НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ

Ким А. В., Федоров Е. В., Шевцов М. А., Хачатрян В. А.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

FEATURES OF RECURRENT NEUROEPITHELIAL BRAIN TUMORS IN CHILDREN

Kim A. V., Fedorov E. V., Shevtsov M. A., Khachatryan V. A.

Polenov Scientific Research Neurosurgical Institute — branch of the V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

РЕЗЮМЕ.

В статье представлены результаты исследования факторов риска, особенностей проявления и кинетики повторного роста нейроэпителиальных опухолей (НЭО) головного мозга у детей с целью вероятного прогнозирования рецидива новообразований, а также разработки рациональной тактики их эффективного лечения. Изучены результаты обследования и хирургического лечения 121 пациента детского возраста с рецидивом/продолженным ростом НЭО головного мозга за период с 2008 по 2018 гг. в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова и НМИЦ им. В. А. Алмазова. В результате проспективного исследования получены данные о клинико-нейровизуализационных особенностях повторного роста НЭО, выявлены факторы, влияющие на частоту их прогрессии. Впервые в русскоязычной литературе представлены результаты оценки валидности закона Коллинза (Collins' low) при первичном и повторном рецидивировании НЭО у детей. Показан ряд особенностей роста церебральных нейроэпителиальных новообразований у детей на основе применения метода виртуального 3D-моделирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэпителиальные опухоли, рецидив опухоли головного мозга у детей, нейроонкология детского возраста, белки теплового шока, закон Коллинза, кинетика роста опухоли.

ABSTRACT.

The article presents results of a study of prognostic factors, the features of the manifestation and kinetics of the recurrent neuroepithelial brain tumors in children. The authors performed a prospective analysis of data obtained in 121 consecutive patients diagnosed at Polenov Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre) between 2008 and 2018 with a biopsy-proven NET. As a result of a prospective study, data were obtained on the clinical neuroimaging features of the re-growth of NET, factors were identified that affect the frequency of progression of NET in pediatric patients. The results of applying the Collins' law in the primary and repeated recurrence of NET in children are obtained. The kinetics of growth of cerebral neuroepithelial neoplasms in children was assessed using virtual 3D modeling.

KEYWORDS: neuroepithelial tumors, relapse of brain tumors in children, childhood neurooncology, heat shock proteins, Collins' law, tumor growth kinetics.

Введение

Актуальность изучения проблемы рецидивирования нейроэпителиальных опухолей (НЭО) головного мозга у детей обусловлена многими факторами. Прежде всего, речь идет о наиболее распространенной группе онкологических заболеваний у детей, которые не уступают по своей частоте онкогематологическим заболеваниям, а по некоторым данным в настоящее время вышли на первое место [1]. В связи с этим трудно переоценить не только медицинскую, но и социальную значимость решения данной проблемы. Результаты лечения детей с НЭО головного мозга, по-прежнему, неудовлетворительные [2].

Эффективное решение проблемы комплексного лечения церебральных новообразований невозможно без усовершенствования методов ранней диагностики и прогнозирования повторного роста, а также разработки оптимального алгоритма лечения пациентов в случае рецидивирования опухоли.

Представленные в литературе данные по этой проблеме преимущественно затрагивают взрослых пациентов, а публикаций по изучению прогностических факторов, а также особенностей рецидива новообразований головного мозга у пациентов детского возраста на наш взгляд недостаточно.

Целью нашего исследования являлось изучение особенностей рецидивирования нейроэпителиальных новообразований головного мозга у детей.

Материал и методы

Проведено когортное проспективное исследование результатов хирургического лечения 121 пациента в возрасте до 18 лет с рецидивами НЭО головного мозга за период с 2008 по 2018 гг. в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова и НМИЦ им. В. А. Алмазова. Частота

рецидива/продолженного роста НЭО в нашей группе составила 26,5% за исследуемый период.

Критерии включения в анализируемую группу: возраст пациентов до 18 лет, церебральная локализация опухоли, прогрессирование новообразования в виде локального рецидива (процедива) или метастазирования по типу M2–4, нейроэпителиальный тип новообразования. Под термином «нейроэпителиальная опухоль» мы объединили следующие группы: астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли, эпендимомы, другие глиальные опухоли, нейрональные и нейрально-глиальные новообразования, опухоли пинеальной области и сосудистого сплетения, эмбриональные новообразования (в соответствии с классификацией ВОЗ 2016).

В 57,5% случаев от всей выборки опухоль локализовалась в ЗЧЯ, супратенториально — 42,5% случаев. Средний возраст пациентов составил 6 (±4,6) лет. Частота рецидивирования различных гистологических вариантов НЭО представлена на рисунке 1.

Изучены клинические и нейровизуализационные особенности повторного роста НЭО, выявлены факторы, влияющие на частоту прогрессии НЭО, проведен их анализ. Исследован операционный материал 53 больных (26 мальчиков, 27 девочек) с проведением иммуногистохимического анализа (антитела к IDH1 r123h, Ki-67). На гистологических парафиновых срезах новообразований проводилась иммуногистохимическая реакция с моноклональными антителами против Hsp70 (cmHsp70.1). Анализ уровня иммунореактивности к Hsp70 в опухолевых клетках осуществлен на основании измерения интенсивности окрашивания при применении световой оптической микроскопии срезов (интенсивность окрашивания более 50% опухолевых клеток в образце по шкале от 0 до 3).

Для оценки динамики роста церебральных нейроэпителиальных новообразований у детей использован метод виртуального 3D-моделирования. Также исследована валидность закона Коллинза (Collins' low) при первичном и повторном рецидивировании НЭО, согласно которому, возобновление роста опухоли может наблюдаться не позднее удвоенного возраста ребенка к моменту операции плюс 9 месяцев (срок гестации).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Statistica 7.0.

Результаты

Клиническая манифестация при повторном/продолженном росте нейроэпителиальной опухоли головного мозга.

Структура клинических проявлений рецидива НЭО представлена в таблице 1. Отмечены те симптомы, которые сопровождались прогрессией опухоли на МРТ или послужили причиной для выполнения нейровизуализационного исследования ранее намеченного срока. В большинстве же случаев рецидив/процедив НЭО выявлен до появления клинических симптомов, у 85 (70,2%) пациентов продолженный рост опухоли обнаружен по данным контрольной МРТ.

Таблица 1.
Частота клинических проявлений рецидива НЭО

Симптом	Кол-во наблюдений	
	Абс. ч.	%
Головная боль	15	12,4
Двигательные нарушения	8	6,6
Рецидив/учащение эпилептических припадков	7	5,8
Атаксия	3	2,5
Усиление интоксикационного синдрома	1	0,8
Зрительные нарушения	2	1,7
Бессимптомный рецидив НЭО	85	70,2
Всего больных	121	100

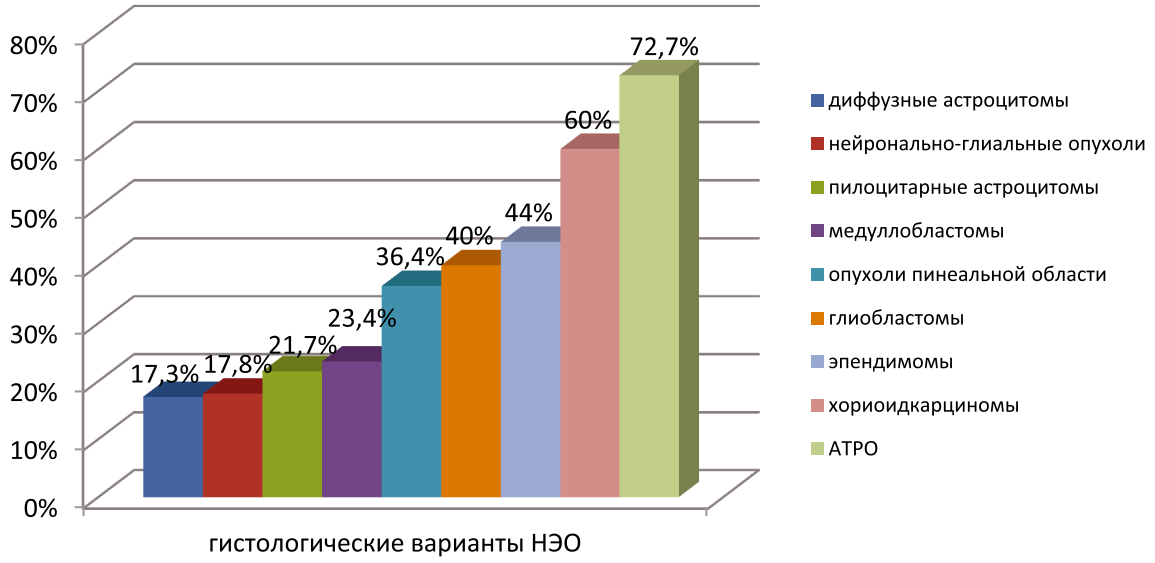

Рис. 1. Удельный вес рецидивов среди гистологических вариантов НЭО головного мозга у детей.

Наиболее частой жалобой в дебюте прогрессирования НЭО была головная боль (10,7%). В 7 случаях при рецидиве опухоли клиническая манифестация была в виде эпилептических припадков. При этом, у 5 из них судорожный синдром был первым признаком заболевания.

Оценка факторов риска рецидива НЭО

В результате сравнительного анализа факторов риска, которые могли иметь прогностический характер в отношении повторного роста НЭО, было выявлено, что последний чаще встречался у детей первых 3 лет жизни (OR=1,6; 95% CI, 1,001–2,454). У пациентов старшей возрастной группы (> 12 лет) прогрессия НЭО отмечалась значительно реже (OR=2,3; 95% CI, 1,3–3,8). У пациентов, рожденных от повторной беременности (3 и более), прогрессия новообразования была в 1,8 раза чаще (OR=1,77; 95% CI 1,05–3).

Радикальность удаления опухоли оказалась наиболее значимым прогностическим фактором рецидива (OR=6,9; 95% CI от 3,9 до 12,2). Частичное удаление повышает риск дальнейшего роста опухоли почти в 8 раз (OR=7,92; 95%CI 4,2–14,8). У доброкачественных новообразований показатель степени радикальности удаления опухоли имеет более сильную связь с частотой прогрессии, чем у злокачественных вариантов (OR=32,8; 95% CI, 7,8–138,1 и OR=2,6; 95% CI, 1,7–3,9, соответственно).

Во всех исследованных образцах опухоли (n=53) отмечалась экспрессия Hsp70 в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток. При этом у пациентов с астроцитарными опухолями III и IV степени анаплазии отмечалась повышенная экспрессия шаперона по сравнению с глиомами низкой степени злокачественности. В 6 случаях глиобластомы не выявлена мутация IDH1 r123h; а у пациентов с анапластической астроцитомой данная мутация выявлена. При анализе безрецидивного периода отмечена более высокая частота рецидивов в подгруппе пациентов с пилоцитарной астроцитомой (grade I) 8/17 с низкой экспрессией Hsp70 по сравнению с подгруппой пациентов с высоким содержанием шаперона (2/10).

Частота рецидива опухоли в группе пациентов, которым, по разным причинам, проводилась только химиотерапия или лучевое лечение, в 2 раза выше, чем в группе пациентов, получившим комбинированное химиолучевое лечение.

Некоторые особенности кинетики НЭО

С помощью метода виртуального 3D-моделирования определены показатели увеличения объема бластоматозной ткани в определенные промежутки времени для наиболее распространенных гистологических типов в нашей группе. Средняя скорость роста LGG составила 0,0006–0,045 см^3/сут; HGG — 0,065 см^3/сут; для эмбриональных опухолей — 0,004 см^3/сут.

В большинстве случаев по данным нашего материала можно говорить о валидности методики Коллинза по прогнозированию периода ожидаемого развития рецидива/продолженного роста НЭО. Например, как продемонстрировано на рисунке 2, все случаи возобновления роста медуллобластомы и летальные исходы по причине прогрессии основного заболевания происходили в интервале, так называемого, периода Коллинза.

Общая выживаемость всех пациентов с медуллобластомами представлена на рисунке 3.

Особенности повторного рецидива НЭО

У 20 пациентов в разные сроки после повторного лечения было отмечено возобновление прогрессии опухоли. Соотношение по полу в этой подгруппе больных было почти равным (11 мальчиков, 9 девочек), преобладали дети дошкольного возраста — 14.

В 15 наблюдениях был исследован индекс пролиферативной активности и в 93,3% случаев ki-67 был выше 4%.

При оценке безрецидивного периода была выявлена следующая тенденция: в группе пациентов с добро-

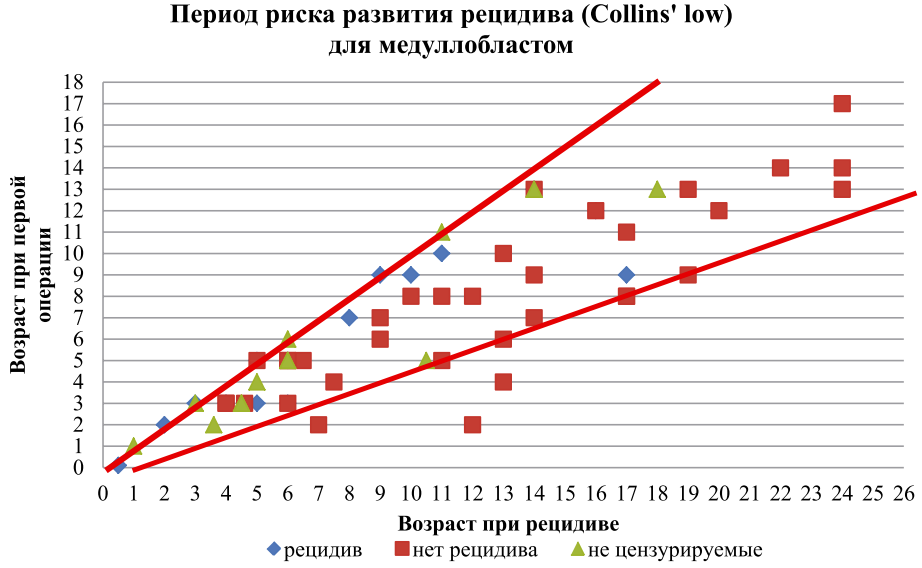

Рис. 2. Характеристика послеоперационного периода у детей с медуллобластомами (объяснение в тексте).

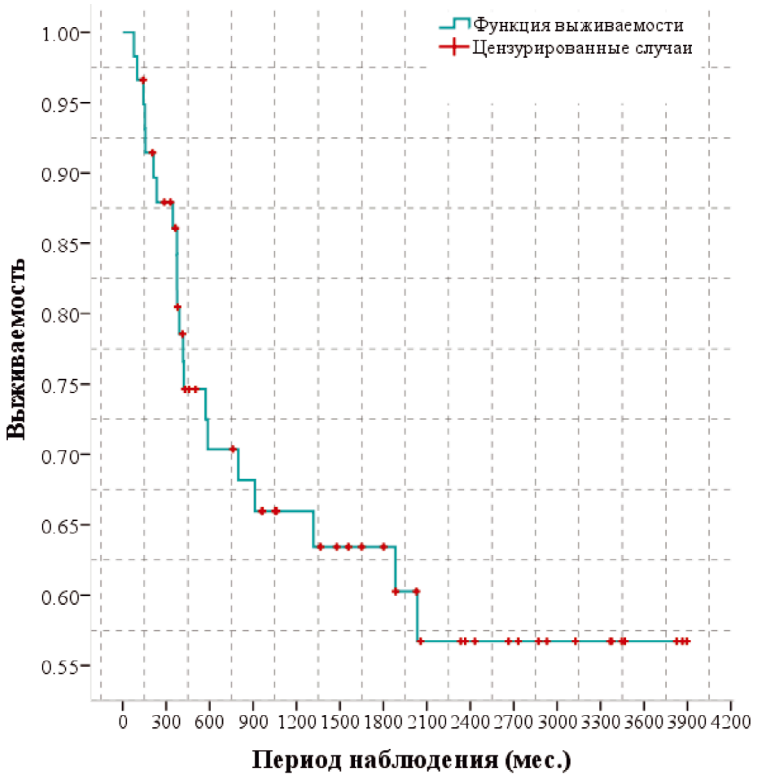

Рис. 3. Кривая общей выживаемости пациентов с медуллобластомами.

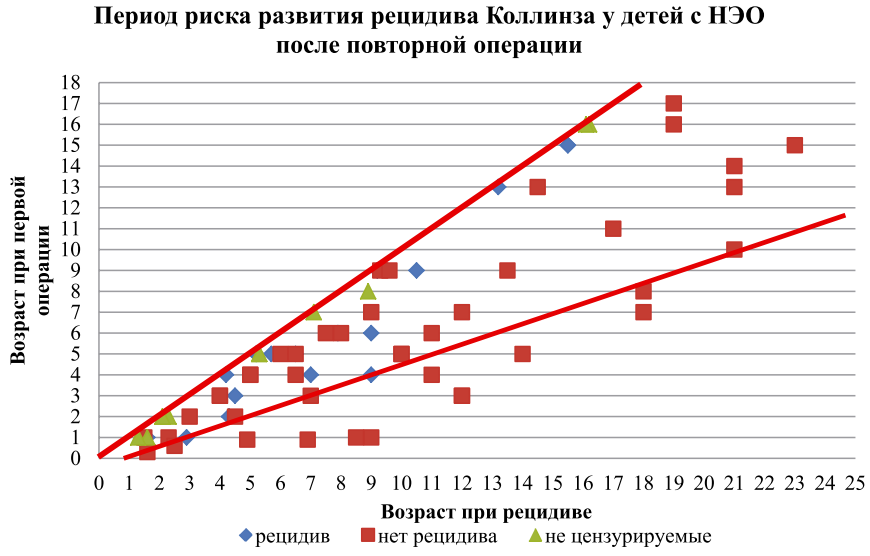

Рис. 4. Характеристика послеоперационного периода у детей с НЭО после повторной операции.

качественными новообразованиями в подавляющем большинстве случаев повторная операция позволяла добиться увеличения безрецидивного периода даже при неполном удалении опухоли (I и II степени анаплазии) по сравнению со злокачественными формами НЭО, где подобный эффект достигался только у части больных при увеличении радикальности операции (табл. 2).

Интересно, что все эпизоды повторного рецидива опухоли также возникали в соответствии с периодом Коллинза (рис. 4).

За период наблюдения 9 пациентов оперированы трижды, один ребенок с анапластической эпендимомой оперирован 4 раза.

На момент завершения исследования из данной подгруппы под наблюдением остаются 12 детей. Из 8 умерших пациентов трижды оперированы двое (с анапластической эпендимомой). Остальные пациенты, оперированные трижды, преодолели годовой безрецидивный период после последней операции.

Таблица 2

Общая выживаемость у пациентов с повторным рецидивированием НЭО

№	Гистотип	Возраст (лет)	PFS1 (мес)	Степень удаления опухоли при 2 опер	PFS2 (мес)	OS (мес)
1.	Пилоцитарная астроцитома	4	32	Частичное	64	126
2.	Пилоцитарная астроцитома	4	24	Субтотальное	39	83
3.	Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома	9	18	Субтотальное	3	50
4.	Пиломиксоидная астроцитома	5	3	Субтотальное	18	59
5.	Эпендимома	10 мес.	3	Частичное	6	26
6.	Диффузная астроцитома	15	8	Субтотальное	6	27
7.	Диффузная астроцитома	2	4	Субтотальное	28	86
8.	Хориоидкарционома	9	3	Тотальное	18	22
9.	Анапл. астроцитома	5	10	Субтотальное	10	18
10.	Анапл. астроцитома	15	18	Частичное	6	37
11.	Анапл. эпендимома	6	30	Субтотальное	36	93
12.	Анапл. эпендимома	1	4	Тотальное	22	30
13.	Анапл. эпендимома	5	2	Тотальное	3	46
14.	Анапл. эпендимома	4	20	Субтотальное	3	53
15.	Анапл. эпендимома	6	8	Тотальное	20	44
16.	Медуллобластома	5	4	Тотальное	9	19
17.	Медуллобластома	12	8	Тотальное	50	128
18.	АТРО	13	4	Субтотальное	3	99
19.	АТРО	3	2	Субтотальное	18	37
20.	АТРО	1	18	Тотальное	8	31

Обсуждение

Ежегодная летальность у пациентов детского возраста с церебральными новообразованиями занимает ведущее место среди онкологических заболеваний и составляет 0,7–0,8 на 100 тыс. [1,4,5]. Уровень развития микрохирургии, современные достижения инструментального обеспечения операции позволяют значительно повысить безопасность и эффективность нейрохирургических вмешательств. Одной из главных целей хирургии НЭО головного мозга является максимальное удаление бластоматозной ткани с минимальным риском нарастания неврологического и психического дефицита у оперируемого [6,7].

В литературе приводится анализ многочисленных факторов, которые могут играть значимую роль в развитии рецидива опухоли головного мозга у детей. Ряд из них имеет неоспоримое влияние, некоторые требуют определенных условий для дальнейшего учета. Большинство специалистов и авторов публикаций к прогностически неблагоприятным факторам в отношении прогрессии НЭО у детей относят: малый возраст ребенка; ряд гистологических типов (например, медуллобластомы, АТРО, глиобластомы); высокую степень анаплазии опухоли; определенные молекулярно-генетические особенности, высокий индекс пролиферативной активности (ki-67); расположение вблизи функционально-значимых структур мозга, а также, глубинную и/или срединную локализацию опухоли; неполный объем удаления новообразования; неполноценную адъювантную терапию и др.[8, 9, 30].

Необходимо обратить внимание, что в литературе мало научных публикаций, посвященных предикторам повторного роста церебральных НЭО у пациентов детского возраста. Экстраполировать результаты исследований, полученные у взрослых больных, необходимо аккуратно, а в некоторых случаях следует избегать. Существует много отличий не только в молекулярно-генетическом профиле «взрослых» и «детских» НЭО, но также в клиническом течении заболевания в зависимости от возраста. Например, глиобластомы имеют более благоприятный тип течения у пациентов детского возраста, по сравнению со взрослыми [10].

К числу безусловных предикторов повторного роста глиальных новообразований, определяющих продолжительность безрецидивного периода, относят неполное удаление опухоли. Тотальное удаление опухоли статистически значимо коррелирует также с общей выживаемостью больных с НЭО [7,8,11,12,13]. Анализ наших

результатов подтвердил это положение. Радикальность удаления опухоли оказалась наиболее значимым прогностическим фактором рецидива (OR=6,9; 95% CI от 3,9 до 12,2). Интересно, что данная взаимосвязь прочнее у пациентов с доброкачественными НЭО.

Считается, что максимальная циторедукция неопластической ткани должна приводить к увеличению эффективности адъювантной терапии, усилению ответа на лучевую и/или химиотерапию и сопровождаться увеличением безрецидивного периода и общей выживаемости больных. Поэтому хирургическое лечение следует рассматривать в качестве базового этапа комплексной терапии НЭО [14, 15, 16, 17].

Помимо удаления новообразования, уточнения его гистоструктуры, необходимо получить так называемый «молекулярно-генетический профиль» опухоли, позволяющий уже на раннем этапе прогнозировать вероятность её прогрессии и оценить эффективность различных методов онкостатической терапии.

Одним из перспективных направлений, которое показало свою эффективность на доклинических исследованиях, является изучение белка теплового шока и его роль в онкогенезе. Было доказано, что в ряде опухолей высокая концентрация БТШ в опухолевых клетках коррелирует с низкой эффективностью адъювантного лечения (связано с высокой толерантностью к этому лечению) и соответственно сочетается с низкой выживаемостью и высокой частотой рецидивов опухоли [18, 19]. Наши предварительные результаты показали высокую концентрацию шаперона в клетках злокачественных глиальных опухолей.

На наш взгляд, важным является не только степень удаления, но и объем резидуальной опухоли. Grabowski M. с соавт. (2014) также подчеркивают клиническую значимость размеров остаточного новообразования в отношении выживаемости больных с глиобластомами [20]. Данный тезис следует принять во внимание, учитывая, что степень резекции опухоли определяют как долю к дооперационному объему бластоматозной ткани, которая, естественно, в абсолютном исчислении будет напрямую зависеть от первоначального объема новообразования. Таким образом, резидуальная масса опухолевой ткани будет отличаться.

Широко используемым показателем прогноза для онкологических заболеваний является пролиферативная активность клеток опухоли. Пролиферативный индекс служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива и коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью при самых разнообразных новообразованиях. При этом, авторы указывают на значимое увеличение риска рецидива при ki-67> 4% [21, 22]. В когорте представленного исследования, индекс пролиферативной активности опухоли в 93,3% случаев оказался выше 4%.

Специфических клинических признаков манифестации повторного роста НЭО у детей нет [23]. Следует отметить, что порой весьма сложно вычленить клинические симптомы прогрессирования НЭО, особенно злокачественных форм, т.к. дети уже имеют неврологический, психо-эмоциональный дефицит после хирургического лечения, и соматические изменения на фоне адъювантной терапии.

Есть указания, что возобновление в клинической картине судорожного синдрома может оказаться признаком рецидива опухоли [24]. На нашем материале рецидив НЭО сопровождался повторным появлением эпилептического синдрома в 71,4% случаев (у 5 из 7 наблюдений).

В подавляющем большинстве случаев своевременная диагностика рецидива церебральных опухолей опирается на нейровизуализационные методы обследования. Динамическое наблюдение за состоянием нейроонкологических больных ставит перед собой задачу оценки ответа опухоли на хирургические и адьювантные методы лечения. Кроме того, в случаях отрицательной динамики, опираясь на полученные данные, принимается решение о повторной хирургии либо выбор тактики «wait&see».

Предпринимался ряд попыток количественной оценки нейровизуализационных данных. Macdonald et al. (1990) предложили измерять в динамике показатели произведений длины наибольшего диаметра опухоли и его перпендикуляра (2D метод). При этом 25% увеличение размеров опухоли или появления нового очага сообщает о прогрессии заболевания. Описанные Макдональдом критерии имели ряд ограничений, в частности, оценке подвергались только контрастпозитивные опухоли [25].

Также для оценки результатов лечения и динамического наблюдения первичных и метастатических опухолей головного мозга используются критерии оценки ответа солидных опухолей — RECIST, которые подразумевают подсчет суммы трех взаимно перпендикулярных диаметров опухоли — одномерные измерения (1D) [26].

В последнее время большое распространение получило определение волюметрических характеристик опухолей центральной нервной системы путем измерения объема эллипсоида. При этом вычисляется три ортогональных диаметра с последующим вычислением объема по формуле $S = 4/3\pi \times abc$, где a, b и c — три радиуса (1/2 диаметра). Метод определения волюметрии опухоли через эллипсоид довольно прост в применении, но, зачастую, далек от точности показателей измерения, так как опухоли головного мозга имеют неправильную, сложную стереометрическую форму [27].

С целью определения объема опухоли головного мозга мы начали применять виртуальное 3D-моделирование по данным нейровизуализиции. Это позволяет адекватно оценивать радикальность удаления опухоли, остаточный размер новообразования и его изменение на фоне адъювантной терапии, а также принимать дальнейшие решения о тактике лечения больного, опираясь на точные волюметрические данные и кинетику опухолевого роста.

Почему так важно своевременно распознавать и прогнозировать повторный рост опухоли? Это поможет разработать рациональную тактику, с учетом

кинетики новообразования. Например, у отдельных пациентов с LGG она заключалась бы в выжидательном подходе с контролем клинических и нейровизуализационных данных. Агрессивный подход при этом можно было отложить на случай прогрессирования опухоли. Задержка в проведении комплексной терапии при этом не повлияет на прогноз, но, с другой стороны, обеспечит лучшее развитие ЦНС у ребенка, даст время для восстановления после предыдущих этапов, повысив, тем самым, толерантность организма к последующему лечению, улучшит условия для более радикального хирургического лечения.

В 1955 году Коллинз и соавторы предположили, что если бы изменение объема бластоматозной ткани во времени было известной величиной, то мы могли бы рассчитать примерный «возраст» опухоли. С этой целью Коллинз изучил интервал между операцией и рецидивом у пациентов с опухолью Вильмса. Он отметил, что время возникновения локального рецидива не превышало возраст пациента к моменту операции с учетом гестационного периода (возраст плюс 9 месяцев). Это согласуется с тем, что «максимальный возраст» опухоли на момент постановки диагноза не может превышать возраст ребенка плюс 9 месяцев [28].

Таким образом, у пациента, которому опухоль была удалена, к примеру, в возрасте 3 лет, не должен развиться рецидив заболевания по истечению 3 лет и 9 месяцев. Эта концепция периода риска рецидива новообразования позже стала известна как закон Коллинза [29].

Насколько нам известно, наша работа является первой, продемонстрировавшей применимость закона Коллинза для пациентов детского возраста после повторных операций удаления рецидива НЭО. Возникновение повторных рецидивов опухоли в пределах представленного периода подтверждает состоятельность данной гипотезы и может свидетельствовать о том, что рост опухоли является относительно стабильным показателем.

Следует, однако, понимать, что окончательный исход для пациентов, которые живы в конце периода наблюдения, не известен. Поэтому серьезным ограничением для валидации закона Коллинза является недостаточная продолжительность катамнестического наблюдения. Прежде всего, речь идет о детях старшего возраста (16–17 лет), что, соответственно, требует наблюдения за пациентами в течение десятков лет после операции, то есть дальнейших комплексных исследований.

Выводы

1. Частота развития рецидива опухолей головного мозга у детей по данным нашего исследования составила 26,5%.

2. Специфических клинических признаков манифестации рецидива НЭО выявлено не было. В 71,4% случаев возобновление пароксизмального синдрома у ребенка может свидетельствовать о рецидиве нейроэпителиальной опухоли.

3. Повторный рост опухоли значимо чаще выявлен у детей первых 3 лет жизни (OR=1,6; 95% CI, 1,001–2,454), у пациентов, рожденных от повторной беременности (3 и более) (OR=1,77; 95% CI 1,05–3), после частичного удаления (OR=7,92; 95%CI 4,2–14,8), при злокачественных формах новообразования (OR=2,6; 95% CI, 1,7–3,9). Отмечается тенденция к увеличению частоты повторного роста НЭО при отсутствии или неполноценно проведенной адъювантной терапии.

4. Повышенная экспрессия Hsp70 в цитоплазме и ядре опухолевых клеток коррелирует с высокой степенью анаплазии новообразований. Однако, низкий уровень экспрессии шаперона в опухолях с низкой степенью злокачественности (grade I) ассоциирован с высокой частотой рецидивов.

5. Развитие рецидива опухоли в пределах периода Коллинза выявлено у пациентов с эмбриональными опухолями (кроме АТРО) (100%), эпендимомами (100%), анапластическими астроцитомами и глиобластомами (100%), олигодендроглиальными новообразованиями (100%), опухолями сосудистого сплетения (100%). В группе пилоцитарных астроцитом исключения из периода Коллинза составили 5,7% случаев; среди нейрально-глиальных опухолей и диффузных астроцитом — по 12,5%, АТРО — 25%. Закон Коллинза показал свою состоятельность в 100% случаев при повторных рецидивах нейроэпителиальных опухолей у детей.

6. Средняя скорость роста LGG составила 0,0006–0,045 см^3/сут, HGG — 0,065 см^3/сут, для эмбриональных опухолей — 0,004 см^3/сут.

ORCID авторов:
Ким Александр Вонгиевич — 0000-0002-6219-7270
Фёдоров Евгений Вадимович — 0000-0002-5114-8713
Хачатрян Вильям Арамович — 0000-0002-1635-6621

Конфликт интересов. *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*
Финансирование. *Исследование проведено без спонсорской поддержки.*
Finansing. *The study was performed without external funding.*
Информированное согласие. *Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.*
Informed consent. *The patients gave written informed consent to the publication of his data.*

Литература:

1. Ostrom Q. T., Gittleman H., Xu J., Kromer C., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009–2013. Neuro Oncol. 2016 Oct 1;18(suppl_5): v1-v75. doi: 10.1093/neuonc/now207.
2. Wisoff J., Boyett J., Berger M., et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group Trial No.CCG-945 J Neurosurg 89:52–59, 1998.

3. Sturm D., Filbin M. Gliomas in Children. Semin Neurol 2018;38:121–130;
4. Ramanan M, Chaseling R: Paediatric brain tumours treated at a single, tertiary paediatric neurosurgical referral centre from 1999 to 2010 in Australia. J Clin Neurosci 19:1387–1391, 2012.
5. Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Кумирова Э.В., Желудкова О.Г., Румянцев А.Г., Ким А.В., Самочерных К.А., Тадевосян А.Р., Дон О.А., Солтан П.С., Пальцев А.А. Медуллобластома (обзор литературы) часть 2. Комплексное лечение. Научно-практический журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста».— 2014.— № 2 (40).— с. 68–80.
6. Ким А.В., Самочерных К.А. Новообразования головного мозга у детей первых двух лет жизни. Ж. Нейрохирургия и неврология детского возраста.— 2010.— № 3–4.— с. 82–94.
7. McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A, et al: Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. Clinical article. J Neurosurg 110:156–162, 2009.
8. Stokland T., Liu J-F., Itonside J. et al. A multivariate analysis of factors determining tumor progression in childhood low-grade glioma: a population-based cohort study (CCLG CNS9702) Neuro-Oncology 12(12):1257–1268, 2010.
9. Kline C., Felton E., Allen E., Tahir P. Mueller S. Survival outcomes in pediatric recurrent high-grade glioma: results of a 20-year systematic review and meta-analysis J Neurooncol. 2018 Mar;137(1):103–110.
10. Song K.S., Phi J.H., Cho B-K. et al. Long-term outcomes in children with glioblastoma J Neurosurg Pediatrics 6:000–000, 2010.
11. Древаль О.Н., Белохвостов А.С., Фениксов В.М. Клинические и цитогенетические факторы прогноза при глиальных опухолях головного мозга. Вопр нейрохир.— 2009.— № 4.— С. 7–13.
12. Tsitlakidis A., Foroglou N., Venetis C et al. Biopsy versus resection in the management of malignant gliomas: a systematic review and metaanalysis. J Neurosurg 2010; 112:5:1020–1032.
13. Youland RS1, Khwaja SS, Schomas DA, Keating GF, Wetjen NM, Laack NN. Prognostic factors and survival patterns in pediatric low-grade gliomas over 4 decades. J Pediatr Hematol Oncol. 2013 Apr;35(3):197–205. doi: 10.1097/MPH.0b013e3182678bf8.
14. Butowski N, Lamborn KR, Berger MS, Prados MD, Chang SM: Historical controls for phase II surgically based trials requiring gross total resection of glioblastoma multiforme. J Neurooncol 85:87–94, 2007.
15. Keles GE, Chang EF, Lamborn KR, Tihan T, Chang CJ, Chang SM, et al: Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. J Neurosurg 105:34–40, 2006.
16. Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF: MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. AJNR Am J Neuroradiol 26:2466–2474, 2005.
17. Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26:239–244, 1993.
18. Heat shock protein 70 and tumor-infiltrating NK cells as prognostic indicators for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck after radiochemotherapy: A multicentre retrospective study of the German Cancer Consortium Radiation Oncology Group (DKTK-ROG). Stangl S, Tontcheva N, Sievert W, Shevtsov M, Niu M, Schmid TE, Pigorsch S, Combs SE, Haller B, Balermpas P, Rödel F, Rödel C, Fokas E, Krause M, Linge A, Lohaus F, Baumann M, Tinhofer I, Budach V, Stuschke M, Grosu AL, Abdollahi A, Debus J, Belka C, Maihöfer C, Mönnich D, Zips D, Multhoff G. Int J Cancer. 2018 May 1;142(9):1911–1925.
19. Shevtsov M.A., Kim A.V., Samochernych K.A., Romanova I.V., Margulis B.A., Guzhova I.V., Yakovenko I.V., Ischenko A.M., Khachatryan W.A. Pilot study of intratumoral injection of recombinant heat shock protein 70 in the treatment of malignant brain tumors in children. Onco Targets Ther. 2014 Jun 18;7:1071–81. doi: 10.2147/OTT.S62764.
20. Grabowski MM1, Recinos PF, Nowacki AS, Schroeder JL, Angelov L, Barnett GH, Vogelbaum MAResidual tumor volume versus extent of resection: predictors of survival after surgery for glioblastoma. J Neurosurg. 2014 Nov;121(5):1115–23. doi: 10.3171/2014.7.JNS132449. Epub 2014 Sep 5.
21. Dorward IG, Luo J, Perry A, Gutmann DH, Mansur DB, Rubin JB, et al: Postoperative imaging surveillance in pediatric pilocytic astrocytomas. Clinical article. J Neurosurg Pediatr 6:346–352, 2010.
22. Tu A., Robison A., Melamed E., Buchanan I., Hariri O., Babu H., Szymanski L., Krieger M. Proliferative Index in Pediatric Pilocytic Astrocytoma by Region of Origin and Prediction of Clinical Behavior Pediatr Neurosurg. 2018;53(6):395–400.
23. Kim A., Thompson E., Governale L., Santa C. et al. Recurrence after gross-total resection of low-grade pediatric brain tumors: the frequency and timing of postoperative imaging J Neurosurg Pediatrics 14:356–364, 2014.
24. Tomita T., Volk J., Shen W., Pundy T. Glioneuronal tumors of cerebral hemisphere in children: correlation of surgical resection with seizure outcomes and tumor recurrences. Childs Nerv Syst (2016) 32:1839–1848.
25. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma / D.R. Macdonald, T.L. Cascino, S.C. Schold [et al.] // J. Clin. Oncol.— 1990.— № 8 (7).— P. 1277–1280.
26. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada /P. Therasse, S.G. Arbuck, E.A. Eisenhauer [et al.] // J Natl Cancer Inst.— 2000. Vol. 92 (3).— P. 205–216.
27. Karpagam, S. Brain Tumor Growth and Volume Detection by Ellipsoid-Diameter Technique Using MRI Data / S. Karpagam, S. Gowri // International Journal of Computer Science Issues.— 2012.— Vol. 9, Issue 2, № 1.— P. 121–126.
28. Collins VP, Loeffler RK, Tivey H. Observations on growth rates of human tumors. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1956;76:988–1000.
29. Brown WD, Tavare CJ, Sobel EL, Gilles FH. The applicability of Collins› Law to childhood brain tumors and its usefulness as a predictor of survival. Neurosurg. 1995;36:1093–6.
30. Чернов А.Н. Ультраструктурные корреляты механизмов обособленного и комбинированного действия цисплатина, темозоломида, фактора роста нервов в клетках астроцитомы и медуллобластомы человека. Трансляционная медицина. 2019;6(1):27–42. https://doi.org/10.18705/2311-4495-2019-6-1-27-42