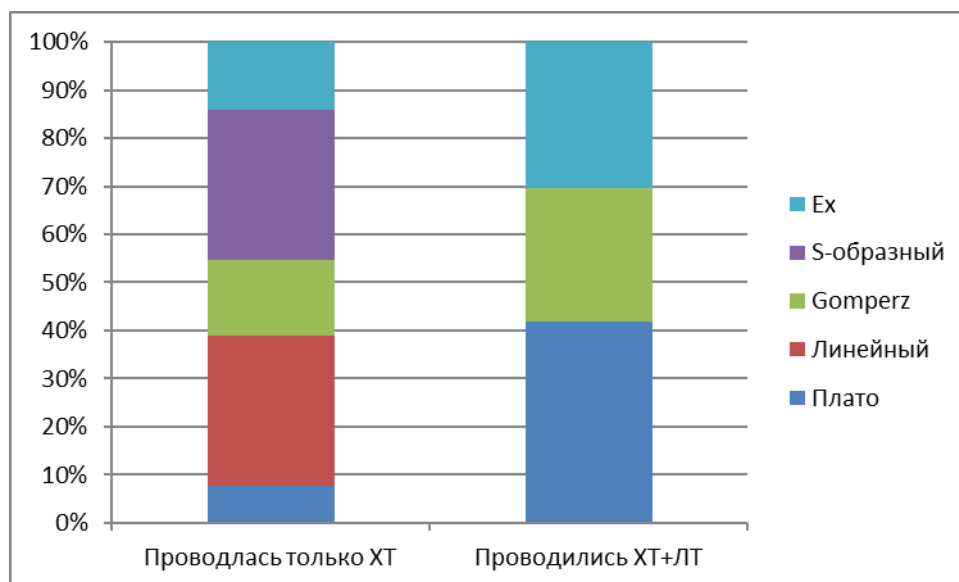


Рисунок 61 - Распределение вариантов графиков роста злокачественных глиом в зависимости от прохождения пациентом химиотерапевтического лечения в сочетании с лучевой терапией

Клинический пример устойчивости варианта кинетики роста церебральной злокачественной глиомы на фоне комбинированного лечения.

Пациент А. 4 лет с анапластической эпендимомой. Манифестация заболевания с появления признаков гипертензионного синдрома, псевдобульбарных нарушений. По данным проведенного МР-исследования выявлено объемное образование задней черепной ямки (Рисунок 62).

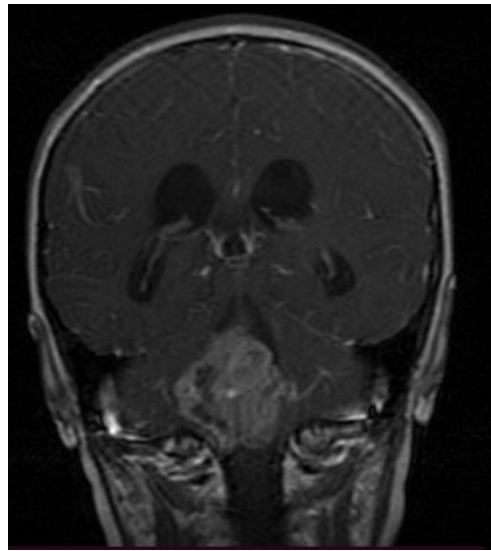


Рисунок 62 – Пациент Д., 4 лет. ИБ№9943, 2016 год. МРТ головного мозга T1-контраст последовательность. Отмечается объемное образование структур ЗСЯ, интенсивно накапливающее парамагнетик

Проведено нейрохирургическое лечение, в объеме субтотальной резекции опухоли. По результатам патоморфологического исследования верифицирована анапластическая эпендимома.

Через 1 месяц после проведенного нейрохирургического лечения был начат этап адъювантной терапии в объеме – химиотерапия (НIT2000, Е-НIT2000R), радиотерапия (СОД – 59,4 Гр).

Спустя 7 месяц от проведенного хирургического лечения, на фоне проводимой онкостатической терапии по данным контрольной МРТ головного мозга выявлен продолженный рост опухоли. Проведена повторная операция в объеме субтотальной резекции. Через 3 недели после проведения повторной циторедукции ребенок продолжил проходить химиотерапевтическое лечение (темодал).

Однако по результатам очередного контрольного МР-исследования через 3 месяца от проведения реоперации вывалена прогрессия бластоматозного процесса. В неврологическом статусе пациента отмечались признаки мозжечкового дефицита. Было принято решение о выполнении третьего оперативного вмешательства, по результатам которого удалось лишь частично удалить новообразование. Общий функциональный статус ребенка оставался

удовлетворительным. Через 4 месяца после проведения третьей резекции произошел очередной скачок роста опухоли, с последующим хирургической интервенцией и проведением лечения на аппарате Кибер-Нож. Однако через 3 месяца по данным МРТ зафиксировано прогрессивное течение заболевания (Рисунок 63, 64).

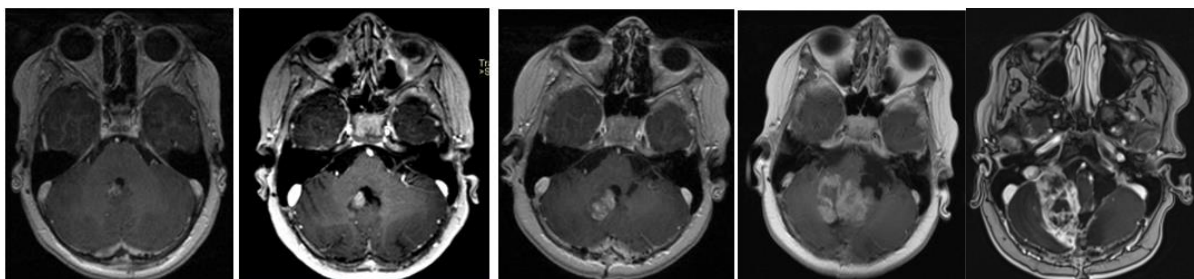


Рисунок 63 – Пациент Д., 4 лет. ИБ№9943, 2016 год. МРТ T1 – контраст головного мозга в динамике пациента с анапластической эпендимомой ЗЧЯ на фоне этапов комбинированного лечения

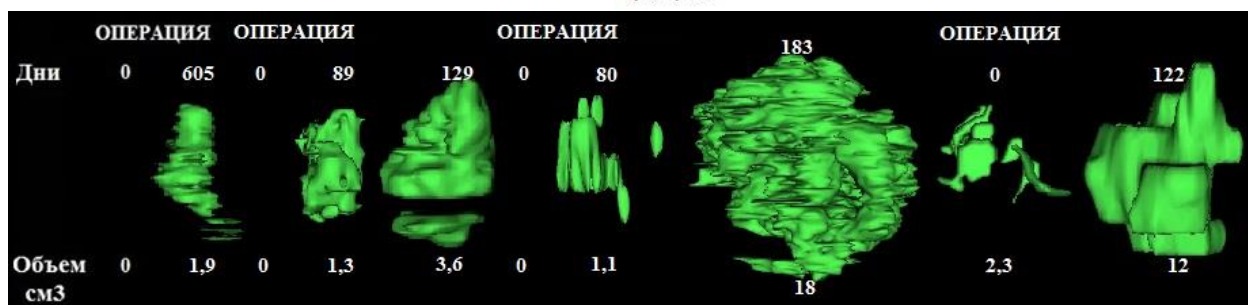
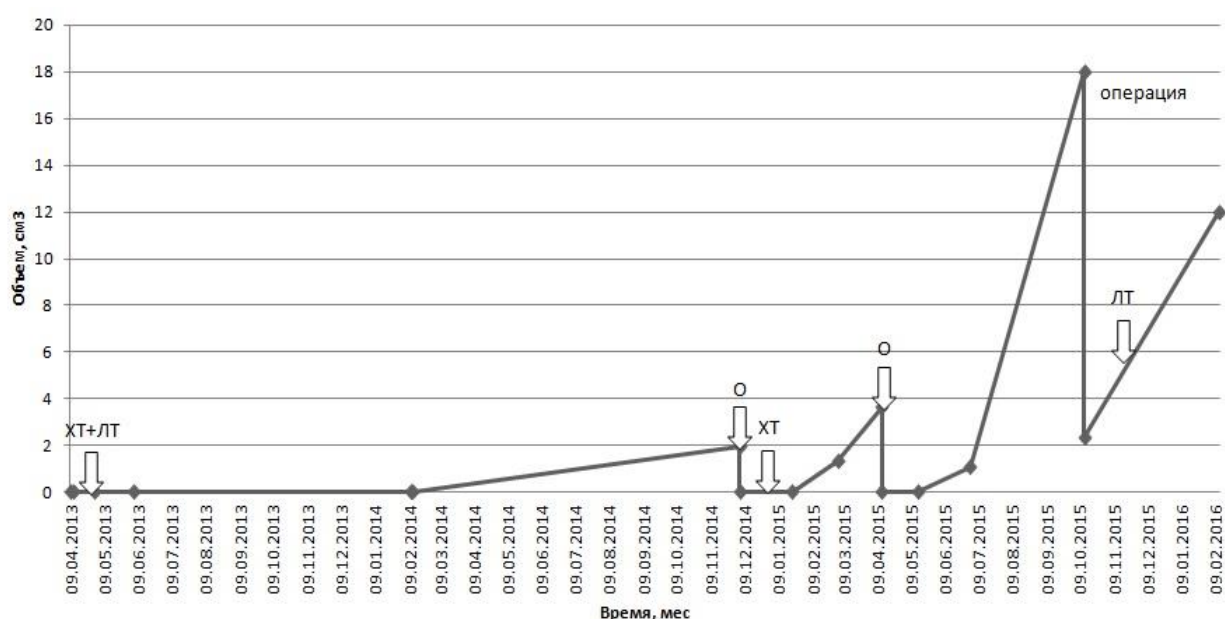


Рисунок 64 - Кинетическая кривая роста рецидивирующей анапластической эпендимомы на фоне комбинированных методов лечения и соответствующая ей серия виртуальных 3D-моделей

Была выявлена статистически значимая связь скорости роста и варианта кинетики роста опухоли ($p = 0,00014$). Такая связь обнаружилась в случаях

экспоненциального характера роста опухоли с наиболее высокими показателями скорости роста опухолей в анализируемой выборке (Рисунок 65).

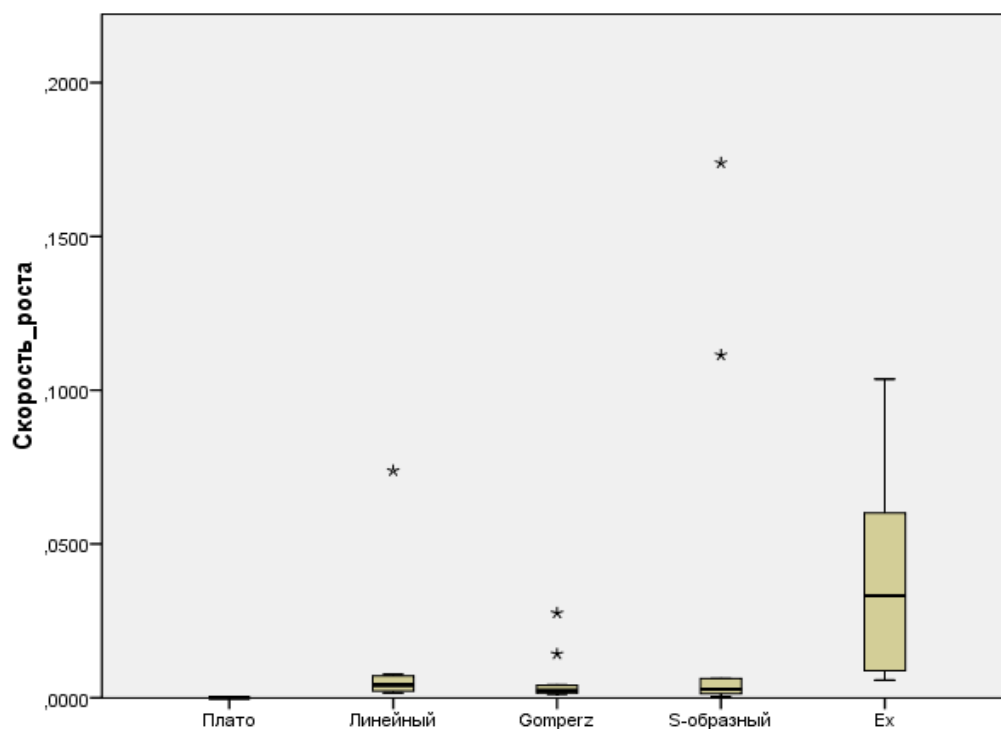


Рисунок 65 – Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от скорости роста глиомы

При анализе распределения типов кинетических кривых роста злокачественных новообразований в зависимости от их метастазов статистической значимости получено не было ($p = 0,905$) (Рисунок 66).

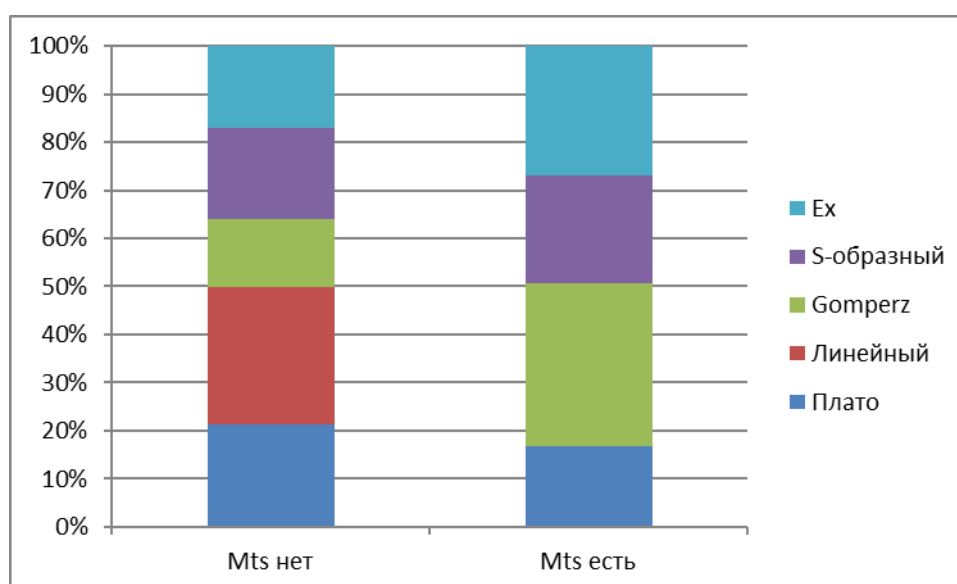


Рисунок 66 - Распределение вариантов графиков роста глиом высокой степени анаплазии в зависимости от их метастазирования

В группе летальных исходов по основному заболеванию отмечалось резкое преобладание экспоненциального характера роста глиом (53,8%), в группе отсутствия летального исхода вариант кривой по типу «экспонента» встречался значительно реже остальных анализируемых вариантов (9,2%), данная зависимость явилась статистически значимой ($p = 0,005$) (Рисунок 67).

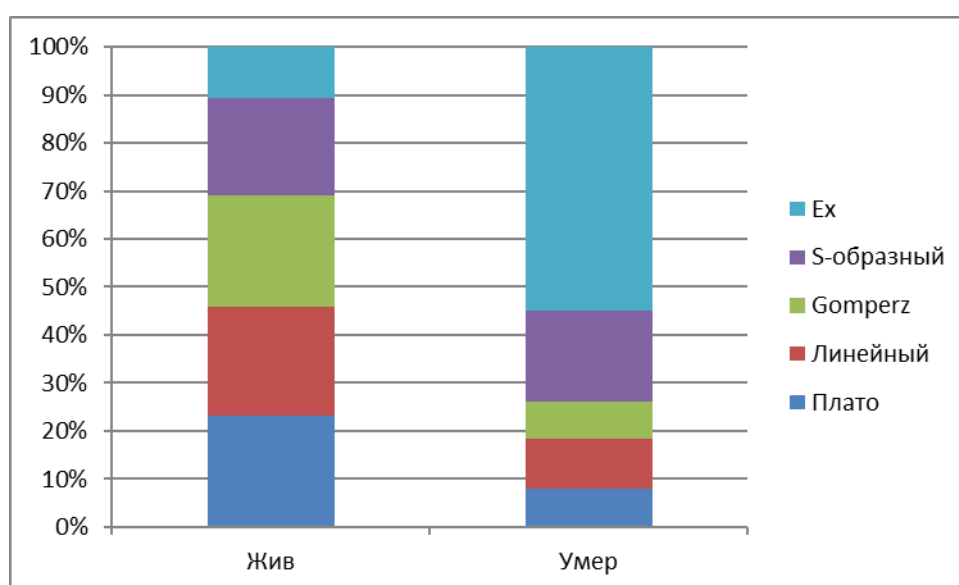


Рисунок 67 - Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от исхода заболевания

При сравнении вариантов роста опухолей в зависимости от продолжительности общей выживаемости статистически значимых различий обнаружено не было ($p = 0,626$) (Рисунок 68).

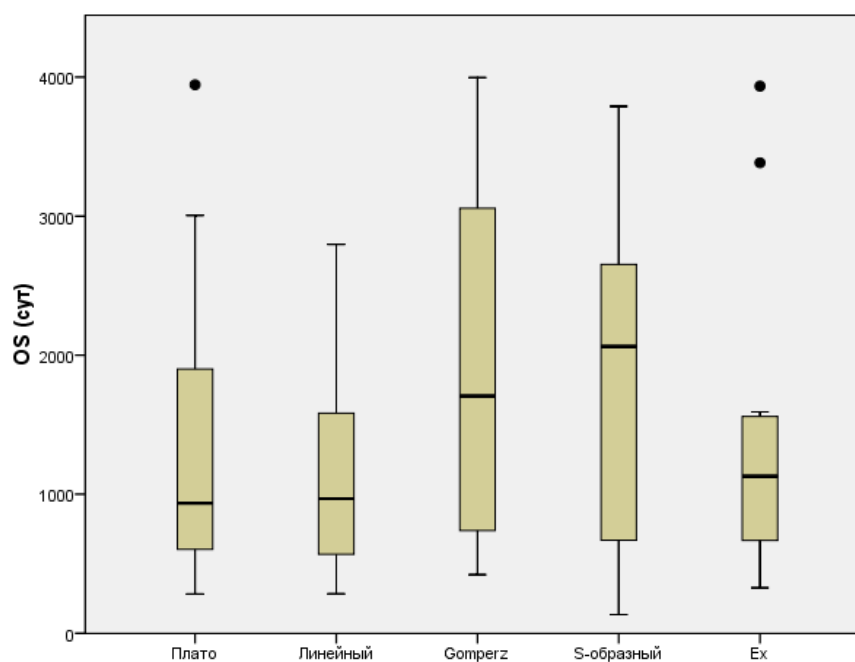


Рисунок 68 - Распределение вариантов графиков роста опухоли в зависимости от продолжительности общей выживаемости

По результатам кинетики роста HGG *in vitro* средняя скорость роста опухоли составила 0,0001 см³/сут, что статистически значимо ниже скорости роста злокачественных глиом опухоли *in vivo* ($p = 0,025$).

Кинетические кривые HGG *in vitro* демонстрируют линейный тип роста, что по результатам анализа встречаемости кинетических кривых роста для HGG *in vivo* не характерно, полученная разница явилась статистически значимой ($p = 0,007$) (Рисунок 69).

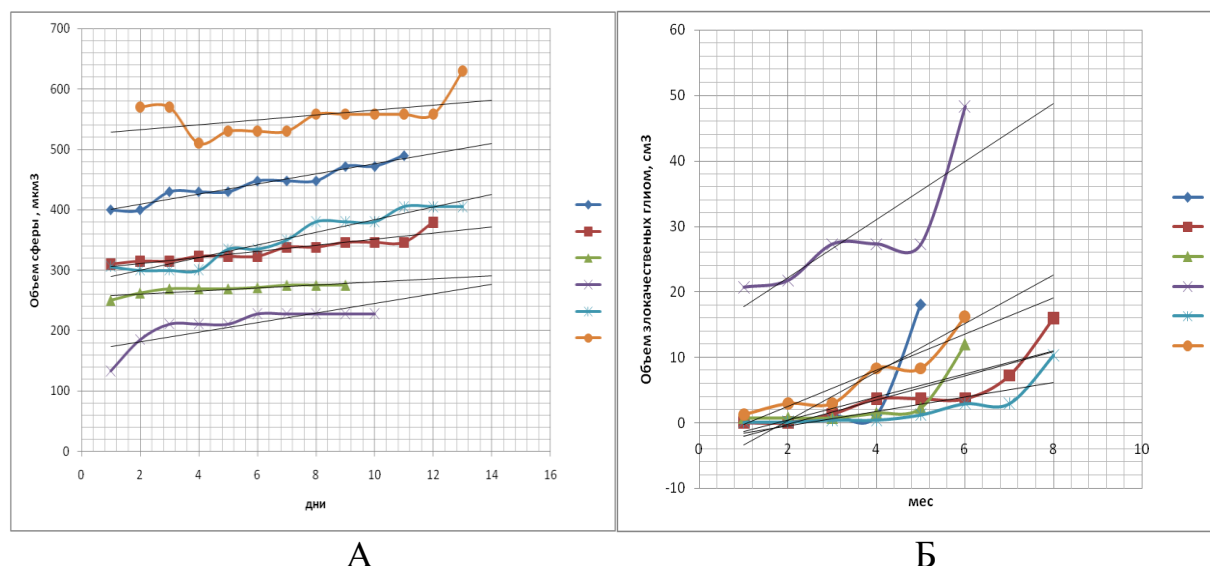


Рисунок 69 – Кинетические кривые роста злокачественных глиом in vitro (А) и в организме человека (Б)

Анализ вариантов кинетических кривых показал, что кинетика роста опухоли не влияла на функциональный статус пациента после проведенного нейрохирургического лечения ($p = 0,503$), также не выявлена связь клинической картины заболевания и варианта кинетики ($p = 0,28$).

Локализация опухоли относительно средней линии не влияла на кинетику роста опухоли ($p = 0,183$), однако для глиом инфратенториальной локализации характерны экспоненциальный вариант ($p = 0,048$) и гомперцевский тип роста ($p = 0,032$).

Принадлежность глиомы к определенному варианту гистологической группы влияет на характер кинетики роста опухоли ($p = 0,0024$). Экспоненциальный тип роста характерен для анапластических астроцитов (16,7%), анапластических эпендимом (41,7%) и глиобластом (33,3%), крайне редко данных тип кривой роста отмечался в группе пилоцитарные астроцитомы (8,3%). Линейный характер роста чаще встречался в группах пилоцитарные астроцитомы (55,6%) и эпендимомы (22,2%), значительно реже наблюдался в группе глиобластомы (11,1%). Кривая роста по типу Гомперца чаще всего наблюдалась у пациентов с пилоцитарной астроцитомой (66,7%) и диффузной астроцитомой (16,7%), крайне редко данный тип кривой выявлялся у злокачественных новообразований – глиобластомы и анапластические эпендимомы (8,3%).

Получено относительно равномерное распределение частоты встречаемости S-образного варианта кривой роста среди пилоцитарных астроцитом (30%), диффузных астроцитом (20%), олигоастроцитом (20%) и анапластических эпендимом (20%), реже данный вариант кинетической кривой встречался в гистологической группе анапластическая астроцитом (10%). Плато роста с высокой частотой встречаемости отмечалось у пациентов с пилоцитарными астроцитомами (54,2%) и диффузными астроцитомами (16,7%), реже в случаях доброкачественных эпендимальных опухолей (8,3%), анапластических эпендимом (4,2%), среди глиобластом такой вариант течения роста опухоли не отмечался.

Зависимость особенностей кинетики роста глиом с высокой степенью анаплазии от наличия в анамнезе у пациента этапа химиотерапевтического лечения, а также сочетания химиотерапии с лучевыми методами лечения отсутствовала ($p = 0,459$; $p = 0,281$).

В случаях экспоненциального характера роста опухоли имели наиболее высокие показатели скорости роста ($p = 0,00014$).

Наличие метастазов злокачественных глиом не влияли на особенности кинетики роста основного узла ($p = 0,905$).

Для случаев с летальным исходом был характерен рост опухоли по типу экспоненты (53,8%), в остальных случаях данный вариант кинетики роста встречался значительно реже (9,2%), полученная зависимость явилась статистически значимой ($p = 0,005$).

Совокупность полученных данных об особенностях кинетики роста глиальных новообразований головного мозга у детей и показателях критического объема резидуального фрагмента опухоли указывают на необходимость усовершенствования алгоритма ведения пациентов детского возраста с опухолями головного мозга, представленном в существующих клинических рекомендациях. Основу усовершенствования составляет обязательное определение объема остаточного фрагмента опухоли с использованием полуавтоматического 3D-моделирования полученных в результате МР-исследования изображений, с

построением кинетической кривой при повторных МР-исследованиях (Рисунок 70).

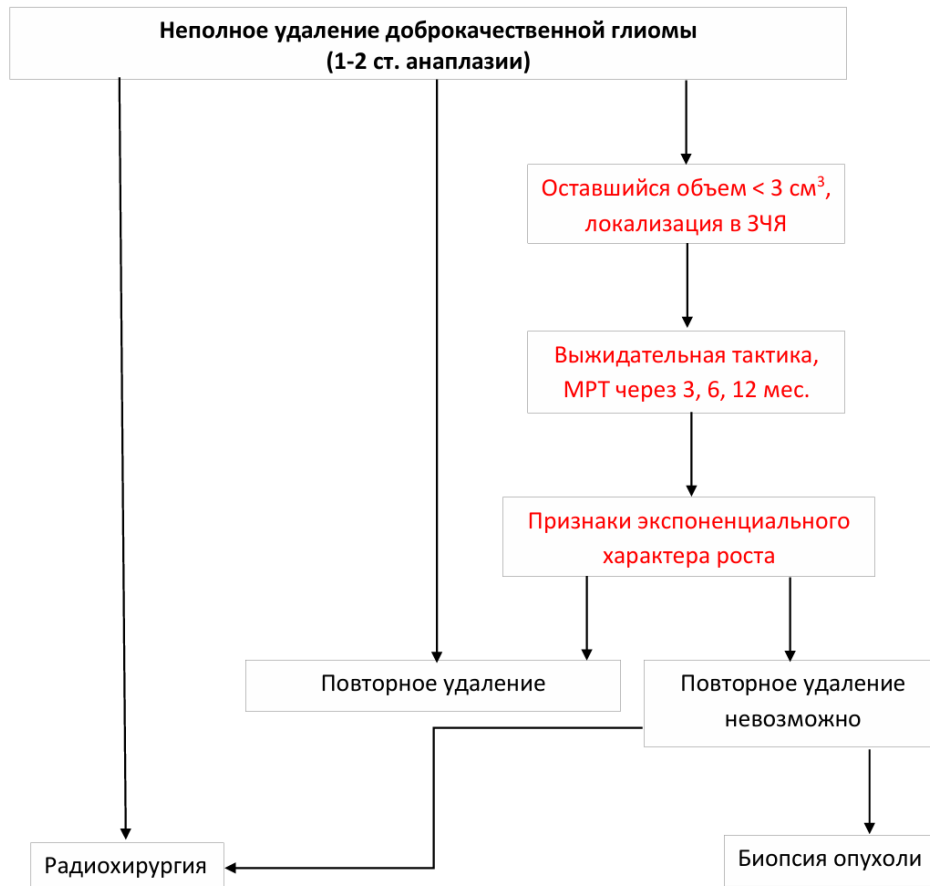


Рисунок 70 – Алгоритм ведения пациентов детского возраста с глиальными опухолями головного мозга с учетом объема резидуального фрагмента опухоли и характера его роста в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли центральной нервной системы остаются лидирующими солидными новообразованиями в структуре нозологий онкологического профиля и являются ведущей причиной высокой смертности от онкологических заболеваний в детском возрасте [38, 100, 118, 161].

Среди широкого гистологического спектра новообразований, глиомы являются наиболее распространенной группой опухолей головного мозга у детей и составляют до 70% всех педиатрических новообразований центральной нервной системы, представляя собой гетерогенную группу заболеваний, варьирующих от высокозлокачественных до гистологически доброкачественных опухолей [100, 117, 128]. Рост глиом описывают различными графиками функций, данный вопрос изучен в первую очередь у взрослых пациентов. Встречаются как быстрорастущие опухоли, так и имеющие линейный рост, в некоторых случаях описывают уменьшение объема опухоли в динамике после частичной резекции [64, 162, 147].

Радикальная резекция доброкачественной церебральной глиальной опухоли у ребенка приводит к стабильной ремиссии заболевания. Однако если тотальное хирургическое удаление узла невозможно, например, из-за особенностей его локализации, необходимо контролировать в динамике размеры остаточной патологической ткани и определять дальнейшую тактику ведения больного исходя из тенденции прогрессирования опухоли, принимая во внимание возрастные особенности пациента. Контроль над динамикой бластоматозного процесса у ребенка со злокачественным вариантом глиомы, имеющей высокий риск рецидива, даже в случае тотальной резекции, должен быть систематический и максимально точным.

Изучения характера изменения размеров опухоли во времени возможно путем построения кинетических кривых. Детальное исследование особенностей кинетики глиом при рецидиве или продолженном росте у пациентов детского возраста позволит внести коррективы в существующий лечебно-диагностический комплекс и усовершенствовать тактику ведения больных данной категории.

Целью данной работы было усовершенствование существующего лечебно-диагностического комплекса для детей с рецидивом глиом в зависимости от особенностей кинетики опухолевого роста.

В исследование были включены 67 пациентов проходившие этап хирургического лечения на базе отделения нейрохирургии для детей РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова за период с 2010 г. по 2020 г. По дизайну исследование относится к архивному лонгитюдному, состоящему из описательной и аналитической частей. В работу были включены пациенты с продолженным ростом опухолей в динамике при неполном удалении опухоли или рецидивом новообразований при тотальной резекции. Глиальная природа новообразований всех пациентов, составивших выборку исследования была подтверждена патоморфологическими методами диагностики операционного материала минимум в 2-х независимых патологоанатомических лабораториях. По результатам всех МР-исследований вошедших в анализ отмечалась визуализация границы опухоль/мозг. Серии динамического МР-контроля содержали не менее 3 последовательных исследований после контрольной послеоперационной визуализации неполного удаления опухоли или первой визуализации рецидива.

Среди больных составивших выборку был 31 (46,2%) мальчик и 36 (53,7%) девочек, гендерное соотношение составило 1:1,16, с незначительным преобладанием девочек. Возраст пациентов на момент первого оперативного вмешательства варьировал от 6 мес. до 17 лет. Средний возраст составил $7,8 \pm 3,9$ лет, Ме 4,7 лет.

Глиомы локализации в структурах задней черепной ямки встретились у 29 (43,2%) пациентов, супратенториальные опухоли обнаружили в 38 (56,7%) случаях. У 22 (32,8%) детей опухоль располагалась по средней линии головного мозга, в 45 (67,1%) случаях лоцировались за пределами средней линии.

Пациенты с доброкачественными глиомами (Grade 1, 2) составили большинство выборки 46 (68,6%), злокачественные глиомы (Grade 3, 4) встречались реже – 21 (31,3%) случаев. Малигнизация доброкачественной глиомы

за весь период наблюдения отмечалась в 3 случаях.

Степень радикальности удаления опухолевой ткани оценивалась по совокупности интраоперационных данных и результата МРТ в первые 24-72 часа после операции. Тотальное удаление опухоли имело место в 9 (13,4%) случаях. Субтотальная резекция отмечалась у 25 (37,3%) пациентов. Частичное удаление наблюдалось в большинстве случаев данной выборки – 23 (34,3%). Верифицировано удаление новообразования близкое к тотальному у 8 (11,9%) пациентов. Пациенты после биопсии составили группу из 2 (2,9%) случаев.

Помимо нейрохирургического этапа 19 (28%) пациентов проходили химиотерапию, 15 (22,3) детей лучевые методы лечения, 11 (16,4%) больных и химиотерапию, и лучевую терапию, стоит отметить, 7 пациентов из группы HGG, после первого хирургического лечения, не получали адъювантную терапию.

Рецидив/продолженный рост бластоматозного процесса отмечался у 42 (62,6%). В 33 (49,2) рецидив/продолженный рост выявлен по данным контрольного МР-исследования, без клинических проявлений.

Повторное оперативное вмешательство по поводу продолженного роста/рецидива опухоли было выполнено один раз у 33 (49,2%) больных, дважды реоперировано 7 (10,4%).

Анализ волюмометрических характеристик глиом до проведения первой резекции показал максимальный объем опухоли 83 см³, минимальный - 1,4 см³ со средним показателем - 18,9 см³. У мальчиков V_{cp} образования – 20,56 см³ и V_{Me} – 17,7 см³, превышали данные показатели группы девочек, где V_{cp} – 17,8 см³ и V_{Me} – 11,3 см³. Однако данная разница не имела статистической значимости ($p = 0,288$). Распределение волюмометрических показателей опухолей по возрастным группам также не имела статистической значимости ($p = 0,674$). Наибольший объем опухоли (83 см³) отмечается в группе grade 1, однако средние показатели всех четырех групп не имеют выраженных различий. Также отсутствовали различия при сравнении объема опухоли в группах LGG и HGG ($p = 0,629$). В группе LGG V_{cp} составлял 19,8 см³, в группе HGG V_{cp} составлял 17 см³.

Особенности неврологических проявлений основного заболевания, таких

как гипертензионный синдром, мозжечковый дефицит, парезы, бульбарные проявления, судорожный синдром, в том числе офтальмологические изменения на глазном дне и глазодвигательные нарушения не определялись размером опухоли на дооперационном этапе ($p = 0,152$). Также объем опухоли не влиял на функциональный статус пациентов в дооперационном периоде ($p = 0,721$).

Волюмометрические характеристики опухоли не зависели от локализации новообразований относительно средней линии и намета мозжечка ($p = 0,743$; $p = 0,969$).

Дооперационный объем опухоли не влиял на степень радикальности хирургического лечения. Однако наибольшего объема резекции удавалось добиться при наличии границы опухоль/мозг во время интраоперационной визуализации ($p = 0,041$, $g_{xy} + 0,3$). Максимальный объем опухоли после хирургического лечения составил 35,5 см³, минимальный - 0,15 см³, V_{cp} неоплазии после операции - 5,72 см³.

Тяжесть состояния пациентов, а также наличие неврологического дефицита в послеоперационном периоде не зависели от остаточного объема фрагмента опухоли ($p = 0,71$). Показатель остаточного объема опухоли влиял на дальнейшее течение заболевания в группе доброкачественных глиальных новообразований. Чем меньше волюмометрические показатели резидуального фрагмента опухоли тем больше вероятность стабильного течения заболевания ($p = 0,009$). Порогом отсечения был остаточный объем опухоли 3,05 см³. При значении объема остаточной опухоли менее данного значения прогнозировалась стабилизация опухолевого процесса. При сохранении объема опухоли 3,05 см³ и более пациентов относили к группе высокого риска рецидива. На основании полученных данных разработана шкала-модель с чувствительностью 65.4%, специфичностью 70%.

Вне зависимости от степени анаплазии глиомы при продолженном росте отмечалось статистически значимое увеличение узла, всем пациентам было показано повторное лечение ($p=0,04$).

Наличие метастазирования злокачественных глиом опухолей не зависело от

остаточного объема новообразования после хирургической резекции. Также волюмометрические показатели опухоли не влияли на частоту летальности от основного заболевания ($p = 0,89$).

Анализ скорости роста опухолей при рецидиве/продолженном росте выборки исследования показал максимальный показатель - $0,17 \text{ см}^3/\text{сут}$, минимальный – $0,0002 \text{ см}^3/\text{сут}$. В группе пациентов мужского пола средняя скорость роста неоплазии составила $0,0228 \text{ см}^3/\text{сут}$, в группе пациентов женского пола данный показатель несколько выше - $0,0242 \text{ см}^3/\text{сут}$. Статистически значимая разница показателей скорости роста опухоли между данными группами не была выявлена ($p = 0,537$). Выявлены два возрастных пика с наибольшими показателями скорости роста опухоли - в группах 1-3 года и 8 -11 лет. У детей до 1 года и группе 16-17 лет отмечались наименьшее значение скорости роста опухоли, однако данные показатели не имели статистической значимости ($p = 0,223$).

Показатели скорости роста опухоли не влияли на функциональный статус, клиническое течение заболевания, неврологический дефицит и офтальмологическое изменения у пациентов при повторной госпитализации в связи с рецидивом/процидивом бластоматозного процесса ($p = 0,825$).

Скорость роста глиальных новообразований не зависела от локализации опухоли относительно средней линии мозга, однако по результатам исследования было выявлено, что опухоли расположенные супратенториальные растут быстрее узлов субтенториальной локализации ($p = 0,038$).

По результатам проведенного исследования ожидаемо скорость роста HGG оказалась выше данного показателя LGG, что имело статистическую значимость ($p = 0,006$). В группе LGG $_{\text{ср}}$ составляла $0,009 \text{ см}^3/\text{сут}$, в группе HGG $_{\text{ср}}$ составляла $0,041 \text{ см}^3/\text{сут}$. Однако при сравнении скорости роста глиом между гистологическими группами, принятых в классификации ВОЗ 2021, статистически значимой разницы получено не было ($p = 0,079$).

Степень резекции опухоли и ее остаточный объем не влиял на показатели скорости роста при рецидиве/процидиве ($p = 0,068$; $p = 0,549$). Скорость роста опухоли статистически значимо не менялась до и после повторной резекции ($p =$

0,798). Средняя скорость роста глиомы до реоперации составила 0,016 см³/сут, тот же показатель после реоперации - 0,016 см³/сут.

Среди пациентов, прошедших в послеоперационном периоде адъювантную терапию было проведено сравнение скорости роста глиомы при рецидиве/процидиве. Статистически значимой разницы скорости роста опухоли у пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение, и пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение в сочетании с лучевыми методами, выявлено не было ($p = 0,883$).

По результатам проведенного исследования было установлено, что для быстрорастущих злокачественных глиом характерно метастазирование ($p = 0,011$).

Скорость роста для глиальных опухолей вне зависимости от их степени анаплазии оказался прогностически важным фактором по результатам проведенного статистического анализа ($p = ,0011$). Показатель продолжительности общего периода выживаемости имел статистически значимую связь скоростью опухоли. На основании чего была разработана математическая модель.

При увеличении скорости роста опухоли на 1 мм³ сут, ожидаемое снижение показателя общей выживаемости может составить до 0,012 сут.

Анализ вариантов кинетических кривых показал, что среди всех пациентов выборки наиболее часто встречалось плато роста – 35,8%, реже встречались экспоненциальный характер роста – 17,9% гомперцевская модель – 17,9% и S-образная кривая – 14,9%, реже всего линейный рост – 13,4%. После проведения реоперации характер кривой роста изменился в 7,4% случаев, из них в 40% после третьей резекции.

Как среди мальчиков (41%), так и среди девочек (28%) преобладал вариант роста по типу плато – стабилизация остаточного фрагмента глиомы ($p = 0,627$). Распределение вариантов кинетики роста глиом по возрастным группам не имело статистической значимости ($p = 0,254$), однако отмечался выраженный пик встречаемости S – образного варианта кривой роста опухоли в возрастной группе пациентов 4 – 7 лет (60%).

Кинетика роста опухоли не влияла на функциональный статус пациента после проведенного нейрохирургического лечения ($p = 0,503$), также не выявлена связь клинической картины заболевания и варианта кинетики ($p = 0,28$).

Локализация опухоли относительно средней линии не влияла на кинетику роста опухоли ($p = 0,183$). Однако по результатам проведенного исследования для глиом инфратенториальной локализации характерны экспоненциальный вариант ($p = 0,048$) и гомперцевский тип роста ($p = 0,032$).

При сравнении вариантов кинетики роста глиом между гистологическими группами, принятых в классификации ВОЗ 2021, получена статистически значимая разница частоты встречаемости для экспоненциального роста в группе grade 4 ($p = 0,0017$), который отмечался в 58,3% данной группы пациентов. Стоит отметить, что в группе grade 1 экспоненциальный вариант роста глиом являлся самым редким и встречался в 8,3% случаев, а в группе grade 2 данный вариант кривой не встречался. С увеличением степени анаплазии отмечалось снижение частоты встречаемости стабилизации процесса – плато роста: в группе grade 1 самый высокий процент - 54,2, среди группы grade 3 данный вариант встречался в 16,7% случаев, не отмечалось ни одного случая стабилизации роста остаточного фрагмента глиомы в группе grade 4.

Для HGG характерен экспоненциальный рост - 91,7%. Линейный (88,9%), гомперцевский (83,3%) рост, а также стабилизация процесса – плато (83,3%) встречались чаще в группе LGG ($p = 0,0003$).

Принадлежность глиомы к определенному варианту гистологической группы влияет на характер кинетики роста опухоли ($p = 0,0024$). Так экспоненциальный тип роста характерен для анапластических астроцитов (16,7%), анапластических эпендимом (41,7%) и глиобластом (33,3%), крайне редко данных тип кривой роста отмечался в группе пилоцитарные астроцитомы (8,3%). Линейный характер роста чаще встречался в группах пилоцитарные астроцитомы (55,6%) и эпендимомы (22,2%), значительно реже наблюдался в группе глиобластомы (11,1%). Кривая роста по типу Гомперца чаще всего наблюдалась у пациентов с пилоцитарной астроцитомой (66,7%) и диффузной астроцитомой

(16,7%), крайне редко данный тип кривой выявлялся у злокачественных новообразований – глиобластомы и анапластические эпендимомы (8,3%). Получено относительно равномерное распределение частоты встречаемости S-образного варианта кривой роста среди пилоцитарных астроцитом (30%), диффузных астроцитом (20%), олигоастроцитом (20%) и анапластических эпендимом (20%), реже данный вариант кинетической кривой встречался в гистологической группе анапластическая астроцитомы (10%). Плато роста с высокой частотой встречаемости отмечалось у пациентов с пилоцитарными астроцитомами (54,2%) и диффузными астроцитомами (16,7%), реже в случаях доброкачественных эпендимальных опухолей (8,3%), анапластических эпендимом (4,2%), среди глиобластом такой вариант течения роста опухоли не отмечался.

Характер кинетики роста опухоли не связан с накоплением ею контрастного вещества ($p = 0,937$). Наличие при интраоперационной визуализации границы опухоль/мозг не влияет на кинетику роста глиомы ($p = 0,501$). Также не была найдена статистически значимая связь типа роста опухоли и степени ее резекции ($p = 0,398$), а также величиной остаточного объема новообразования после проведенного нейрохирургического лечения ($p = 0,11$).

Зависимость особенностей кинетики роста глиом с высокой степенью анаплазии от наличия в анамнезе у пациента этапа химиотерапевтического лечения, а также сочетания химиотерапии с лучевыми методами лечения отсутствовала ($p = 0,459$; $p = 0,281$). В случаях экспоненциального характера роста опухоли имели наиболее высокие показателями скорости роста ($p = 0,00014$). Наличие метастазов злокачественных глиом не влияли на особенности кинетики роста основного узла ($p = 0,905$).

Для случаев с летальным исходом был характерен рост опухоли по типу экспоненты (53,8%), в остальных случаях данный вариант кинетики роста встречался значительно реже (9,2%), полученная зависимость явилась статистически значимой ($p = 0,005$). Однако кинетика роста глиальных новообразований не влияла на продолжительность общей выживаемости ($p = 0,626$).

ВЫВОДЫ

1. Средняя скорость роста доброкачественных церебральных глиом у детей составила $0,009 \text{ см}^3/\text{сут}$, злокачественных церебральных глиом $0,041 \text{ см}^3/\text{сут}$. При увеличении скорости роста глиальной опухоли, независимо от степени её анаплазии, на $1 \text{ мм}^3 \text{ сут}$, снижение показателя общей выживаемости составляет до $0,012 \text{ сут}$ ($p = 0,0158$), высокая скорость роста злокачественных глиом является фактором риска метастазирования основного узла ($p = 0,011$).

2. Вариант кинетики роста церебральных глиом у детей зависит от локализации опухоли относительно намета мозжечка ($p = 0,048$), степени злокачественности ($p = 0,0017$), гистологического варианта глиомы ($p = 0,0024$). При этом кинетика роста церебральных глиом у детей не зависит от пола ($p = 0,627$) и возрастной группы ($p = 0,254$), а также локализации опухоли относительно средней линии ($p = 0,183$).

3. Высокий риск продолженного роста доброкачественных церебральных глиом у детей отмечается при сохранении резидуального фрагмента опухоли объемом $3,05 \text{ см}^3$ и более ($p = 0,009$). Повторное хирургическое лечение приводит к изменению варианта кинетики глиом головного мозга у детей при процедуре ($p = 0,0017$). Увеличение скорости роста злокачественных глиом головного мозга у детей повышает вероятность их метастазирования ($p = 0,011$).

4. Выжидательная тактика с учетом разработанного алгоритма целесообразна у пациентов с доброкачественными глиомами задней черепной ямки при остаточном фрагменте опухоли менее $3,05 \text{ см}^3$ и/или отсутствии признаков экспоненциального характера роста опухоли ($p = 0,009$). При выявлении признаков экспоненциального характера роста глиомы требуется проведение повторной резекции опухоли или, при невозможности хирургического лечения, применение адъювантных методов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае проведения неполной резекции доброкачественной церебральной глиомы у пациентов детского возраста с целью прогнозирования дальнейшего поведения объемного образования и планирования периодичности проведения нейровизуализационного контроля рекомендуется использование шкалы-таблицы прогнозирования стабилизации опухолевого процесса в зависимости от объема остаточного фрагмента опухоли;

2. Выжидательная тактика с динамическим МР-контролем возможна, если резидуальный фрагмент доброкачественной глиальной опухоли составляет менее 3 см³ возможна;

3. В случае появления по данным динамического нейровизуализационного контроля признаков экспоненциального характера роста и/или появлении признаков метастазирования церебральной глиомы у пациентов детского возраста рекомендуется повторная консультация онкологом с целью возможного изменения тактики лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Разработка математических моделей для описания динамики опухолевого роста с последующим использованием полученных моделей для клинического прогноза и оценки эффективности терапии. Исследование влияния генетических мутаций и молекулярных путей на скорость роста опухоли. Внедрение персонализированных моделей, основанных на генетическом профиле пациента.

Создание баз данных вариантов кинетики опухолей центральной нервной системы у детей различных гистологических вариантов и молекулярно-генетического профиля с последующим применением в области машинного обучения и прогнозирования течения опухолевого роста в динамике и персонализированного подбора тактики ведения больного.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА – анапластическая астроцитома
- АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы
- АТРО – атипическая тератоидно-рабдоидная опухоль
- АЭ – анапластическая эпендимома
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БРП – безрецидивный период
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГБ – глиобластома
- ДА – диффузная астроцитома
- ДСГ – диффузная срединная глиома
- ЗЧЯ – задняя черепная ямка
- ИГХ – иммуногистохимия
- ИПА – индекс пролиферативной активности
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛШО – ликворшунтирующая операция
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОА – олигоастроцитома
- ОВ – общая выживаемость
- ОГМ – опухоль головного мозга
- ПА – пилоцитарная астроцитома
- ПМА – пиломиксоидная астроцитома
- ФП – 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

Э – эпендимома

ЭЭГ – электроэнцефалография

3D – трехмерное (3-dimensional)

attenuated inversion recovery)

Flair – определенная импульсная последовательность МРТ (fluid

Gr. 1-4 степени анаплазии опухоли, от 1 до 4

HGG – высокозлокачественная глиома (high grade glioma)

IDH – изоцитратдегидрогеназа (isocitrate dehydrogenase)

LGG – низкозлокачественная глиома (low grade glioma)

MGMT – ген MGMT (06-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза)

OS – общая выживаемость (overall survival)

PFS – безрецидивная выживаемость (progression free survival)

RANO – response assessment in neuro-oncology

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. "Клинические маски" нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей / Е.В. Федоров, Т.Б. Базархандаева, А.О. Дон [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2019. - №4 (62).
2. Базанов, К.В. Моделирование роста рецидивных и метастатических опухолей / К.В. Базанов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-9. – С. 1685-1689.
3. 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.
4. Ким, А.В. Рецидив нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей / А.В. Ким, Е.В. Федоров, В.А. Хачатрян // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2021. - Т. 13, № S1. - С. 123.
5. Лучевая терапия в комбинированном лечении детей с онкологическими заболеваниями в Свердловской области / Ю.А. Миронова, Д.Л. Бенцион, И.В. Басаргина [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. - № 4-S1 (21). – С. 175.
6. Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации / А.В. Колобов, А.А. Полежаев, А.А. Анашкина [и др.] // Компьютерные исследования и моделирование. — 2009. — № 4 — С. 415–422.
7. Метастатические опухоли головного мозга / А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин, Б.И. Сафаров [и др.]. - СПб.: ФГУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», 2010. – 384 с.
8. Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей /М.А. Зайцева, Л.А. Ясько, Л.И. Папуша [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. № 18 (4). – С. 109–117.
9. О скорости клеточного роста опухолей головного мозга / В.И. Ларькин, И.И. Ларькин, Ю.В. Лалов [и др.] // Нейрохирургия и неврология

детского возраста. – 2011. - №3. – С.63-71.

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

11. 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.

12. Послеоперационная оценка радикальности удаления глиобластом больших полушарий головного мозга / И.В. Пронин, В.Н. Корниенко, А.В. Голанов [и др.] // Вопр. нейрохир. – 2003. - № 4. – С. 17-27.

13. Рыжова, М.В. Молекулярно-генетические особенности глиобластом детского возраста и их клиническое значение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Рыжова М.В. - Москва, 2018. - 54 с.

14. Сочетание опухолей различного гистогенеза в детской нейрохирургии / Д.В. Низолин, Е.В. Федоров, А.В. Ким [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2021. - Т. 85, № 2. - С. 80-90.

15. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС / О.В. Абсалямова, О.Ю. Аникеева, А.В. Голанов [и др.] // Ассоциация нейрохирургов России. – 2012. – 51 с.

16. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной локализации / Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов [и др.] // Опухоли головы и шеи. - 2012. - № 3. - С. 17-27.

17. Трофимова, Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом / Т.Н. Трофимова // Практическая онкология. – 2016. - Т. 17, №1. – С. 32-40.

18. Устинова, Л.А. На грани химии и биологии / Л.А. Устинова. - М.: Знание, 1982. - 64 с.

19. Федоров, Е.В. Кинетика роста опухолей головного мозга у детей, и ее

значение при определении тактики лечения / Е.В. Федоров, А.В. Ким // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. - 2022. - Т. 14, № S1. - С. 209-210.

20. Федоров, Е.В. Особенности кинетики роста доброкачественных нейроэпителиальных опухолей головного мозга у детей при рецидиве / Е.В. Федоров, А.В. Ким // Российский журнал персонализированной медицины. - 2023. - Т. 3, № 6. - С. 6-20.

21. 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.

22. 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.

23. Эпидемиология онкологических заболеваний в России / Г.В. Петрова, В.В. Старинский, О.П. Грецова [и др.] // Онкохирургия. – 2011. – Т.3, № 3. – С. 70-75.

24. "Real world" use of a highly reliable imaging sign: "T2-FLAIR mismatch" for identification of IDH mutant astrocytomas / R. Jain, D. R. Johnson, S. H. Patel [et al.] // Neuro-Oncology. – 2020. – Vol. 22, No. 7. – P. 936-943.

25. (R)-2-Hydroxyglutarate inhibits KDM5 histone lysine demethylases to drive transformation in IDH-mutant cancers / K. Gunn, M. Myllykoski, J.Z. Cao [et al.] // Cancer Discovery. – 2023. – Vol. 13, No. 6. – P. 1478-1497.

26. A model of a patient-derived IDH1 mutant anaplastic astrocytoma with alternative lengthening of telomeres / A. Borodovsky [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 2015. – Vol. 121, No. 3. – P. 479-487.

27. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma / R. B. Jenkins, H. Blair, K. V. Ballman [et al.] // Cancer Research. – 2006. – Vol. 66, No. 20. – P. 9852-9861.

28. A tale of two subunits: how the neomorphic R132H IDH1 mutation enhances production of α HG / B. Pietrak, H. Zhao, H. Qi [et al.] // Biochemistry. –

2011. – Vol. 50, No. 22. – P. 4804-4812.

29. Abedalthagafi, M. The alternative lengthening of telomere phenotype is significantly associated with loss of ATRX expression in high-grade pediatric and adult astrocytomas: a multi-institutional study of 214 astrocytomas / M. Abedalthagafi, P. J. Phillips, B. A. Zeineldin [et al.] // *Modern Pathology*. – 2013. – Vol. 26, No. 10. – P. 1425-1432.

30. Alternative lengthening of telomeres is the major telomere maintenance mechanism in astrocytoma with isocitrate dehydrogenase 1 mutation / M. S. V. Ferreira, M. D. Sørensen, S. Pusch [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2020. – Vol. 147, No. 1. – P. 1-14.

31. An in vivo patient-derived model of endogenous IDH1-mutant glioma / H. A. Luchman, O. D. S. S. S. [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 14, No. 2. – P. 184-191.

32. ATRX dysfunction induces replication defects in primary mouse cells / D. Clynes, C. Jelinska, B. Xella [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, No. 3. – Art. e92915.

33. Atrx inactivation drives disease-defining phenotypes in glioma cells of origin through global epigenomic remodeling / C. Danussi, P. Bose, P. T. Parthasarathy [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 1057.

34. ATRX is required for maintenance of the neuroprogenitor cell pool in the embryonic mouse brain / K. Ritchie, L. A. Watson, B. Davidson [et al.] // *Biology Open*. – 2014. – Vol. 3, No. 12. – P. 1158-1163.

35. Automated quantitative tumour response assessment of MRI in neuro-oncology with artificial neural networks: a multicentre, retrospective study / P. Kickingreder, F. Isensee, I. Tursunova [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20, No. 5. – P. 728-740.

36. Automatic assessment of glioma burden: a deep learning algorithm for fully automated volumetric and bidimensional measurement / K. Chang, A. L. Beers, H. X. Bai [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2019. – Vol. 21, No. 11. – P. 1412-1422.

37. Bent MJ, Cloughesy TF, Ellingson BM, Allen JE, Blackman SC, Kieran

MW, Tonn JC, Karschnia P, Wijnenga M, Pallud J, Young RJ, Huang RY, Mellinghoff IK, de Groot J, van der Hoorn A, Youssef G, Hervey-Jumper SL, Vogelbaum MA, Chang SM, Wen PY. The use of minor response, volumetric assessment, and growth rate kinetics as endpoints in grade 1-3 glioma clinical trials: a RANO perspective. *Neuro Oncol.* 2025 Oct 1;27(10):2514-2523. doi: 10.1093/neuonc/noaf173. PMID: 40692474; PMCID: PMC12833540.

38. CBTRUS Statistical Report: Pediatric Brain Tumor Foundation Childhood and Adolescent Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014-2018/ Q. T. Ostrom, M. Price, K. Ryan, [et al.] // *Neuro Oncol.* 2022 Sep 6;24(Suppl 3):iii1-iii38. doi: 10.1093/neuonc/noac161. PMID: 36066969; PMCID: PMC9447434.

39. CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas / R. Appay, C. Dehais, C. A. Maurage [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2019. – Vol. 21, No. 12. – P. 1519-1528.

40. CDKN2A loss is associated with shortened overall survival in lower-grade (World Health Organization Grades II-III) astrocytomas / G. F. Reis, M. Pekmezci, H. M. Hansen [et al.] // *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* – 2015. – Vol. 74, No. 5. – P. 442-452.

41. Central Nervous System Tumors – Fifth Edition World Health Organization Classification of Tumors / G. Reifenberger, D. N. Louis, A. von Deimling [et al.]. – Lyon : IARC, 2021. – P. 28-38.

42. Chemotherapy for adult low-grade gliomas: clinical outcomes by molecular subtype in a phase II study of adjuvant temozolomide / M. Wahl, J. J. Phillips, A.M. Molinaro [et al.] // *Neuro-Oncology.* – 2017. – Vol. 19, No. 2. – P. 242-251.

43. CIC and FUBP1 mutations in oligodendrogliomas, oligoastrocytomas and astrocytomas / F. Sahm, C. Koelsche, J. Meyer [et al.] // *Acta Neuropathologica.* – 2012. – Vol. 123, No. 6. – P. 853-860.

44. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas / D. J. Brat, K. Aldape, H. Colman [et al.] // *Acta Neuropathologica.* – 2020. – Vol. 139, No. 3. – P. 603-608.

45. Clonal analysis in recurrent astrocytic, oligoastrocytic and oligodendroglial tumors implicates IDH1- mutation as common tumor initiating event / U. Lass, A. Nümann, K. von Eckardstein [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, No. 7. – Art. e41298.
46. Clonal expansion and epigenetic reprogramming following deletion or amplification of mutant IDH1 / T. Mazar, C. Chesnelong, A. Pankov [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2017. – Vol. 114, No. 40. – P. 10743-10748.
47. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers / S. Yip, Y. S. Butterfield, O. Morozova [et al.] // Journal of Pathology. – 2012. – Vol. 226, No. 1. – P. 7-16.
48. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials / B. M. Ellingson, M. Bendszus, J. Boxerman [et al.] // Neuro-Oncology. – 2015. – Vol. 17, No. 9. – P. 1188-1198.
49. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas / E. Mandonnet, J. Y. Delattre, M. L. Tanguy [et al.] // Annals of Neurology. – 2003. – Vol. 53, No. 4. – P. 524-528.
50. Correlation of immune phenotype with IDH mutation in diffuse glioma / A. S. Berghoff, M. Preusser, R. Stupp [et al.] // Neuro-Oncology. – 2017. – Vol. 19, No. 11. – P. 1460-1468.
51. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq / A. S. Venteicher, I. Tirosh, C. Hebert [et al.] // Science. – 2017. – Vol. 355, No. 6332. – Art. eaai8478.
52. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing / G. M. Frampton, A. Fichtenholtz, G. A. Otto [et al.] // Nature Biotechnology. – 2013. – Vol. 31, No. 11. – P. 1023-1031.
53. Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma / M. J. van den Bent, M. Smits, J. M. Kros, S. M. Chang // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35, No. 21. – P. 2394-2401.
54. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined

abnormalities / J. Pallud, P. Varlet, B. Devaux [et al.] // *Neurology*. – 2010. – Vol. 74, No. 21. – P. 1724-1731.

55. Disruption of wild-type IDH1 suppresses D-2-hydroxyglutarate production in IDH1-mutated gliomas / G. Jin, Z. J. Reitman, C. G. Duncan [et al.] // *Cancer Research*. – 2013. – Vol. 73, No. 2. – P. 496-501.

56. DNA copy number analysis of Grade II-III and Grade IV gliomas reveals differences in molecular ontogeny including chromothripsis associated with IDH mutation status / A. Cohen, M. Sato, K. Aldape [et al.] // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2015. – Vol. 3. – Art. 34.

57. Dynamic imaging response following radiation therapy predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas / J. Pallud, J. F. Llitjos, F. Dhermain [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 14, No. 4. – P. 496-505.

58. Early noninvasive metabolic biomarkers of mutant IDH inhibition in glioma / M. Radoul, D. Hong, A. M. Gillespie [et al.] // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, No. 2. – Art. 109.

59. Efficacy of initial temozolomide for high-risk low grade gliomas in a phase II AINO (Italian Association for Neuro-Oncology) study: a post-hoc analysis within molecular subgroups of WHO 2016 / R. Rudà, A. Pellerino, A. Pace [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2019. – Vol. 145, No. 1. – P. 115-123.

60. Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma / P. Karschnia, M. A. Vogelbaum, M. van den Bent [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 149. – P. 23-33.

61. Fecker AL, Stateler C, Joyce M, Sengupta S, Minns HE, Nugent JG, Smith JL, Han SJ, Wood MD, Raslan AM, Barajas RF Jr, Bowden SG. The effect of tumor growth kinetics on survival and time toxicity after resection of recurrent glioblastoma. *Neurosurg Focus*. 2025 Aug 1;59(2):E3. doi: 10.3171/2025.5.FOCUS25331. PMID: 40749228; PMCID: PMC12945442.

62. Fangusaro, J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology / J. Fangusaro // *Frontiers in Oncology*. – 2012. – Vol. 2. – Art. 105.

63. FOCAD loss impacts microtubule assembly, G2/M progression and patient survival in astrocytic gliomas / F. Brand, A. Forster, A. Christians [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2020. – Vol. 139, No. 1. – P. 175-192.
64. 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.
65. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations / X. Y. Liu, N. Gerges, A. Korshunov [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2012. – Vol. 124, No. 5. – P. 615-625.
66. Glioma cells showing IDH1 mutation cannot be propagated in standard cell culture conditions / S. Piaskowski, M. Bienkowski, E. Stoczynska-Fidelus [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 104, No. 6. – P. 968-970.
67. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas / T. I. Yuen, A. P. Morokoff, A. Bjorksten [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79, No. 9. – P. 883-889.
68. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity / S. C. Buckingham, S. L. Campbell, B. R. Haas [et al.] // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17, No. 10. – P. 1269-1274.
69. Hauser, P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era / P. Hauser // *Children*. – 2021. – Vol. 8, No. 9. – Art. 739.
70. Homozygous deletion of CDKN2A by fluorescence in situ hybridization is prognostic in grade 4, but not grade 2 or 3, IDH-mutant astrocytomas / D. F. Marker, T. M. Pearce // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2020. – Vol. 8, No. 1. – Art. 169.
71. Hypothetical generalized framework for a new imaging endpoint of therapeutic activity in early phase clinical trials in brain tumors [Текст] / B. M. Ellingson, E. R. Gerstner, A. B. Lassman [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2022. – Vol. 24, No. 8. – P. 1219-1229.
72. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss / C. A. Griffin, P. Burger, L. Morsberger [et

al.] // Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. – 2006. – Vol. 65, No. 10. – P. 988-994.

73. IDH mutant gliomas escape natural killer cell immune surveillance by downregulation of NKG2D ligand expression / X. Zhang, A. Rao, P. Sette [et al.] // Neuro-Oncology. – 2016. – Vol. 18, No. 10. – P. 1402-1412.

74. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets / S. Han, Y. Liu, S. J. Cai [et al.] // British Journal of Cancer. – 2020. – Vol. 122, No. 11. – P. 1580-1589.

75. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas / H. Yan, D. W. Parsons, G. L. Jin [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360, No. 8. – P. 765-773.

76. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas / K. Ichimura, D. M. Pearson, K. Kocialkowski [et al.] // Neuro-Oncology. – 2009. – Vol. 11, No. 4. – P. 341-347.

77. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas / C. Houillier, X. Wang, G. Kaloshi [et al.] // Neurology. – 2010. – Vol. 75, No. 17. – P. 1560-1566.

78. IDH1-R132H acts as a tumor suppressor in glioma via epigenetic up-regulation of the DNA damage response / F. J. Núñez, F. M. Mendez, P. Kadiyala [et al.] // Science Translational Medicine. – 2019. – Vol. 11, No. 479. – Art. eaaq1427.

79. Inhibition of 2-hydroxyglutarate elicits metabolic reprogramming and mutant IDH1 glioma immunity in mice / P. Kadiyala, S. V. Carney, J. C. Gauss [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2021. – Vol. 131, No. 8. – Art. 139542.

80. Inhibition of D-2HG leads to upregulation of a proinflammatory gene signature in a novel HLA-A2/HLA-DR1 transgenic mouse model of IDH1R132H-expressing glioma / P. Chuntova, A. Yamamichi, T. Chen [et al.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2022. – Vol. 10, No. 5. – Art. e004644.

81. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH-mutant gliomas / W. A. Flavahan, Y. Drier, B.B. Liau [et al.] // Nature. – 2016. – Vol. 529, No. 7584. – P. 110-114.

82. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: A Society for Neuro-

Oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions / JJ. Miller, LN. Gonzalez Castro [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2023. – Vol. 25, N 1. – P. 4–25.

83. Isoform switching as a mechanism of acquired resistance to mutant isocitrate dehydrogenase inhibition / J. J. Harding, M.A. Lowery, A.H. Shih [et al.] // *Cancer Discovery.* – 2018. – Vol. 8, No. 12. – P. 1540-1547.

84. Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma / I. K. Mellinghoff, B. M. Ellingson, M. Touat [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2020. – Vol. 38, No. 29. – P. 3398-3406.

85. Ivosidenib in isocitrate dehydrogenase 1-mutated advanced glioma / I.K. Mellinghoff, B.M. Ellingson, M. Touat [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 3398–3406.

86. Jorge, A. Tumor Volume and Growth Kinetics in Hypothalamic-Chiasmatic Pediatric Low Grade Gliomas / A. Jorge, R. Lazareffa, R. Suwinskib et al. // *Pediatr Neurosurg.* – 1999. – 30. – P. 312–319.

87. Liu D.D., Gao D, Womack-Gambrel N.L, Eastman A.E., Ohene-Gambill B.F., Weissman IL. Modeling glioma intratumoral heterogeneity with primary human neural stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports.* 2025 Sep 9;20(9):102597. doi: 10.1016/j.stemcr.2025.102597. Epub 2025 Jul 31. PMID: 40749669; PMCID: PMC12447335.

88. Long-range chromatin interactions drive mutant TERT promoter activation / S. C. Akincilar, S. Khattar, W. L. Tam [et al.] // *Cancer Discovery.* – 2016. – Vol. 6, No. 11. – P. 1276-1291.

89. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial / M. J. van den Bent, D. Afra, O. de Witte [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, No. 9490. – P. 985-990.

90. Loss of Atrx sensitizes cells to DNA damaging agents through p53-mediated death pathways / D. Conte, M. Huh, E. Goodall [et al.] // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, No. 12. – Art. e52167.

91. Loss of ATRX, genome instability, and an altered DNA damage response are hallmarks of the alternative lengthening of telomeres pathway / C. A. Lovejoy, W. Li, S. Reisenweber [et al.] // PLoS Genetics. – 2012. – Vol. 8, No. 5. – Art. e1002772.
92. Loss of CIC and FUBP1 expressions are potential markers of shorter time to recurrence in oligodendroglial tumors / A. K. Chan, Y. J. Pang, H. K. Ng [et al.] // Modern Pathology. – 2014. – Vol. 27, No. 3. – P. 332-342.
93. Loss of FUBP1 expression in gliomas predicts FUBP1 mutation and is associated with oligodendroglial differentiation, IDH1 mutation and 1p/19q loss of heterozygosity / P. Baumgarten, D. Capper, P. N. Harter [et al.] // Neuropathology and Applied Neurobiology. – 2014. – Vol. 40, No. 2. – P. 205-216.
94. Low-grade astrocytoma mutations in IDH1, P53, and ATRX cooperate to block differentiation of human neural stem cells via repression of SOX2 / A. S. Modrek, D. Golub, T. Khan [et al.] // Cell Reports. – 2017. – Vol. 21, No. 5. – P. 1267-1280.
95. 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, D. R. Altmann [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 253, No. 2. – P. 505-512.
96. LTBK-06. Impact of vorasidenib treatment on mutant IDH1 or IDH2 diffuse glioma tumor growth rate: results from the randomized, double-blind, phase 3 INDIGO study / P. Y. Wen, I. Mellinghoff, M. van den Bent [et al.] // Neuro-Oncology. – 2023. – Vol. 25, Suppl. 5. – P. 310-311.
97. Mandonnet, E. Inter- and inpatients 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.
98. Masurel L, Bianca C, Lemarchand A. Space-velocity thermostatted kinetic theory model of tumor growth. Math Biosci Eng. 2021 Jun 21;18(5):5525-5551. doi: 10.3934/mbe.2021279. PMID: 34517499.
99. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation

Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology / D. T. Cheng, T. N. Mitchell, A. Zehir [et al.] // *Journal of Molecular Diagnostics*. – 2015. – Vol. 17, No. 3. – P. 251-264.

100. Messiaen, J. The tumor micro-environment in pediatric glioma: friend or foe? / J. Messiaen, S.A. Jacobs, F. De Smet // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1227126.

101. Modeling epigenetic lesions that cause gliomas / G. J. Rahme, N. M. Javed, K. L. Puorro [et al.] // *Cell*. – 2023. – Vol. 186, No. 17. – P. 3674-3685.

102. Modeling the diffusion of D-2-hydroxyglutarate from IDH1 mutant gliomas in the central nervous system / A. Linninger, G. A. Hartung, B.P. Liu [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2018. – Vol. 20, No. 9. – P. 1197-1206.

103. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p / J. Reifenberger, G. Reifenberger, L. Liu [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 1994. – Vol. 145, No. 5. – P. 1175-1190.

104. Monoallelic expression determines oncogenic progression and outcome in benign and malignant brain tumors / E. J. Walker, D. S. S. S. S. [et al.] // *Cancer Research*. – 2012. – Vol. 72, No. 3. – P. 636-644.

105. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma / H. Chen, J. Judkins, C. Thomas [et al.] // *Neurology*. – 2017. – Vol. 88, No. 19. – P. 1805-1813.

106. Mutant IDH1 cooperates with ATRX loss to drive the alternative lengthening of telomere phenotype in glioma / J. Mukherjee, T.-C. Johannessen, S. Ohba [et al.] // *Cancer Research*. – 2018. – Vol. 78, No. 11. – P. 2966-2977.

107. Mutant IDH1 disrupts the mouse subventricular zone and alters brain tumor progression / C. J. Pirozzi, A.B. Carpenter, M. S. Waitkus [et al.] // *Molecular Cancer Research*. – 2017. – Vol. 15, No. 5. – P. 507-520.

108. Mutant IDH1 promotes glioma formation in vivo / B. Philip, D. X. Yu, M.R. Silvis [et al.] // *Cell Reports*. – 2018. – Vol. 23, No. 5. – P. 1553-1564.

109. Mutant IDH1 regulates the tumor-associated immune system in gliomas / N. M. Amankulor, D. D. Bigner, D. M. Ashley [et al.] // *Genes & Development*. – 2017. – Vol. 31, No. 8. – P. 774-786.

110. Mutant-IDH1-dependent chromatin state reprogramming, reversibility, and persistence / S. Turcan, V. Makarov, J. Taranda [et al.] // *Nature Genetics*. – 2018. – Vol. 50, No. 1. – P. 62-72.
111. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma / C. Bettegowda, N. Agrawal, Y. Jiao [et al.] // *Science*. – 2011. – Vol. 333, No. 6048. – P. 1453-1455.
112. Mutations inhibiting KDM4B drive ALT activation in ATRX-mutated glioblastomas / M. Udugama, L. Hii, A. Garvie [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12, No. 1. – Art. 2584.
113. Nakasu S, Nakasu Y, Fukami T, Jito J, Nozaki K. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. *J Neurooncol*. 2011 Apr;102(2):303-10. doi: 10.1007/s11060-010-0319-1. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20686821.
114. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas / M. Shirahata, T. Ono, D. Stichel [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2018. – Vol. 136, No. 1. – P. 153-166.
115. Oligodendroglioma: does deferring treatment compromise outcome? / S. J. Feigenberg, R. J. Amdur, C. G. Morris [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 26, No. 3. – P. 60-66.
116. Oncometabolite D-2HG alters T cell metabolism to impair CD8+ T cell function / G. Notarangelo, J. B. Spinelli, E. M. Perez [et al.] // *Science*. – 2022. – Vol. 377, No. 6614. – P. 1519-1529.
117. Pediatric Glioblastoma / K. K. Das, R. Kumar // *Glioblastoma* / ed. S. De Vleeschouwer. – Brisbane (AU) : Codon Publications, 2017.
118. 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.
119. Postoperative risk of IDH-mutant glioma-associated seizures and their potential management with IDH-mutant inhibitors / M. Drumm, W. Wang, T.K. Sears [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2023. – Vol. 133, No. 5. – Art. 168035.
120. Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas /

K. Aoki, H. Nakamura, H. Suzuki [et al.] // Neuro-Oncology. – 2018. – Vol. 20, No. 1. – P. 66-77.

121. Prognostic relevance of mutations and copy number alterations assessed with targeted next generation sequencing in IDH mutant grade II glioma / M. M. J. Wijnenga, P.J. French, H. J. Dubbink [et al.] // Journal of Neuro-Oncology. – 2018. – Vol. 139, No. 2. – P. 349-357.

122. Prognostic significance of genome-wide DNA methylation profiles within the randomized, phase 3, EORTC CATNON trial on non-1p/19q deleted anaplastic glioma / C. M. S. Tesileanu, M. J. van den Bent, M. Sanson [et al.] // Neuro-Oncology. – 2021. – Vol. 23, No. 9. – P. 1547-1559.

123. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas / J. Pallud, E. Mandonnet, H. Duffau [et al.] // Annals of Neurology. – 2006. – Vol. 60, No. 3. – P. 380-383.

124. Quantitative morphological magnetic resonance imaging follow-up of low-grade glioma: a plea for systematic measurement of growth rates / J. Pallud, L. Taillandier, L. Capelle [et al.] // Neurosurgery. – 2012. – Vol. 71, No. 3. – P. 729-739.

125. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma / J. C. Buckner, E. G. Shaw, S. L. Pugh [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, No. 14. – P. 1344-1355.

126. Radiographic growth rate as a predictor of aggressiveness of diffuse gliomas without 1p19q codeletion / A. Leclerc, A. Roux, A. Elia [et al.] // Neurosurgical Focus. – 2024. – Vol. 56, No. 2. – Art. E4.

127. Recent developments and future directions in adult lower-grade gliomas: Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Association of Neuro-Oncology (EANO) consensus / D. Schiff, M. Van den Bent, M. A. Vogelbaum [et al.] // Neuro-Oncology. – 2019. – Vol. 21, No. 7. – P. 837-853.

128. Renzi S, Bennett J, Thacker N, Cacciotti C. Precision Medicine for Pediatric Glioma and NF1-Associated Tumors: The Role of Small Molecule Inhibitors. Curr Oncol. 2025 May 15;32(5):280. doi: 10.3390/curroncol32050280. PMID: 40422539; PMCID: PMC12109687.

129. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support / P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke [et al.] // *Journal of Biomedical Informatics*. – 2009. – Vol. 42, No. 2. – P. 377-381.

130. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas / M. J. van den Bent, J. S. Wefel, D. Schiff [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2011. – Vol. 12, No. 6. – P. 583-593.

131. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials / P. Y. Wen, S. M. Chang, M. J. Van den Bent [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, No. 21. – P. 2439-2449.

132. Spontaneous loss of heterozygosity leading to homozygous R132H in a patient-derived IDH1 mutant cell line / H. A. Luchman, C. Chesnelong, J. G. Cairncross, S. Weiss // *Neuro-Oncology*. – 2013. – Vol. 15, No. 8. – P. 979-980.

133. Suppression of antitumor T cell immunity by the oncometabolite (R)-2-hydroxyglutarate / L. Bunse, S. Pusch, T. Bunse [et al.] // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, No. 8. – P. 1192-1203.

134. Supratentorial grade II astrocytoma: biological features and clinical course / P. H. Wessels, W. E. Weber, G. Raven [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2003. – Vol. 2, No. 7. – P. 395-403.

135. T2-FLAIR Mismatch, an Imaging Biomarker for IDH and 1p/19q Status in Lower-grade Gliomas: A TCGA/TCIA Project / S. H. Patel, L. M. Poisson, D. J. Brat [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23, No. 20. – P. 6078-6085.

136. Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH-mutant gliomas / H. Wakimoto, S. Tanaka, W. T. Curry [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2014. – Vol. 20, No. 11. – P. 2898-2909.

137. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler [et al.] // *Acta Neuropathologica*. – 2007. – Vol. 114, No. 2. – P. 97-109.

138. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] //

Acta Neuropathologica. – 2016. – Vol. 131, No. 6. – P. 803-820.

139. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling [et al.] // Neuro-Oncology. – 2021. – Vol. 23, No. 8. – P. 1231-1251.

140. The chromatin-remodeling protein ATRX is critical for neuronal survival during corticogenesis / N. G. Bérubé [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2005. – Vol. 115, No. 2. – P. 258-267.

141. The level of activity of the alternative lengthening of telomeres correlates with patient age in IDH-mutant ATRX-loss-of-expression anaplastic astrocytomas / N. Grandin, B. Pereira, C. Cohen [et al.] // Acta Neuropathologica Communications. – 2019. – Vol. 7. – Art. 175.

142. The potential for isocitrate dehydrogenase mutations to produce 2-hydroxyglutarate depends on allele specificity and subcellular compartmentalization / P. S. Ward, C. Lu, J. R. Cross [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Vol. 288, No. 6. – P. 3804-3815.

143. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners / P. A. Harris, R. Taylor, B. L. Minor [et al.] // Journal of Biomedical Informatics. – 2019. – Vol. 95. – Art. 103208.

144. The T2-FLAIR mismatch sign as an imaging marker for non-enhancing IDH-mutant, 1p/19q-intact lower-grade glioma: a validation study / M. P. G. Broen, M. Smits, M. M. J. Wijnenga [et al.] // Neuro-Oncology. – 2018. – Vol. 20, No. 10. – P. 1393-1399.

145. To treat or not to treat? A retrospective multicenter assessment of survival in patients with IDH-mutant low-grade glioma based on adjuvant treatment / A. Pala, J. Coburger, M. Scherer [et al.] // Journal of Neurosurgery. – 2019. – Vol. 132, No. 5. – P. 1422-1429.

146. Total copy number variation as a prognostic factor in adult astrocytoma subtypes / K. Mirchia, A. A. Sathe, J. M. Walker [et al.] // Acta Neuropathologica Communications. – 2019. – Vol. 7, No. 1. – Art. 92.

147. Tumor Volume Growth Rates and Doubling Times during Active

Surveillance of IDH-mutant Low-Grade Glioma / A. Bhatia, R. Moreno, A. S. Reiner [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2024. – Vol. 30, No. 1. – P. 106-115.

148. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group / P. Y. Wen, D. R. Macdonald, D. A. Reardon [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – Vol. 28, No. 11. – P. 1963-1972.

149. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas / J. Pallud, M. Blonski, E. Mandonnet [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2013. – Vol. 15, No. 5. – P. 595-606.

150. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation / J. Rees, H. Watt, H. R. Jager [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2009. – Vol. 72, No. 1. – P. 54-64.

151. Volumetric analysis of IDH-mutant lower-grade glioma: a natural history study of tumor growth rates before and after treatment / R. Y. Huang, R. J. Young, B. M. Ellingson [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2020. – Vol. 22, No. 12. – P. 1822-1830.

152. Volumetric measurements are preferred in the evaluation of mutant IDH inhibition in non-enhancing diffuse gliomas: Evidence from a phase I trial of ivosidenib / B. M. Ellingson, G. H. J. Kim, M. Brown [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2022. – Vol. 24, No. 5. – P. 770-778.

153. Vorasidenib (AG-881): a first-in-class, brain-penetrant dual inhibitor of mutant IDH1 and 2 for treatment of glioma / Z. Konteatis, E. Artin, B. Nicolay [et al.] // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – Vol. 11, No. 2. – P. 101-107.

154. Vorasidenib and ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial / I. K. Mellinghoff, M. Lu, J. W. Taylor [et al.] // *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 29, No. 3. – P. 615-622.

155. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma / I.K. Mellinghoff, M.J. van den Bent, D.T. Blumenthal [et al.] // *N Engl J Med*. – 2023. – Vol. 389, N 7. – P. 589–601.

156. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial / I. K. Mellinghoff, M.

Penas-Prado, K. B. Peters [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 27, No. 16. – P. 4491-4499.

157. Vorasidenib, a Dual Inhibitor of Mutant IDH1/2, in Recurrent or Progressive Glioma; Results of a First-in-Human Phase I Trial / IK. Mellinghoff, M. Penas-Prado, KB. Peters [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2021. – Vol. 27, N 16. – P. 4491–4499.

158. What do we know about IDH1/2 mutations so far, and how do we use it? / C. Horbinski // *Acta Neuropathologica*. – 2013. – Vol. 125, No. 5. – P. 621-636.

159. What is an isocitrate dehydrogenase-mutated central nervous system World Health Organization grade 2 glioma, or who should receive vorasidenib? / M. Preusser, M. Geurts, J. A. Hainfellner, M. J. van den Bent // *Neuro-Oncology*. – 2023. – Vol. 25, No. 11. – P. 1915-1917.

160. Whole-exome sequencing identifies ATRX mutation as a key molecular determinant in lower-grade glioma / K. Kannan, A. Inagaki, J. Silber [et al.] // *Oncotarget*. – 2012. – Vol. 3, No. 10. – P. 1194-1203.

161. Yilmaz, Y. From Molecular Alterations to the Targeted Therapy: Treatment of Thalamic Glioma in Pediatric Patients / Y. Yilmaz // *Int J Mol Sci*. – 2026. – Vol. 27, N 2. – P. 695.

162. Yvone, GM. Pediatric low-grade glioma models: advances and ongoing challenges / GM. Yvone, JJ. Breunig // *Front Oncol*. – 2024. – Vol. 13. – P. 1346949.

163. Zinc finger MYND-type containing 8 (ZMYND8) is epigenetically regulated in mutant isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) glioma to promote radioresistance / S. V. Carney, K. Banerjee, A. Mujeeb [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2023. – Vol. 29, No. 9. – P. 1763-1782.

164. Zong, H. Cell of origin for malignant gliomas and its implication in therapeutic development / H. Zong, L. F. Parada, S. J. Baker // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2015. – Vol. 7, No. 5. – Art. a020610.

165. Zong, H. Cell of origin for malignant gliomas and its implication in therapeutic development / H. Zong, L. F. Parada, S. J. Baker // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. – 2015. – Vol. 7. – P. a020610.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ва З.Т.	756/17094
2	А-ва Х.Э.	29548
3	А-ва О.А.	1188
4	А-ва Т.О.	1496/2566
5	А-ва К.В.	2159/2395
6	Б-ич С.В.	2926/432
7	Б-ва С.В.	27774/2733
8	В-на М.М.	31147/4419
9	В-ев Д.А.	7203
10	В-ва А.С.	8265/818
11	Г-га А.А.	15489
12	Г-ин А.С.	2944
13	Г-ль А.С.	2479
14	Г-ов Е.А.	3097
15	Г-ва П.А.	1812
16	Д-ва П.Д.	844/1973/9943
17	Д-ев А.А.	1612/779
18	Д-ва Д.А.	4838
19	Д-ов Д.В.	873/2350
20	Ж-ло А.А.	2256/1306
21	З-ов И.А.	4948
22	И-ва М.А.	852/15714
23	И-ов Я.В.	6656/920
24	И-ва А.В.	2957
25	К-ва Р.В.	18999
26	К-ва А.С.	2483
27	К-ян Е.А.	2196
28	К-ов М.Г.	3595/5324
29	Л-ко А.А.	1314
30	Л-ин А.М.	140
31	М-ец С.С.	2452
32	М-ов В.В.	2787/2642
33	М-на А.С.	1030/2843
34	М-ов Д.О.	2089
35	М-ва С.Р.	15304
36	М-ов А.А.	8916/6983/25143
37	М-ов С.В.	574
38	М-ев И.О.	2749
39	Н-ян Д.Р.	2914

40	О-ов М.П.	2254/7558/1029
41	П-ов В.В.	1390/1443
42	П-ин А.А.	18598/4067
43	П-ва М.С.	602
44	П-ко С.С.	1559
45	П-на О.А.	1790
46	Р-як Я.А.	18518/25520
47	Р-ов К.И.	598
48	С-ва Т.Б.	1318/1764
49	С-ва Д.Н.	4152/587/26673
50	С-на А.А.	2695/1043
51	С-на А.А.	20/5702
52	С-ва А.А.	2193-09
53	С-ва М.В.	8955/24918
54	С-ов А.Н.	3434
55	С-ов А.О.	1788/24292
56	Т-ая Л.А.	301
57	Т-на В.М.	49
58	У-ва Н.В.	23807/19657/30174
59	Ф-на Е.И.	1028
60	Ф-ов А.М.	1718
61	Ф-ов Т.Р.	195
62	Х-тов Д.А.	2762
63	Ч-ев А.К.	3139
64	Ш-ов Т.Э.О.	342/1536/2929
65	Ш-ев Е.А.	2085/1533
66	Ш-на В.А.	1598-12
67	Щ-ва Е.А.	968/2347

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач СПб ГБУЗ «Детская городская
 клиническая больница № 5 им. Н.Ф.
 Филатова»
 Л.Н. Исанкина
 2024г.



АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: определение тактики ведения пациентов детского возраста с рецидивом глиом головного мозга в зависимости от особенностей кинетики опухолевого роста.

Выдан: врачу-нейрохирургу отделения нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России Федорову Евгению Вадимовичу.

Тема исследования: «Дифференцированная тактика лечения рецидива глиом головного мозга у детей с учётом особенностей кинетики опухолевого роста».

Научный руководитель: д.м.н. Ким Александр Вонгиевич.

Предложение для внедрения направлено для улучшения существующего алгоритма диагностических и лечебных мероприятий в случаях рецидива глиом головного мозга у детей.

Форма внедрения: местный.

Краткое заключение об эффективности: внедрение и использование результатов проведенного исследования позволяет улучшить алгоритм лечебно-диагностического комплекса для пациентов детского возраста с рецидивом глиом головного мозга.

Заведующий отделением нейрохирургии



Н.В. Стерликова



внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: алгоритм лечебно-диагностического комплекса для детей с глиомами головного мозга после неполной резекции в зависимости от объема резидуального очага.

Автор предложения: Федоров Евгений Вадимович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург клинко-диагностического отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Дифференцированная тактика лечения рецидива глиом головного мозга у детей с учётом особенностей кинетики опухолевого роста».

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций, обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения, где данное предложение используется: ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск).

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: предложение усовершенствует и уточняет существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов детского возраста с глиомами головного мозга.

Заведующий отделением детской нейрохирургии



Г.В. Летягин



АКТ внедрения

Наименование предложения для внедрения: усовершенствование существующего лечебно-диагностического комплекса для детей с рецидивом глиом головного мозга в зависимости от особенностей кинетики опухолевого роста.

Автор предложения: Федоров Евгений Вадимович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург клинко-диагностического отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Название темы диссертационной работы, при выполнении которой сделано предложение: «Дифференцированная тактика лечения рецидива глиом головного мозга у детей с учётом особенностей кинетики опухолевого роста».

Предложение реализуется при определении объема лечебно-диагностического комплекса для пациентов детского возраста с рецидивом глиальных опухолей головного мозга.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение реализуется: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Предложение реализовано в сфере здравоохранения. Уровень внедрения: местный.

Заведующий отделением нейрохирургии для детей
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России
 доктор медицинских наук



Ким. А. В.

УТВЕРЖДАЮ
 ООО «Лечебно-диагностический центр
 Международного института биологических
 систем имени Сергея Березина»
 Н.А. Березина
 « 31 » 05 2024г.



АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: усовершенствование существующего лечебно-диагностического комплекса для детей с рецидивом глиом головного мозга в зависимости от особенностей кинетики опухолевого роста.

Автор предложения: Федоров Евгений Вадимович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург клинико-диагностического отделения для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Дифференцированная тактика лечения рецидива глиом головного мозга у детей с учётом особенностей кинетики опухолевого роста».

Предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов детского возраста с рецидивом глиом головного мозга.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций, обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения, где данное предложение используется: ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина».

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования позволяет улучшить диагностику и лечение пациентов детского возраста с рецидивом глиом головного мозга.

Заместитель главного врача
 по медицинской части

Врач-нейрохирург

М.А. Черкашин

П.А. Иванов

УТВЕРЖДАЮ

СПб ГБУЗ "Детский городской
многопрофильный клинический
специализированный центр
высоких медицинских технологий"

А. В. Гостимский

« 12 » 01 2026г.



АКТ

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: усовершенствование алгоритма ведения пациентов детского возраста с глиальными опухолями головного мозга с учетом объема резидуального фрагмента опухоли и характера его роста в динамике.

Автор предложения: Федоров Евгений Вадимович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Дифференцированная тактика при рецидиве глиом головного мозга у детей с учётом особенностей кинетики опухолевого роста».

Предложение усовершенствует диагностические мероприятия в послеоперационном периоде, уточняет показания к проведению хирургическому лечению процедиива опухоли.

Форма внедрения: практическое здравоохранение.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ "Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий".

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение алгоритмов, разработанных на базе научного исследования, позволяет улучшить диагностику и объективизировать показания к проведению хирургического лечения пациентов детского возраста с продолженным ростом глиом головного мозга.

Заведующий нейрохирургическим отделением №60, д. 16

Е. Ю. Крюков

