

Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии

Э.Ф. Валиахметова¹, О.И. Быданов³, С.К. Горельшев^{1,2}, Н.К. Серова¹, Л.А. Лазарева¹, Л.В. Шишкина¹, Н.А. Мазеркина¹, Ю.Ю. Трунин¹, С.В. Чулкова^{2,4}, Н.В. Грищенко^{2,4}, А.В. Егорова^{2,4}, Л.И. Папуша³, Г.А. Новичкова^{2,3}, А.И. Карачунский^{2,3}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Валиахметова Эндже Фаварисовна,
врач – детский онколог,
НМИЦ нейрохирургии им. академика
Н.Н. Бурденко.
Адрес: 125047, Москва,
4-я Тверская-Ямская ул., 16
E-mail: andgeval@gmail.com

Глиальные опухоли (глиомы) низкой степени злокачественности составляют 35–40% всех первичных опухолей центральной нервной системы у детей; не менее 10–12% из них поражают зрительный путь. Из-за сложности локализации и преимущественно диффузного типа роста этих опухолей в большинстве случаев, кроме нейрохирургического, требуется консервативное лечение. Цель исследования: оценить эффективность химиотерапии препаратами карбоплатин и винкристин у детей с глиомами зрительного пути. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. В исследование были включены больные в возрасте от 0 до 18 лет, зарегистрированные в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в период с 01.01.2003 по 31.12. 2015 с первичным диагнозом «глиома зрительного пути», которым проводили противоопухолевую химиотерапию (ПХТ) карбоплатином и винкристином. Этим больным разделили на две группы: в 1-ю группу вошли пациенты, которым ПХТ назначили на момент первичной диагностики; пациентам 2-й группы – при обнаружении продолженного роста опухоли. Оценка ответа на лечение проводили на 24-й нед. и после завершения лечения путем оконтуривания каждого среза МР-томограммы в программном обеспечении *OsiriX MD* (© *Pixmeo Sarl, Швейцария*) с последующим автоматическим подсчетом объема. Всего были зарегистрированы и включены в анализ 104 пациента (60% из них – мальчики); около трети детей – в возрасте менее 18 мес.: в 1-й группе – 69 детей; во 2-й – 35. У 17% больных был обнаружен нейрофиброматоз I типа; 24% пациентов имели дизэнцефальную кахексию на момент регистрации в исследовании. У 76% больных провели биопсию опухоли: у 54% из них диагностировали пилоидную астроцитому; у 23% – пиломиксоидную астроцитому. Продолженный рост после окончания ПХТ был зафиксирован у 30 (28,9%) пациентов. Для всех больных 5-летняя бессобытийная и общая выживаемость составили $58 \pm 6\%$ и $97 \pm 2\%$ соответственно. У пациентов 1-й и 2-й групп 5-летняя бессобытийная выживаемость статистически значимо не отличалась. По нашим данным, возраст, гистологический вариант, ответ на 24-й нед. ПХТ – независимые прогностические факторы.

Ключевые слова: глиомы зрительного пути, дети, полихимиотерапия

Валиахметова Э.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (1): 62–72.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-62-72

© 2019 by NMRC PHOI

Optic pathway gliomas in children: prognostic factors, response assessment, role of carboplatin and vincristine chemotherapy regime

E.F. Valiakhmetova¹, O.I. Budanov³, S.K. Gorelyshev^{1,2}, N.K. Serova¹, L.A. Lasareva¹, L.V. Shiskina¹, N.A. Mazerkina¹, Y.Y. Trunin¹, S.V. Chulkova^{2,4}, N.V. Grishchenko^{2,4}, A.V. Egorova^{2,4}, L.I. Papusha³, G.A. Novichkova^{2,3}, A.I. Karachunskii^{2,3}

¹ N.N. Burdenko National Medical Research Center of neurosurgery Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

⁴ Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

⁴ N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Low grade gliomas (LGG) constitute 35–40% of all primary central nervous system (CNS) tumors in children, at least 10–12% of them affecting the optic pathway. The complexity of the localization and predominantly the diffuse type of growth of these tumors make the neurosurgical treatment not appropriate in most cases, which requires conservative treatment. Objective: to analyze the results of carboplatin and vincristine chemotherapy (CT) regime in children with optic pathway gliomas (OPG). The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. In the study was included patients registered at the Burdenko Neurosurgery Institute from January 1, 2003 till December 31, 2015 with optic pathway glioma from 0 to 18 years old that

Correspondence:
Endge F. Valiakhmetova, MD,
pediatric oncologist, N.N. Burdenko
National Medical Research Center
of neurosurgery Ministry of
Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 125047, Moscow,
4th Tverskaya-Yamskaya st., 16
E-mail: andgeval@gmail.com

were treated with combined carboplatin and vincristine chemotherapy. All patients were divided into 2 groups: the first group included patients who had newly diagnosed OPG (group 1), the second group included patients with OPG with radiological progression following observation times (group 2). Evaluation of the response to treatment was carried out on the 24th week and after completion of treatment by delineation of each slice of the MRI images in *OsiriX MD* software (© *Pixmeo Sarl, Switzerland*) with subsequent automatic volume calculation. Results: 104 patients were included in the analysis. 69 children were included to group 1, 35 patients in group 2. 60% of patients were boys, about a third of children were less than 18 months old, 17% of patients had Neurofibromatosis type I, 24% of patients had diencephalic cachexia. A biopsy of the tumor was performed in 76% of the patients, 54% of the patients had a piloid astrocytoma and 23% had a pilomixoid astrocytoma. The progression after the start of the chemotherapy was in 30 (28.9%) patients. 5-year event free survival (EFS) and overall survival (OS) were $58 \pm 6\%$ and $97 \pm 2\%$, respectively. 5-year EFS was not statistically significantly different in patients of groups 1 and 2. According to our data, the age, histology of the tumor, the response to the 24th week of CT are independent prognostic factors.

Key words: *optic pathway gliomas, children, chemotherapy*

Valiakhmetova E.F., et al. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*, 2019; 18 (1): 62–72.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-62-72

Глиомы зрительного пути (ГЗП) составляют 5% всех опухолей мозга у детей и в 65% случаев возникают у детей младше 5 лет [1]. Метод выбора диагностики данных новообразований – магнитно-резонансная томография (МРТ). Диагноз «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути» (глиомы высокой степени злокачественности при такой локализации практически исключены) без гистологического подтверждения может быть выставлен при условии выполнения следующих критериев МРТ:

- распространение новообразования вдоль зрительного пути с поражением зрительного нерва(ов), зрительного перекреста и/или зрительного тракта(ов), а также гипоталамической области;
- гипоинтенсивное либо изоинтенсивное изображение на T1-взвешенных снимках;
- гиперинтенсивное изображение на T2-взвешенных снимках;

В XX столетии биопсию для подтверждения диагноза доброкачественной глиомы при наличии вышеуказанной МР-картины использовали редко, сегодня применяют все шире как для научных целей, так и для разработки персонализированных схем терапии.

Обычно ГЗП – это доброкачественные новообразования, но их течение крайне непредсказуемо, начиная от длительных периодов стабильного размера опухоли и даже спонтанной ее регрессии до периодов медленного или быстрого роста, метастатического распространения, прогрессирующего снижения зрения, неврологических и эндокринных расстройств, кульминацией которых может стать смерть [2]. Несмотря на многочисленные исследования последних десятилетий, определить оптимальную стратегию лечения до сих пор не удается по ряду причин [3]. Во-первых, оценка ответа ГЗП на лечение связана с большими трудностями, так как ни критерии RANO (*Revised Assessment in Neuro-Oncology*) для оценки размеров злокачественных глиом у взрослых, ни критерии RECIST (*Response evaluation criteria in solid tumours*) для оценки размеров солидных опухолей не являются валидными. Во-вторых, хирургическое

удаление в большинстве случаев не может быть методом выбора из-за диффузного роста опухоли и невозможности полного ее удаления без риска потери зрения и нарушения эндокринных функций. В-третьих, для локального контроля, конечно, можно использовать лучевую терапию (ЛТ), 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при которой достигает 90% [4], но учитывая отдаленные ее последствия, а именно – васкулопатию, когнитивные нарушения, эндокринный дефицит, ЛТ все реже используют для терапии этих опухолей [5].

Таким образом, на передний план выходит лекарственная противоопухолевая терапия. История лекарственного лечения ГЗП началась в 1976 году, когда *J.G. Rosenstock* и соавт. опубликовали статью о серии пациентов с глиомами, которые, как считалось в то время, были резистентны к химиотерапии (ХТ) [6]. Эти больные получали винкристин; среди них оказался 5-летний мальчик с нейрофиброматозом I типа (НФИ) и глиомой зрительного пути, у которого удалось достичь стабилизации заболевания. На момент окончания исследования он был жив и не имел признаков прогрессии [6]. Далее к винкрестину добавили актиномицин D; дети с ГЗП получали данную комбинацию в объеме 6 циклов [7]. Так, ХТ была введена в арсенал лечения этих доброкачественных новообразований с основной целью: отложить проведение ЛТ на детский развивающийся головной мозг, поскольку данная ХТ не сопровождалась такими тяжелыми побочными эффектами, как серьезные нарушения физического развития, неврологических и эндокринологических функций.

После публикации данной работы комбинацию «винкристин и актиномицин D» начали широко использовать для лечения этого вида опухолей, но данная терапия приводила к уменьшению опухоли лишь в четверти случаев. К тому же эффективность монотерапии актиномицином D оказалась неудовлетворительной [8, 9], поэтому в комбинации с винкрестином стали тестировать и другие препараты. Было установлено, что монотерапия карбоплатином у детей с глиомами низкой степени злокачественности также оказалась эффективной [8].

Roger Packer в 1980-х годах начал исследование с целью оценки эффективности сочетания карбоплатина и винкристина при лечении 60 детей, в том числе 23 ребенка – с продолженным ростом опухоли после хирургического удаления и 37 – с вновь диагностированными глиомами низкой степени злокачественности. В 1993 году *R. Packer* и соавт. опубликовали результаты своей работы: уменьшение размера опухоли было зарегистрировано у 52% пациентов с продолженным ростом после хирургической операции, причем уменьшение размера опухоли более чем на 50% наблюдалось в 30% случаев. Среди первичных больных уменьшение размера опухоли было обнаружено в 62% случаев, при этом у 43% пациентов наблюдалась редукция размеров опухоли более чем на 50%. На основании полученных результатов авторы сделали вывод: комбинация «карбоплатин и винкристин» эффективна как при первичных доброкачественных глиомах у детей, так и при продолженном их росте [10]. Параллельно английская, итальянская и немецкая детские онкологические национальные группы адаптировали режим, основанный на карбоплатине и винкристине, для лечения продолжительностью в 1 год [3, 11]. Позже многие научные коллективы изучали сочетание этих лекарственных препаратов для лечения доброкачественных глиом. Эффективность двухкомпонентной цитостатической ХТ в режиме «карбоплатин и винкристин», ставшей сегодня стандартом лечения этого типа доброкачественных опухолей, была подтверждена в двух мультицентровых проспективных исследованиях, организованных международным сообществом детских онкологов SIOP [3, 12].

В России пациенты с ГЗП исторически проходили лечение в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. Первое успешное удаление глиальной опухоли III желудочка осуществил *Б.Г. Егоров* 8 января 1951 года [13]. В 1982 году в Институте нейрохирургии провели первые операции по удалению ГЗП. В 1988 году первый опыт хирургического удаления ГЗП был рассмотрен в статье *А.Н. Коновалова* с соавт.: у 11 из 14 больных было выполнено радикальное удаление ГЗП [14]. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения и ЛТ провел в своей докторской диссертации *С.К. Горелышев* [15]. История лекарственной противоопухолевой терапии в нашей стране началась в 2003 году. Исследования ХТ при глиомах низкой степени злокачественности, как правило, включают большинство пациентов с ГЗП, однако в мире имеются лишь единичные публикации о результатах отдельного анализа этой группы, а в нашей стране они вообще отсутствуют. Нет данных сравнительного анализа ХТ у первичных больных и у больных с продолженным ростом опухоли. В настоящей статье представлен

наш опыт проведения ПХТ в режиме «карбоплатин и винкристин» при ГЗП.

Цель исследования: оценить эффективность химиотерапии препаратами карбоплатин и винкристин у детей с ГЗП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Больных включали в анализ при условии их соответствия следующим критериям:

- первичный диагноз «глиома зрительного пути»;
- подтверждение диагноза методом МРТ с контрастом в референсной радиологической лаборатории;
- возраст – от 0 до 18 лет;
- проведение ПХТ карбоплатином и винкристином в период с 01.01.2003 по 31.12.2015;
- информированное согласие пациента и/или его родителей/опекунов на проведение данного исследования.

Основой диагноза ГЗП был анализ данных нейровизуализации; методом выбора визуализации – МРТ с контрастным усилением. В случае распространения новообразования вдоль зрительного пути с поражением зрительного нерва(ов), зрительного перекреста и/или зрительного тракта(ов), а также гипоталамической области, гипоинтенсивного либо изоинтенсивного изображения на T1-взвешенных снимках, гиперинтенсивного изображения на T2-взвешенных снимках решением междисциплинарной конференции выставляли диагноз «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути». Дополнительным признаком для постановки диагноза было повышенное накопление опухолью контрастного вещества. Все МР-изображения у больных в момент верификации диагноза и в динамике обязательно пересматривали в отделении нейровизуализации НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко (зав. отделением И.Н. Пронин). В части случаев проведена биопсия с целью морфологической верификации.

Гистологические диагнозы сформулированы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для опухолей ЦНС от 2007 года [16]:

- пилоидная астроцитомы (ПА) (*grade I*);
- пилотомиксоидная астроцитомы (ПМА) (*grade II*);
- плеоморфная ксантоастроцитомы (*grade II*);
- диффузная астроцитомы (*grade II*);
- олигодендроглиомы (*grade II*);
- олигоастроцитомы (*grade II*);
- ганглиоглиомы (*grade I*);
- десмопластическая инфантильная астроцитомы/ганглиоглиомы (*grade I*).

Все больные были разделены на две группы в зависимости от времени назначения ПХТ: пациентам 1-й группы ПХТ назначили на момент первичной диагностики, а пациентам 2-й группы – при обнаружении продолженного роста. База данных была заморожена 31 декабря 2016 года.

Цитостатическая химиотерапия. Химиотерапия включала индукционную фазу (1–10-я нед.) и консолидацию (13–53 нед.). *Индукционный этап:* внутривенные струйные введения винкристина – 1,5 мг/м² (максимум – 2 мг), еженедельно с 1-й по 10-ю неделю, и карбоплатина – 550 мг/м², внутривенные инфузии в течение 1 ч в 1, 4, 7 и 10-ю недели. *На этапе консолидации:* оба препарата вводили одновременно в вышеуказанных дозировках каждые 4 нед. Детям младше 6 мес. и с массой тела менее 10 кг расчет всех химиопрепаратов проводился не на площадь поверхности тела, а на массу: карбоплатин – 18,3 мг/кг/день; винкристин – 0,05 мг/кг/день. Редукция доз была рекомендована в случае гематологической или органной токсичности. Степень гематологической токсичности определяли согласно критериям ВОЗ по шкале токсичности *Common Toxicity Criteria* (CTC) [17].

Сенсибилизация к карбоплатину. Клинические симптомы после начала инфузии карбоплатина, такие как аллергический ринит, конъюнктивит, бронхоспазм, одышка, кашель, свистящее дыхание, повышение температуры тела, крапивница, экзема, расценивали как гиперчувствительность к карбоплатину.

При развитии аллергической реакции на карбоплатин были рекомендованы индивидуальные стратегии лечения в зависимости от времени и тяжести проявления сенсибилизации, а также состояния пациента. Лечение карбоплатином с осторожностью продолжали только в случаях появления крапивницы легкой степени. При возникновении крапивницы средней и тяжелой степеней, бронхоспазма, анафилактического шока режим ПХТ меняли: винкристин вводили внутривенно, струйно в дозе 1,5 мг/м²/день (максимально – 2 мг) в 1-й, 8-й, 15-й дни каждые 6 недель цикла, начиная с 1-го цикла после манифестации аллергии (то есть в 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 49, 55-ю недели); цисплатин – внутривенно, капельно, 3-часовая инфузия в дозе 30 мг/м²/день в 1-й и 2-й дни на 7, 19, 31, 43, 55-й неделях; циклофосфамид – внутривенно, капельно, часовая инфузия в дозе 1500 мг/м²/день в 1-й день на 1, 13, 25, 37 и 49-й неделях. Редукция доз цитостатиков была рекомендована пациентам с массой тела менее 10 кг по следующей схеме: винкристин – из расчета 0,05 мг/кг/день; цисплатин – 1 мг/кг/день; циклофосфамид – 50 мг/кг/день.

В некоторых случаях при развитии аллергиче-

ской реакции проводили монотерапию винбластинном в дозе 5 мг/кг/день, внутривенно, струйно, 1 раз в 3 недели. В случае аллергии после 41-й недели лечения (45, 49, 53-я недели) было предусмотрено преждевременное прекращение лечения.

Оценка ответа. Ответ опухоли на лечение оценивали методом МРТ через определенные промежутки времени. В период проведения ПХТ выполнение МРТ было рекомендовано на 12, 24, 36, 48, 54-й неделе лечения. По окончании лечения нейровизуализационную оценку проводили каждые три месяца в течение первого года наблюдения, в дальнейшем интервалы постепенно увеличивались. Клиническое и офтальмологическое (зрительные вызванные потенциалы) исследования выполняли в те же сроки. Для анализа результатов лечения использовали оценки ответа на лечение на 24-й и 54-й неделях терапии. В нашем исследовании была принята следующая технология оценки ответа: для точного определения изменения объема опухоли выполняли оконтуривание вручную **каждого среза МР-томограммы** до начала лечения, на 24-й и 54-й неделях лечения с помощью программного обеспечения *OsiriX MD* (© *Pixmeo Sarl*, Швейцария) с последующим автоматическим подсчетом объема.

В сериях МРТ с контрастным усилением использовали следующие критерии оценки ответа опухоли:

- полный ответ (ПО): нет признаков опухоли на сериях МРТ;
- большой частичный ответ (БЧО): уменьшение объема опухоли более чем на 50%;
- малый частичный ответ (МЧО): уменьшение объема опухоли от 25 до 50%;
- стабилизация заболевания (СЗ): уменьшение/увеличение объема опухоли менее чем на 25%;
- продолженный рост (ПР): увеличение объема опухоли более чем на 25% или появление новых опухолевых очагов.

Признаками эффективности терапии считались полный, большой и малый частичный ответы.

Статистический анализ. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ *R-statistics*, версия 3.4.2 в соответствии с рекомендациями. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (в формате Me [Q1; Q3]); качественных признаков – абсолютными и относительными частотами.

Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам мы применяли непараметрический тест Манна–Уитни; сравнение по качественным признакам проводили с использованием теста Хи-квадрат (*Chi-square test*). Анализ общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) проводили с использованием метода Каплана–

Майера; ОВ рассчитывали от даты постановки диагноза до даты смерти пациента независимо от ее причин; БСВ – от даты начала ПХТ до даты события. Событием после постановки диагноза считали: продолженный рост остаточной опухоли в соответствии с критериями ответа, описанными выше; рецидив после достижения полного ответа; появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов; смерть независимо от ее причин. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в двух группах проводили с использованием *log-rank* теста. Многофакторный анализ связи ОВ и БСВ с независимыми предикторами (возраст, гистология, нейрофиброматоз I типа, кахексия, ответы на терапию на 24-й неделе) выполняли с использованием регрессионной модели про-

порциональных рисков Кокса (*proportional hazard Cox regression*). Пороговым уровнем статистической достоверности считали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инициальные клинические характеристики.

В соответствии с вышеописанными критериями включения в период с 01.01.2003 по 31.12.2015 были зарегистрированы 123 пациента; 104 из них вошли в анализ; 19 пациентов не соответствовали критериям включения из-за отсутствия МР-изображений. В 1-й группе было 69 пациентов, во 2-й группе – 35.

В таблице 1 представлены инициальные клинические характеристики и данные выживаемости па-

Таблица 1

Инициальные клинические характеристики и выживаемость пациентов с ГЗП

Показатель	Все пациенты						Пациенты с первично диагностированным заболеванием (1-я группа)						Пациенты с продолженным ростом опухоли в момент регистрации в исследовании (2-я группа)					
	п	%	БСВ %	Р	ОВ %	Р	п	%	БСВ %	Р	ОВ %	Р	п	%	БСВ %	Р	ОВ %	Р
Всего	104	100	58 ± 6		97 ± 2		69	100	59 ± 8		96 ± 2		35	100	71 ± 10		100	
Пол																		
Мужской	60	57,7	60 ± 8	0,52	98 ± 2	0,79	36	52,2	52 ± 11	0,96	97 ± 3	0,50	24	68,6	74 ± 10	0,21	100	0,32
Женский	44	42,3	67 ± 9		95 ± 3		33	47,8	70 ± 9		94 ± 4		11	31,4	57 ± 20		100	
Возраст																		
< 18 мес.	29	27,9	48 ± 11	0,03	93 ± 5	0,30	25	36,2	44 ± 12	0,01	92 ± 5	0,28	4	11,4	75 ± 22	0,83	100	0,74
≥ 18 мес.	75	72,1	69 ± 7		97 ± 1		44	63,8	68 ± 9		98 ± 2		31	88,6	69 ± 10		100	
Нейрофиброматоз I типа																		
НФ – нет	86	82,7	61 ± 6	0,21	96 ± 2	0,37	58	84,1	57 ± 8	0,15	95 ± 3	0,45	28	80,0	71 ± 10	0,99	100	0,74
НФ – да	18	17,3	73 ± 15		100		11	15,9	67 ± 27		100		7	20,0	67 ± 19		100	
Диэнцефальная кахексия																		
ДК – нет	79	76,0	66 ± 6	0,15	97 ± 2	0,99	48	69,6	64 ± 9	0,04	96 ± 3	0,93	31	88,6	66 ± 10	0,31	100	1,0
ДК – да	25	24,0	54 ± 13		96 ± 4		21	30,4	47 ± 14		95 ± 5		4	11,4	100		100	
Гистология																		
Без верификации	24	23,1	80 ± 12	0,001	100	0,03	17	24,6	83 ± 15	0,001	100	0,01	7	20,0	64 ± 21	0,49	100	0,99
ПА	56	53,8	69 ± 7		100		34	49,3	65 ± 10		100		22	62,9	75 ± 11		100	
ПМА	24	23,1	35 ± 12		88 ± 7		18	26,1	28 ± 13		83 ± 9		6	17,1	63 ± 21		100	
Ответ после 24-й недели ХТ																		
ПО	1	1,0	–	0,001	–	0,65	1	1,4	–	0,002	–	0,85	0	0	–	0,001	–	
БЧО	23	22,1	83 ± 9		95 ± 4		16	23,2	87 ± 9		94 ± 6		7	20,0	83 ± 15		100	
МЧО	37	35,6	64 ± 10		100		21	30,4	72 ± 12		100		16	45,7	60 ± 16		100	
СЗ	40	38,5	48 ± 10		97 ± 3		29	42,0	35 ± 12		97 ± 3		11	31,4	79 ± 14		100	
ПР	2	1,9	–		–		1	1,4	–		–		1	2,9	–		–	

Примечание: ГЗП – глиомы зрительного пути; БСВ – бессобытийная выживаемость; ОВ – общая выживаемость; НФ – нейрофиброматоз I типа; ДК – диэнцефальная кахексия; ПА – пилоидная астроцитома; ПМА – пилониксоидная астроцитома; ХТ – химиотерапия; ПО – полный ответ; БЧО – большой частичный ответ; МЧО – малый частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПР – продолженный рост.

циентов. Около 60% всех больных – мальчики; около трети детей были в возрасте менее 18 мес.; у 17% больных обнаружен нейрофиброматоз I типа (НФИ); 24% пациентов имели дизэнцефальную кахексию (ДК) в момент регистрации в исследовании.

У 76% больных, включенных в исследование, провели биопсию опухоли, при этом у 54% диагностировали пилоидную астроцитому, а у 23% – пиломиксоидную астроцитому. Никаких различий между двумя группами по полу, частоте встречаемости НФИ и гистологическим вариантам не обнаружено. В то же время детей младше 18 мес. оказалось достоверно больше в 1-й группе по сравнению с

такowymi во 2-й группе (36,2 и 11,4% соответственно; $p = 0,008$); дизэнцефальная кахексия в момент регистрации в исследовании также достоверно чаще встречалась в 1-й группе ($p = 0,03$).

Результаты терапии. Результаты лечения и ответ на терапию представлены в *таблицах 1, 2*. Продолженный рост после окончания ПХТ был зафиксирован у 30 (28,9%) пациентов, причем никаких различий между двумя группами не обнаружено. От осложнений лечения погибли два пациента 1-й группы (один пациент с полным ответом на лечение умер от подтвержденной ротавирусной инфекции на фоне нейтропении на последней

Таблица 2

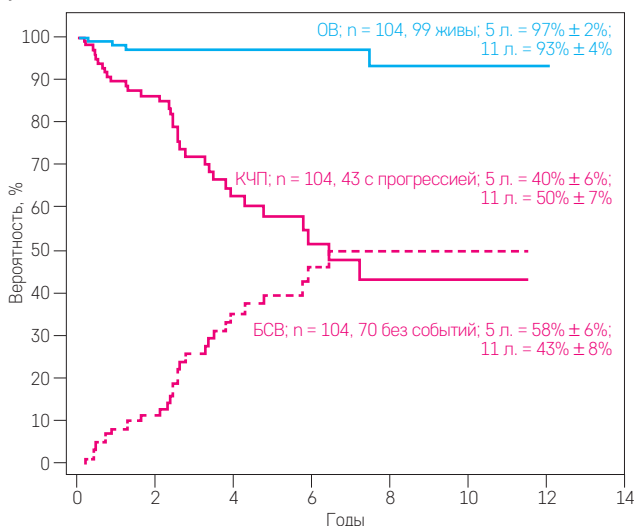
Результаты терапии пациентов с ГЗП

Показатель	Пациенты		Пациенты с первично диагностированным заболеванием (1-я группа)		Пациенты с продолженным ростом опухоли в момент регистрации в исследовании (2-я группа)		p
	n	%	n	%	n	%	
Всего	104	100,00	69	100,00	35	100,00	
Продолженный рост	30	28,9	20	28,99	10	28,57	0,965
Смерть, осложнения лечения	2	1,9	2	2,9	0	0	0,309
Вторая опухоль	1	1,0	0	0	1	2,86	0,158
Потеря катамнеза	1	1,0	1	1,45	0	0	0,474
Живы без событий	70	67,3	46	66,67	24	68,57	0,845
ПО	0	0	0	0	0	0	–
БЧО	16	15,4	12	17,4	4	11,4	0,426
МЧО	29	27,9	17	24,6	12	34,3	0,299
СЗ	25	24,0	17	24,6	8	22,9	0,841

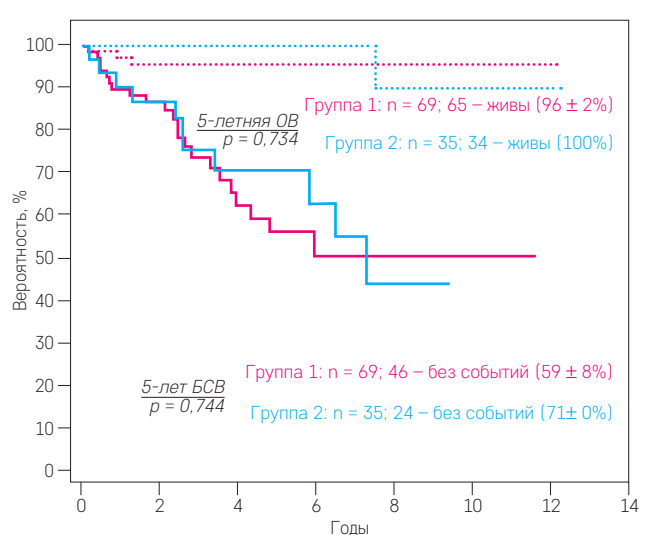
Примечание: ГЗП – глиомы зрительного пути; ПО – полный ответ; БЧО – большой частичный ответ; МЧО – малый частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания.

Рисунок 1

Общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и кумулятивная частота возникновения продолженного роста у пациентов с ГЗП

**Рисунок 2**

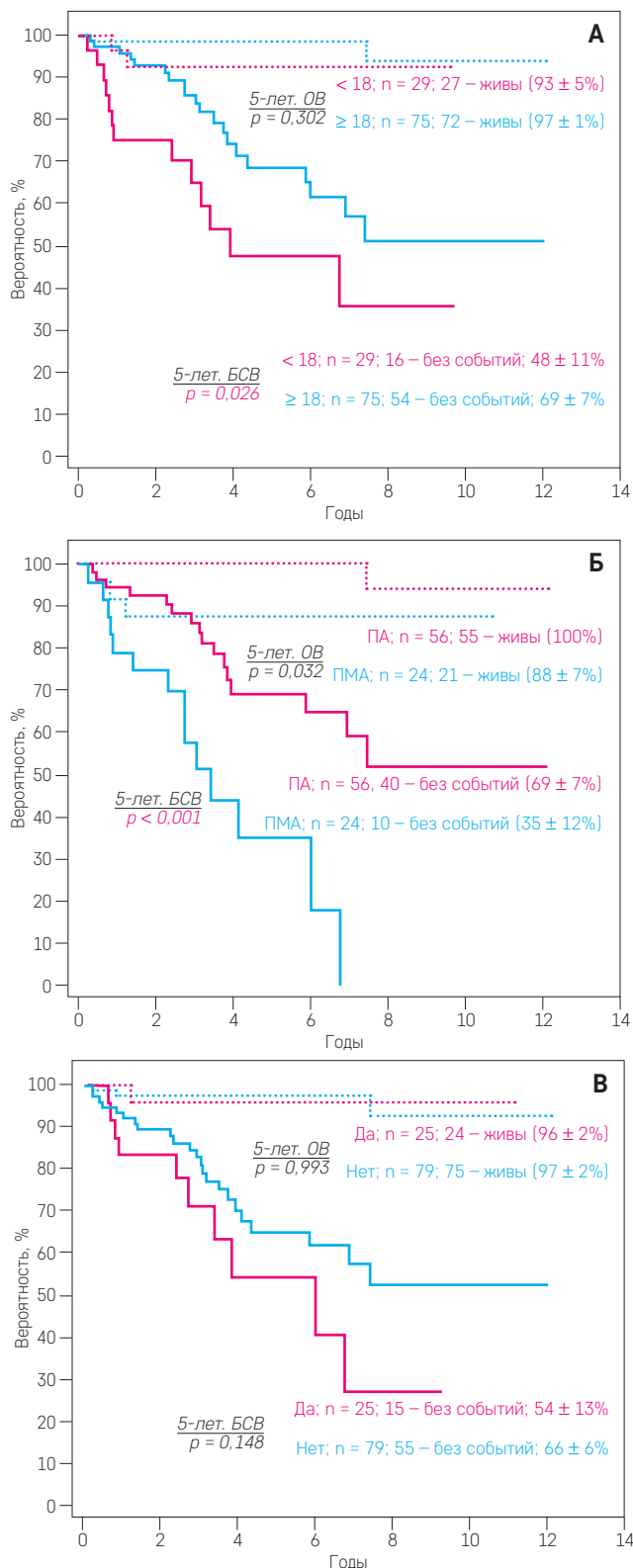
ОВ и БСВ пациентов с ГЗП в зависимости от момента начала ПХТ: группа 1 – первично диагностированные пациенты; группа 2 – пациенты с продолженным ростом после периода наблюдения



неделе ПХТ; одна пациентка погибла от неконтролируемой гипертермии до 40 °С на 8-й нед. ПХТ). Ни один больной из 2-й группы от осложнений терапии потерян не был, однако один пациент 2-й группы погиб от вторичной глиобластомы. На момент проведения дан-

Рисунок 3

Общая выживаемость (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов с ГЗП в зависимости от возраста (А), гистологического варианта (Б) и наличия дизэнцефальной кахексии (В)



ного анализа 70 пациентов были живы без каких-либо событий. У 16 пациентов зарегистрирован большой частичный ответ; у 29 – малый частичный ответ и 25 пациентов находились в состоянии длительной стабилизации заболевания.

Выживаемость. Пятилетняя БСВ и ОВ для всех больных составили $58 \pm 6\%$ и $97 \pm 2\%$ соответственно (рисунок 1). Пятилетняя БСВ статистически значимо не отличалась у пациентов 1-й и 2-й групп ($59 \pm 8\%$ и $71 \pm 10\%$; $p = 0,744$) (рисунок 2). Как бессобытийная, так и общая выживаемость в зависимости от пола, наличия или отсутствия НФИ статистически не отличались. Однако у пациентов младшей возрастной подгруппы (менее 18 мес.) БСВ оказалась достоверно ниже, чем в старшей возрастной подгруппе – $48 \pm 11\%$ и $69 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,03$) (рисунок 3 А).

У пациентов с дизэнцефальной кахексией БСВ оказалась достоверно ниже по сравнению с детьми без кахексии только среди больных 1-й группы ($64 \pm 9\%$ и $47 \pm 14\%$ соответственно; $p = 0,04$) (рисунок 3 В).

При анализе выживаемости в зависимости от гистологического варианта опухоли выяснилось, что и БСВ, и ОВ у пациентов с пиломиксоидным вариантом астроцитомы оказались достоверно ниже, чем у больных с пилоидной астроцитомой, – $35 \pm 12\%$ и $69 \pm 7\%$ соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно) (таблица 2, рисунок 3 Б).

Наиболее высокая выживаемость без событий в зависимости от радиологического ответа на 24-й неделе оказалась в случае большого частичного ответа у больных как 1-й, так и 2-й группы. При этом ОВ в зависимости от ответа и между группами не различалась, оставаясь стабильно высокой – около 100%.

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 3. По нашим данным, возраст, гистологический вариант, ответ на 24-й неделе ПХТ – независимые прогностические факторы.

Токсичность ПХТ. У 25 пациентов гематологической токсичности не наблюдалось; токсичность I–II степени задокументирована у 30 пациентов; II–III степени – у 25; III–IV степени – у 24. Гематологическая токсичность I–II, II–III степеней в зависимости от наличия или отсутствия НФИ и ДК статистически не отличалась, однако токсичность III–IV степени у пациентов с ДК оказалась достоверно выше, чем у детей без кахексии ($p = 0,02$) (таблица 4). У одного пациента на фоне лейкопении и нейтропении IV степени развилась пневмония. Винкристиновая полинейропатия была документирована у 7 пациентов.

Сенсибилизация к карбоплатину. В нашей серии сенсибилизация к карбоплатину развилась у 17 (16%) пациентов (у 11 – из 1-й группы и у 6 –

Таблица 3

Результаты многофакторного анализа рисков (регрессионная модель Кокса) после ПХТ в режиме «карбоплатин–винкристин» на бессобытийную выживаемость

Показатель		Относительный риск	95% ДИ относительного риска	p
Пол	мужской	1	0,73–3,54	0,231
	женский	1,61		
Возраст	≥ 18 мес.	1	1,16–7,76	0,023
	< 18 мес.	3,01		
Гистология	ПА	1	1,76–10,35	0,001
	ПМА	4,27		
НФ1	нет	1	0,07–4,38	0,592
	да	0,57		
ДК	нет	1	0,18–1,60	0,269
	да	0,54		
Ответ на 24-й неделе ПХТ	ПО/БЧО/МЧО	1	5,42–917,38	0,001
	СЗ	2,05		
	ПР	70,50		

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; НФ1 – нейрофиброматоз I типа; ДК – дизэнцефальная кахексия; ПА – пилоидная астроцитома; ПМА – пиломиксоидная астроцитома; ПО – полный ответ; БЧО – большой частичный ответ; МЧО – малый частичный ответ; СЗ – стабилизация заболевания; ПР – продолженный рост.

из 2-й) в период с 13-й по 54-ю неделю терапии. У 9 пациентов ХТ была продолжена: 5 из них получили комбинацию цисплатин, циклофосфамид, винкристин; 4 пациента – монотерапию винбластином. У 8 детей терапия была завершена, так как аллергическая реакция случилась после 36-й недели терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глиомы зрительного пути у детей – чрезвычайно редкая патология. Главная ее особенность заключается в том, что сам по себе факт обнаружения объ-

емного образования в этой области автоматически позволяет поставить диагноз «глиома низкой степени злокачественности», поэтому методом выбора диагностики является МРТ, а биопсия имеет лишь вспомогательное значение для уточнения деталей морфологического диагноза и исследования возможных молекулярно-генетических изменений. Тем не менее, несмотря на «гистологическую доброкачественность» этой болезни, она может приобрести опасное для жизни течение. Это связано с другой особенностью данной патологии, а именно – с развитием ДК и других дизэнцефальных нарушений у ряда больных. Третья особенность этих глиом – их частое сочетание с НФ1. Специальная проблема исследования этого заболевания – сложность анализа ответа на лечение и во время наблюдения в динамике, поскольку ни критерии RANO для определения размеров злокачественных глиом у взрослых, ни критерии RECIST для оценки размеров солидных опухолей здесь не являются валидными.

В силу редкости этого заболевания анализ выживаемости в зависимости от прогностических факторов – сложная задача. В мире было проведено два проспективных европейских исследования – HIT-LGG-1996 (n = 198) и SIOP-LGG/2004 (n = 168), включавших достаточно большие группы пациентов [12, 18]. Однако результаты этих исследований не содержат анализа выживаемости в зависимости от времени начала ПХТ и гистологического варианта опухоли на большой когорте пациентов. Основанием для написания данной статьи стал уникальный опыт лечения данного вида опухолей в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко с 2003 года. Данное исследование – третье по количеству пациентов с ГЗП (n = 104). Главное отличие нашей работы от зарубежных исследований состоит в разделении пациентов на две группы с последующим анализом результатов их лечения в зависимости от времени начала ПХТ, а также анализом событий отдельно для каждого гистологического варианта.

Таблица 4

Гематологическая токсичность ПХТ

Фактор	Всего пациентов		Без токсичности			Токсичность I–II степени			Токсичность II–III степени			Токсичность III–IV степени		
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Все пациенты	104	100	25	100		30	100		25	100		24	100	
ДК – да	25	24,0	4	16,0	0,28	6	24,0	0,54	5	20,0	0,59	10	40,0	0,02
ДК – нет	79	76,0	21	26,6		24	30,4		20	25,3		14	17,7	
НФ1 – да	18	17,3	7	38,9	0,10	3	16,7	0,21	5	27,8	0,68	3	16,7	0,48
НФ1 – нет	86	82,7	18	20,9		27	31,4		20	23,3		21	24,4	

Примечание: ПХТ – полихимиотерапия; НФ1 – нейрофиброматоз I типа; ДК – дизэнцефальная кахексия.

В нашем исследовании, так же как и в упомянутых выше проспективных исследованиях, 5-летняя ОВ для всей группы составила $97 \pm 2\%$; в группе пациентов с первично диагностированными опухолями и группе с продолженным ростом – $96 \pm 2\%$ и 100% соответственно; 5-летняя БСВ – $58 \pm 6\%$; в 1-й и 2-й группах – $59 \pm 8\%$ и $71 \pm 10\%$ соответственно [12, 18].

Оценка ответа на ПХТ также отличает наше исследование от таковых, проведенных за рубежом. Авторами лично было выполнено оконтуривание вручную каждого среза МР-томограммы до начала лечения и в динамике во время лечения в программном обеспечении *OsiriX MD* (© *Pixmeo Sarl*, Швейцария) с последующим автоматическим подсчетом объема. Подобной технологии оценки ответа для ГЗП в доступной нам литературе мы не нашли. При проведении анализа выявлено, что наиболее высокая выживаемость без событий в зависимости от радиологического ответа на 24-й неделе оказалась в случае большого частичного ответа как у больных 1-й, так и 2-й группы, а у пациентов со стабилизацией заболевания БСВ оказалась ниже, а риск продолженного роста выше по сравнению с таковыми у пациентов с полным, большим и малым частичными ответами. В работе *А.К. Гнеков и соавт.* 5-летняя БСВ у пациентов с полным, частичным и объективным ответами составила $60,3\%$, а у пациентов со стабилизацией заболевания – $70,1\%$ [12]. Наши данные существенно отличаются от аналогичных, представленных в литературе. Возможно, это связано с тем, что в других работах проводили оценку ответа по критериям RECIST, а расхождение между разными методами оценки может достигать 20% [19].

В нашем исследовании показано, что у пациентов в возрасте менее 18 мес. БСВ составляет $48 \pm 11\%$, у пациентов старше 18 мес. – $69 \pm 7\%$. Эти данные соответствуют таковым в исследованиях HIT-LGG-1996 и SIOP-LGG/2004 [12, 17].

Диэнцефальная кахексия – это состояние, которое чаще встречается у младенцев и детей младшего возраста, характеризуется глубоким истощением, несмотря на нормальное потребление калорий, стойкой неспособностью к увеличению массы тела или потерей ее в период роста. Линейный рост сохраняется вне зависимости от тяжести истощения. Наиболее часто ДК описывают у детей с ГЗП в раннем возрасте, как правило, в данном случае эти опухоли больше по размеру и имеют более агрессивное клиническое течение, чаще описан метастатический процесс, пиломиксоидный гистологический вариант, при этом отмечены более низкие показатели БСВ и ОВ [20]. Точная этиология и патогенез ДК неизвестны – это состояние остается клинической загадкой. В нашем исследовании БСВ у пациентов с ДК и без ДК

составила $20,8$ и $66,5\%$ соответственно, однако многофакторный анализ не выявил ДК как прогностический фактор. Полученные нами данные соответствуют данным исследования HIT-LGG-1996 [12], однако в проспективном исследовании SIOP-LGG/2004 было подтверждено, что дети с ДК имеют более высокий риск продолженного роста [18]. Причинами того, что нам не удалось выявить влияния ДК на БСВ, могут быть малое количество пациентов, гиподиагностика этого состояния, а также ретроспективный дизайн исследования, при котором возможна потеря данных. Но такая дискордантность данных может свидетельствовать и о гетерогенности этой подгруппы пациентов с ГЗП, отражая их разное биологическое поведение.

Следующая особенность нашей работы заключается в детальном анализе выживаемости в зависимости от гистологического варианта опухоли. Мы впервые проанализировали выживаемость на большой когорте пациентов в зависимости от гистологического варианта опухоли. Оказалось, что 5-летняя БСВ у пациентов с ПМА – $35 \pm 12\%$, а у пациентов с ПА – $69 \pm 7\%$; у пациентов с ПМА достоверно ниже оказалась и ОВ – $88 \pm 7\%$ и 100% при ПМА и ПА соответственно ($p = 0,03$). Многофакторный анализ подтвердил, что у пациентов с ПМА в $4,3$ раза выше риск продолженного роста по сравнению с пациентами с ПА. Пиломиксоидная астроцитомы была включена в классификацию ВОЗ в 2007 году как глиома II степени злокачественности [21]. Данные астроцитомы описывали как опухоли, чаще поражающие зрительный путь, с характерным, более агрессивным поведением, более низкими показателями БСВ и ОВ и склонностью к диссеминированию по оболочкам головного и спинного мозга [22–24]. Позже обнаружили гистологическую и генетическую схожесть между ПМА и ПА; было решено не включать ПМА в классификацию ВОЗ 2016 года и продолжить исследование этого гистологического варианта астроцитом [25].

По данным одних авторов, наличие НФ1 – прогностический фактор с более высокими показателями БСВ; в других работах положительного влияния НФ1 на БСВ не выявлено [26]. В большинстве проспективных исследований с использованием многофакторного анализа не обнаружено влияния НФ1 на БСВ [3, 15, 27]. Одно из возможных объяснений этого факта состоит в том, что эти исследования проводили среди пациентов с доброкачественными глиомами любых локализаций, а не только среди больных с ГЗП [18]. Следует отметить, что пациенты с НФ1 – это дети более старшего возраста, при гистологическом исследовании чаще всего у них обнаруживают ПА. Эти факторы могут иметь большее значение для прогноза, нежели само наследственное заболевание.

В литературе нет работ с подробным анализом гематологической токсичности сочетания карбоплатина и винкристина при ГЗП; практически отсутствуют работы со сравнением токсичности в зависимости от наличия или отсутствия НФИ и ДК. Согласно результатам нашего анализа, гематологическая токсичность в зависимости от наличия или отсутствия НФИ статистически не различалась. *J.L. Ater* и *соавт.* в своей работе выявили, что гематологическая токсичность III–IV степени была статистически достоверно ниже у пациентов с доброкачественными глиомами при НФИ ($p = 0,01$) [28]. *A.L. Gropman* и *соавт.* в своей работе показали эффективность комбинации карбоплатина и винкристина у детей с ГЗП с диэнцефальной кахексией, однако авторы не приводят подробных данных о гематологической токсичности, известно только, что у 2 из 7 детей развилась гематологическая токсичность IV степени [29]. В нашей работе токсичность III–IV степени у пациентов с ДК по сравнению с теми, у кого ДК не было, оказалась достоверно выше – 40 и 17,7% соответственно ($p = 0,02$). Сенсибилизация к карбоплатину у детей с доброкачественными глиомами встречается с частотой от 7 до 42% [3, 10, 12, 18, 30]. В нашей серии частота встречаемости гиперчувствительности к карбоплатину составила 16% – ниже, чем в проспективном исследовании HIT-LGG-1996 (34%), но сопоставимо с исследованием SIOP-LGG/2004 (13%) [12, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента первого использования комбинации «карбоплатин и винкристин» для лечения детей с доброкачественными глиомами прошло более 30 лет. За это время многие научные коллективы подтвердили эффективность данного режима. История лечения ГЗП в нашей стране началась с попыток хирургического удаления, имеются также результаты лучевой терапии при данном виде опухолей, однако анализа результатов применения ПХТ при ГЗП в России не проводили. Данное исследование – первое в нашей стране и одно из самых больших в мире, в котором выполнен системный анализ ПХТ в зависимости от разных факторов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Valiakhmetova E.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>

Budanov O.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3232-2322>

Chulkova S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>

Egorova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3904-8530>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Karachunskii A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Jahraus C.D., Tarbell N.J. Optic pathway gliomas. *Pediatric Blood and Cancer* 2006; 5 (46): 586–96.
- Nicolin G., Parkin P., Mabbott D., Hargrave D., Bartels U., Tabori U., et al. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatric Blood and Cancer* 2009; 7 (53): 1231–7.
- Gnekow A.K., Falkenstein F., von Horstein S. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-96 for low-grade glioma in children and adolescents of the German Speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncology* 2012; 14: 1265–84.
- Tsang D.S., Murphy E.S., Merchant T.E. Radiation Therapy for Optic Pathway and Hypothalamic Low-Grade Gliomas in Children. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2017; 3 (99): 642–51.
- Merchant T.E., Conklin H.M., Wu S., Lustig R.H., Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 22 (27): 3691–7.
- Rosenstock J.G., Evans A.E., Schut L. Response to vincristine of recurrent brain tumors in children. *Journal of neurosurgery* 1976; 2 (45): 135–40.
- Rosenstock J.G., Packer R.J., Bilaniuk L., Bruce D.A., Radcliffe J.L., Savino P. Chiasmatic optic glioma treated with chemotherapy. A preliminary report. *Journal of neurosurgery* 1985; 6 (63): 862–6.
- Friedman H.S., Krischer J.P., Burger P., Oakes W.J., Hockenberger B., Weiner M.D., et al. Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *Clin Oncol.* 1992; 2 (10): 249–56.
- Janss A., Grundy R., Cnaan A., Savino, P.J., Packer, R.J., Zackai, E.H., et al. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up. *Cancer* 1995; 4 (75): 1051–9.
- Packer R.J., Lange B., Ater J., Nicholson S., Allen H., Walker J., et al. Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of childhood. *Journal of Clinical Oncology* 1993; 5 (11): 850–6.
- Walker D., Gnekow A.K., Perilongo G., Zanetti I. Vincristine (VCR) carboplatin (CBDCA) in hypothalamic-chiasmatic glioma (HCG): a report of the International Consortium on Low Grade Glioma (ICLGG) [abstract]. *Med Ped Oncol* 2002. 39: 229.

12. Gnekow A.K., Walker D.A., Kandels D., Picton S., Perilongo G., Grill J., et al. A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (< 16 years) low grade glioma - A final report 2017; 81: 206–25.
13. Егоров Б.Г. Хирургическое лечение первичных опухолей III и боковых желудочков. Вопросы нейрохирургии 1954; 18 (I): 8–22.
14. Коновалов А.Н., Горельшев С.К. Хирургические доступы к опухолям передних отделов III желудочка. Вопросы нейрохирургии 1988; 2: 6–13.
15. Горельшев С.К. Опухоли хиазмы и дна III желудочка: дисс... д-ра мед. наук. – М., 2000.
16. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., and International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 2007.
17. Common Toxicity Criteria - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Available at: <https://www.eortc.be/services/doc/ctc/>
18. Gnekow A.K., Kortmann R.D., Pietusch T., Emser A. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma – Carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy: Report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma. Klinische Padiatrie 2004; 6 (216): 331–42.
19. Arco F.D., O'Hare P., Dashi F., Lassalletta A., Loka T., tabori U., et al. Volumetric assessment of tumor size changes in pediatric low-grade gliomas: feasibility and comparison with linear measurements. Neuroradiology 2018: 1–10.
20. Brauner R., Trivin C., Zerah M., Souberbielle J.C., Doz F., Kalifa C., Sainte-Rose C. Diencephalic Syndrome due to Hypothalamic Tumor : A Model of the Relationship between Weight and Puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2006; (91): 2467–73.
21. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. and International Agency for Research on Cancer. 2007; 309.
22. Johnson M.W., Eberhart C.G., Perry A., Tihan T., Cohen K.J., Rosenblum M.K., et al. Spectrum of pilomyxoid astrocytomas: intermediate pilomyxoid tumors. The American journal of surgical pathology 2010; 12 (34): 1783–91.
23. Komotar R.J., Burger P.C., Carson B.S., Brem H., Olivi A., Goldthwaite P.T., et al. Pilocytic and Pilomyxoid Hypothalamic/Chiasmatic Astrocytomas. Neurosurgery 2004; 1 (54): 72–80.
24. Mahore A., Kammar A., Dange N., Epari S., Goel A. Diencephalic juvenile pilomyxoid astrocytoma with leptomeningeal dissemination. Turkish neurosurgery 2011; 2 (21): 222–5.
25. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathologica 2016: 1–18.
26. Opocher E., Kremer L.C.M., Da Dalt L., van de Wetering M.D., Viscardi E., Caron H.N., et al. Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: A systematic review. European Journal of Cancer 2006; 12 (42): 1807–16.
27. Packer R.J., Ater J., Allen J., Phillips P., Geyer R., Nicholson H.S., et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. Journal of neurosurgery 1997; 5 (86): 747–54.
28. Ater J.L., Xia C., Mazewski C.M., Booth T. N., Freyer D. R., Packer R.J., et al. Nonrandomized Comparison of Neurofibromatosis Type 1 and Non-Neurofibromatosis Type 1 Children Who Received Carboplatin and Vincristine for Progressive Low-Grade Glioma: A Report From the Children's Oncology Group. Cancer 2016: 1928–36.
29. Gropman A.L., Packer R.J., Nicholson H.S., Vezina L.G., Jakacki R., Geyer R., et al. Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: Growth, tumor response, and long term control. Cancer 1998; 1 (83): 166–72.
30. Lafay-Cousin L., Sung L., Carret A.S., Hukin J., Wilson B., Johnston D.L., et al. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: A canadian pediatric brain tumor consortium experience. Cancer 2008; 4 (112): 892–9.