

На правах рукописи

ТРУНИН Юрий Юрьевич

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЕ ОБЛУЧЕНИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ  
ПАЦИЕНТОВ С ПИЛОИДНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ

3.1.10. – нейрохирургия,  
3.1.6. – онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

МОСКВА - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

Коновалов Александр Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Голанов Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Карахан Владислав Борисович доктор медицинских наук, профессор,  
ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России,  
нейрохирургическое отделение, ведущий научный сотрудник

Семенова Жанна Борисовна доктор медицинских наук,  
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и  
травматологии ДЗМ», отделение нейрохирургии и нейротравмы, заведующая  
отделением

Измайлов Тимур Раисович доктор медицинских наук,  
ФГБУ "Российский научный центр рентгено радиологии" Минздрава России,  
дневной радиотерапевтический стационар, заведующий стационаром

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение  
здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский институт скорой  
помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города  
Москвы"

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в 13.00 часов  
на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ  
«НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу:  
125047, г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ  
нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте  
<http://www.nsi.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.031.01  
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Пилоидная астроцитома (ПА) - глиальная опухоль низкой степени злокачественности (World Health Organization (WHO) grade I), которая составляет 0,5-5% от всех интракраниальных образований у взрослых и до 20 % от всех опухолей ЦНС у детей, занимая первое место по частоте встречаемости в детском возрасте [Ostrom 2017, Cherlow 2018].

Хирургическое удаление опухоли - основной вид лечения первичных пациентов и пациентов с рецидивами ПА различной локализации. По данным большинства авторов, у пациентов с субтотальным или частичным удалением опухоли, показатель 10 летней безрецидивной выживаемости (10 БРВ) не превышает 50% для всех локализаций, с высоким риском развития рецидива в ранние сроки после операции [Горельшев С.К. 2004, Pollack 2014]. Это свидетельствует о необходимости обсуждения вопроса комбинированного или комплексного лечения пациентов с нерадикальным удалением опухоли.

Динамическое наблюдение (т.н. «wait-and-see approach») может быть рекомендовано пациентам в возрасте до 3 лет с бессимптомными опухолями в том числе с ПА зрительных путей на фоне нейрофиброматоза 1 типа (НФ1), а также пациентам после тотального удаления опухоли. Это связано с тем, что у ряда пациентов возможно длительное бессимптомное течение заболевания, что позволяет отложить проведение любого вида лечения на более поздние сроки, что особенно актуально для детей младшего возраста. Кроме того, у пациентов с опухолями зрительных путей (как на фоне НФ1, так и без него), описаны случаи спонтанного регресса опухоли без лечения и после частичного удаления [Parazzini 1995, Rossi 1999].

Ряд авторов рекомендуют применять химиотерапию (ХТ) у детей младшего возраста (до 7 лет) с глиомами хиазмы, по причине повышенного риска эндокринных и когнитивных расстройств в этом возрасте после лучевого лечения. ХТ позволяет отсрочить, и, в ряде случаев, заменить проведение

лучевой терапии [van den Bent 2005, Gnekow 2017].

В современных протоколах лечения глиом низкой степени злокачественности у детей (SIOP, HIT LGG), чаще всего используют комбинацию препаратов винкристин и карбоплатин. По данным авторов, ответ опухоли на проводимое лечение достигает 50-60% с рецидивами у 35% пациентов в первые три года после лечения [Mahoney 2000, Gnekow 2017].

Перспективно применение современных таргетных препаратов в лечении глиом, в том числе глиом низкой степени злокачественности у детей. По мнению ряда авторов, воздействие на путь MAPK (митоген-активированной протеинкиназы) может иметь значение с точки зрения использования таргетной терапии: ингибиторы пути MAPK в моделях *in vitro* и на мышах с нейрофибромами в ряде работ показали свою эффективность [Jones 2012]. На сегодняшний день в литературе упоминаются 4 ингибитора Ras-MAPK, которые находятся в стадии активного исследования в лечении детей с прогрессирующей глиомой низкой степени злокачественности с и без NF1 [Banerjee 2017]. Для уточнения эффективности и безопасности этих препаратов у детей, необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Лучевая терапия (ЛТ) в течение многих лет является стандартом в лечении пациентов с ПА. ЛТ как самостоятельный метод лечения применяется у пациентов с небольшими, труднодоступными для удаления ПА, эндофтальмическими опухолями зрительных путей, остаточными опухолями после нерадикального удаления, а также при лечении рецидивов ПА (Van den Bent 2005, Simonova 2005). По данным большинства авторов, лучевая терапия улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [Gajjar 1997, Merchant 2009, Brown 2015, Ajithkumar 2019].

Стереотаксическая лучевая терапия (СРТ) и стереотаксическая радиохирургия (СРХ), на сегодняшний день, являются методами выбора в лучевом лечении пациентов с ПА. Применение стереотаксической техники позволяет существенно уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани и,

соответственно, снизить риск развития осложнений и лучевых реакций. Это особенно важно при лечении пациентов детского возраста. По данным большинства авторов, СРХ и СРТ способствуют длительной ремиссии заболевания при неоперабельных опухолях. Лучевое лечение обеспечивает значительно лучший контроль за ростом опухоли, чем химиотерапия, но оптимальное время назначения лучевого лечения остается предметом обширных дискуссий в литературе [Van den Bent 2012, Simonova 2016].

На основании данных литературы можно отметить, что решение вопроса о выборе тактики лечения пациентов с ПА должно основываться на оценке комплекса параметров, включающих возраст больного, длительность заболевания, наличия НФ1, размеры и топографию опухоли, характер ее роста, наличие солидного и кистозного компонентов. До сегодняшнего дня, оптимальная тактика комплексного и лучевого лечения пациентов с пилоидными астроцитомами не определена.

С 2005 г. в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко накоплен значительный опыт лечения пациентов с ПА, которым проводилась стереотаксическая лучевая терапия, радиотерапия в режиме гипофракционирования и радиохирurgia.

В последнее время, в литературе встречаются единичные работы (в основном после 2014 года), которые посвящены феномену псевдопрогрессии (ПСП) [Lassen-Ramsha 2015, van West 2017, Tsang 2017]. Частота встречаемости ПСП после лучевого лечения, по мнению ряда исследователей, значительно превосходит частоту развития истинных рецидивов. Это может существенно изменить представления о результатах лучевого, комбинированного и комплексного лечения пациентов с ПА.

Представляется актуальным в рамках проспективного и ретроспективного анализа, провести оценку результатов лучевого лечения в комбинированном и комплексном лечении пациентов с ПА, и, на основании полученных данных, определить роль современных методов лучевой терапии; оптимизировать

показания к лучевому лечению, отработать и внедрить современные методики лучевого воздействия у пациентов с данной патологией.

#### Степень разработанности темы исследования

В отечественной литературе проблема лучевого лечения и его роли в комплексном лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга не освещена. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе нет данных, посвященных применению и сравнительной оценке эффективности различных современных режимов лучевого лечения (радиохирургии, стандартного фракционирования, гипофракционирования), не изучен феномен ПСП у этих пациентов, отсутствуют данные по изучению динамики изменения объема опухоли в ходе лучевого лечения.

Наш клинический материал является наибольшим из представленных в литературе в рамках одноцентровых исследований, - позволил выявить и изучить ряд закономерностей и сформулировать практические рекомендации по ведению пациентов с ПА и с псевдопрогрессией.

#### Цель исследования

Разработать стратегию стереотаксического облучения пациентов с пилоидными астроцитомами на основе изучения эффективности и безопасности различных режимов лучевого лечения для улучшения результатов лечения

#### Задачи исследования:

1. Оценить показатели выживаемости и факторы прогноза у пациентов с первичными и рецидивирующими пилоидными астроцитомами после лучевого, комбинированного и комплексного лечения на основе клинического, патоморфологического и рентгенологического исследования в динамике.

2. Изучить явление псевдопрогрессии, определить частоту и факторы прогноза ее развития у пациентов с пилоидными астроцитомами после лучевого

лечения, сопоставить с частотой развития рецидивов.

3. Разработать рекомендации по профилактике осложнений, обусловленных псевдопрогрессией опухоли.

4. Разработать тактику ведения пациентов при возникновении состояния псевдопрогрессии.

5. Оценить эффективность и безопасность различных режимов стереотаксического облучения (радиохирургия, гипофракционирование, стандартное фракционирование) и внедрить их в клиническую практику.

6. Изучить динамику и частоту изменения объема опухоли во время курса лучевой терапии в стандартном режиме фракционирования путем анализа динамических МРТ исследований.

7. Выявить предиктивные факторы ответа (уменьшения объема) пилоидной астроцитомы на лучевое лечение.

8. Оценить результаты лучевого лечения у пациентов с пилоидными астроцитомами в зависимости от локализации и объема опухоли.

9. Разработать показания к различным видам лучевого лечения, рекомендации по оптимизации тактики лучевого лечения, рекомендации по ведению пациентов с пилоидными астроцитомами и псевдопрогрессией в комбинированном и комплексном лечении.

#### Научная новизна

Впервые в результате проспективного исследования определена группа пациентов, у которых происходило уменьшение объема пилоидной астроцитомы в ходе лучевого лечения в стандартном режиме фракционирования.

Впервые выявлен и изучен феномен псевдопрогрессии. Представлено описание и дано определение псевдопрогрессии. Разработана классификация псевдопрогрессии в зависимости от сроков ее возникновения, клинко-рентгенологических проявлений и течения. Выявлены факторы риска развития

псевдопрогрессии. Создана модель прогнозирования рисков развития псевдопрогрессии. Определены критерии отличия псевдопрогрессии от рецидива опухоли.

Определены количество истинных рецидивов и факторы риска их развития, дано соотношение истинных рецидивов с псевдопрогрессией и критерии их отличия.

Изучена и доказана эффективность и безопасность различных режимов фракционирования, уточнены показания к радиохирургии, гипофракционированию и стандартному фракционированию.

#### Теоретическая и практическая значимость

Определены критерии выбора различных методов стереотаксического облучения пациентов с пилоидными астроцитомами и разработан алгоритм по формированию объема облучения с указанием дозовых нагрузок при использовании различных режимов лучевого лечения: радиохирургии, гипофракционирования, стандартного фракционирования.

Определены критерии отбора пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами для прохождения динамического МРТ исследования в ходе стандартного курса лучевого лечения для оптимизации и коррекции плана облучения.

Внедрена в клиническую практику статистически значимая модель рисков развития псевдопрогрессии у пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами.

Сформулированы рекомендации по лечению пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами с псевдопрогрессией.

Внедрены в практику безопасные и эффективные режимы гипофракционирования и радиохирургии у пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами.



Сформулированы практические рекомендации для хирургического лечения псевдопрогрессии у пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами.

#### Методология и методы исследования

Исследование основано на современных принципах диагностики и лечения опухолей головного мозга, принятых в отечественной и зарубежной нейрохирургии, нейроонкологии и радиационной онкологии.

Вопрос о выборе тактики лечения и необходимости проведения хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения решался на консилиуме специалистов с участием нейрохирурга, врача-радиотерапевта и нейроонколога.

Всем больным проводилось неврологическое, офтальмологическое, отоневрологическое, эндокринологическое обследование по принципам и протоколам, принятым в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко.

Ведущим методом нейровизуализации для планирования лучевого лечения и оценки результатов лечения была магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением. Спиральная компьютерная томография (СКТ) с контрастным усилением выполнялась в качестве топометрического исследования для планирования лучевого лечения, позиционирования во время лечения (работы систем навигации лечебных аппаратов). Верификация гистологического диагноза проводилась нейропатоморфологом.

Объект исследования - больные с диагнозом интракраниальная пилоидная астроцитома, которые прошли курс лучевой терапии в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 01.03.2005 по 01.01.2018 гг.

Предмет исследования - динамика клинических симптомов и рентгенологической картины заболевания до и после лучевого, комбинированного (хирургическое лечение + ЛТ, ХТ + ЛТ) и комплексного

(хирургическое лечение + ХТ + ЛТ) лечения пациентов с пилоидными астроцитомами. Анализ методики и планов лучевого лечения. Оценка ближайших и отдаленных результатов лучевого, комбинированного и комплексного лечения.

Исследование по дизайну - комбинированное: ретроспективное когортное исследование включило в себя клинический материал с марта 2005 года по декабрь 2010 года – 101 пациент и проспективное обсервационное исследование - включило в себя пациентов, прошедших лечение с января 2011 года по декабрь 2017 года включительно – 309 пациентов. Также в рамках проспективной работы проведено исследование динамики размеров опухоли в ходе курса ЛТ. Все исследования проведены в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Анализируемые клинически события:

1. Общая выживаемость (ОВ): время от дня постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти пациента

2. Бессобытийная выживаемость (БСВ): время от дня завершения лучевого лечения до даты возникновения события (локальный или дистальный рецидив/рост опухоли, псевдопрогрессия)

3. Безрецидивная выживаемость (БРВ): время от момента проведения лучевого лечения до даты возникновения локального рецидива опухоли (под рецидивом подразумевается продолженный рост опухоли) или дистантного рецидива опухоли (метастазов)

4. Выживаемость без псевдопрогрессии (БПВ): время от дня завершения лучевого лечения до момента возникновения псевдопрогрессии

В единичных случаях выявлены такие состояния, как кровоизлияние в опухоль и постлучевые осложнения

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наличие остаточной опухоли или прогрессия опухоли после хирургического лечения, химиотерапии или динамического наблюдения, служат показанием для проведения лучевой терапии. Исключение составляют дети младшего возраста (до 7 лет) с опухолями хиазмально-селлярной области, с нейрофиброматозом 1 типа или без него, без выраженных зрительных и эндокринных нарушений, у которых лучевое лечение, в связи с риском нарастания эндокринных и когнитивных расстройств после ЛТ, рекомендуется при возникновении прогрессии заболевания.

2. Современные методы лучевого лечения одинаково эффективны и безопасны у первичных пациентов и пациентов с рецидивами, вне зависимости от объема опухоли и ее локализации. Целесообразно при удалении опухоли в функционально-значимых областях не добиваться радикальности, если она сопровождается высоким риском развития осложнений, что с учетом последующей лучевой терапии позволит сохранить высокое качество жизни пациентов при сопоставимых с радикальной операцией показателях выживаемости.

3. В ходе курса лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования, между 20-25 фракциями, пациентам с пилоидными астроцитомами необходимо выполнение МРТ исследования с контрастным усилением: у 40-50% пациентов возможно уменьшение объема опухоли, что может потребовать проведения коррекции объема облучения (CTV) и плана лучевой терапии. Коррекция плана позволит сократить нагрузку на здоровые ткани, в том числе критические структуры и, возможно, снизить риск развития осложнений.

4. Изучен феномен псевдопрогрессии, сформулировано его определение, предложена классификация псевдопрогрессии, выявлены факторы риска развития псевдопрогрессии (киста в опухоли, возраст старше 11 лет, инфратенториальная локализация опухоли), рассчитана статистически значимая

модель, позволяющая предсказывать развитие псевдопрогрессии у пациентов с пилоидными астроцитомами.

5. Частота развития псевдопрогрессии после лучевого лечения на порядок выше частоты развития истинных рецидивов. При выявлении локального события после лучевого лечения, шансы верифицировать псевдопрогрессию, а не локальный рецидив опухоли в 16,5 раз выше. При наличии факторов риска развития псевдопрогрессии у пациентов с кистозными пилоидными астроцитомами, расположенными в области ликворопроводящих путей на этапе первой операции до лучевой терапии, необходимо создать условия, препятствующие блоку ликворопроводящих путей (стентирование, установка системы Оммайа в полость кисты, шунтирующая операция). Это позволит у многих пациентов исключить неоправданное повторное удаление опухоли с соответствующими рисками при возникновении псевдопрогрессии.

6. Все использованные режимы лучевого лечения (стандартное фракционирование, гипофракционирование, радиохирurgia) обеспечивают высокие показатели безрецидивной и общей выживаемости, сопоставимой с радикальными операциями, с минимальными рисками развития осложнений и с сохранением высокого качества жизни пациентов. Лучевая терапия может быть методом выбора в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами, расположенными в функционально-значимых областях.

#### Степень достоверности результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, использование статистических методов обработки данных, делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины.

### Апробация работы

Основные положения и выводы были представлены в виде докладов и обсуждены на: VI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов, Радиология 2012 (Москва, 20 мая - 1 июня, 2012 г.); VI Съезде нейрохирургов России (Новосибирск, 18-21 июня 2012 г.); V Съезде онкологов России с международным участием (Москва, 5-7 июня 2012 г.); XI Научно-практической конференции Поленовские Чтения (Санкт-Петербург, 17 апреля 2012 г.); Российском нейрохирургическом форуме (Екатеринбург, 23-26 октября 2013 г.); 11 международном конгрессе ассоциации стереотаксических радиохирургов (ISRS 2013) (Канада, Торонто, 16-18 Июня 2013 г.); Конгрессе Российской Ассоциации Радиологов (Москва, 7-9 ноября 2013 г.); IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии (г. Санкт-Петербург, 18-20 ноября 2015 г.); VII Всероссийском съезде нейрохирургов (г. Казань, 2-6 июня 2015 г.); II Всероссийском съезде по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием (г. Санкт-Петербург, 3-4 июня 2016 г.); 18 Международной встрече Ассоциации пользователей Гамма-ножа (18th International Leksell Gamma Knife Society Meeting) (Нидерланды, г. Амстердам, 15-19 мая 2016 г.); IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Беларусь, г. Минск, 15-17 июня 2016 г.); VI Московской Международной Нейрохирургической Конференции (г. Москва, 14-15 декабря 2017 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Инновационные методы адъювантной и неoadъювантной радиотерапии в лечении злокачественных новообразований у взрослых и детей» (г. Москва, 22-23 ноября 2018 г.); Первом Международном Форуме онкологии и радиологии (г. Москва, 23-28 сентября 2018 г.); VIII Всероссийском съезде нейрохирургов (18-22 сентября 2018 г.); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской нейрохирургии» (г. Ростов-на-Дону, 4-6 июля 2018 г.); IV Съезде Национального Общества Нейрорадиологов (г. Москва, 8 -9 Июня 2018 г.); Образовательном мероприятии Международного общества стереотаксической

радиохирургии (ISRS) (г. Казань, 12-13 апреля 2018 г.); VII Московском международном нейрохирургическом форуме «Фундаментальные и прикладные аспекты лечения первичных опухолей головного мозга» (г. Москва, 12-14 декабря 2019 г.); X Конгрессе Национального общества детских гематологов и онкологов (г. Сочи, 25-27 апреля 2019 г.); 1 Международном Конгрессе «Редкие опухоли» (г. Москва, 28 февраля – 2 марта 2019 г.); расширенном заседании проблемной комиссии «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 22.01.2020 г.

#### Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, а также используются в учебном процессе кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

#### Личное участие автора в получении результатов

Исследование лично осуществлялось автором на протяжении 2005 - 2018 гг.: в 2005-2010 гг. в рамках плановой научной темы (ретроспективная часть), с 2011-2018 гг. - в рамках диссертационной работы (проспективная часть). При оценке клинического материала, из 431 пациента, вошедших в настоящую работу, автор был лечащим врачом у 345 (80%) пациентов и участвовал в консультациях и определении тактики лучевого лечения в большинстве оставшихся клинических наблюдениях. 1360 из 1790 катamnестических осмотров выполнил автор. Проведен анализ результатов лучевого, комбинированного и комплексного лечения пациентов с пилоидными астроцитомами. Весь представленный материал получен, обобщен и проанализирован лично автором: определены цель, задачи исследования, изучены данные литературы, осуществлено планирование и лечение пациентов, сбор материалов, проанализированы полученные результаты и сформулированы

выводы, подготовлены при непосредственном участии автора публикации по теме диссертационной работе. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата.

### Публикации

По материалам диссертации опубликовано 48 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них: 19 статей - в научных рецензированных журналах, входящих в Перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 5 работ - в виде глав в монографиях, 1 - патент РФ на изобретение, 1 работа – практические рекомендации, 22 статьи и тезисы - в сборниках и материалах отечественных и зарубежных съездов, конгрессов и конференций.

### Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 294 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», 4-х глав собственного исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 148 рисунками и 30 таблицами. Указатель литературы содержит 217 источников, из них 5 - отечественных и 212 - зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Клиническая характеристика пациентов**

В исследование включены 410 пациентов с диагнозом интракраниальная пилоидная астроцитома (ПА). 185 (45,1%) пациентов мужского пола, и 225 (54,9%) - женского. Соотношение мужчин и женщин: 1:1,21. 300 (73,2%) пациентов детского возраста (до 18 лет) и 110 (26,8%) – взрослых пациентов. Медиана возраста для всех пациентов – 10,8 лет (Q1-Q3: 5,4-19,3 лет). Для детской группы медиана возраста составила 7,2 года (Q1-Q3: 4,4-11,9 лет).

Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

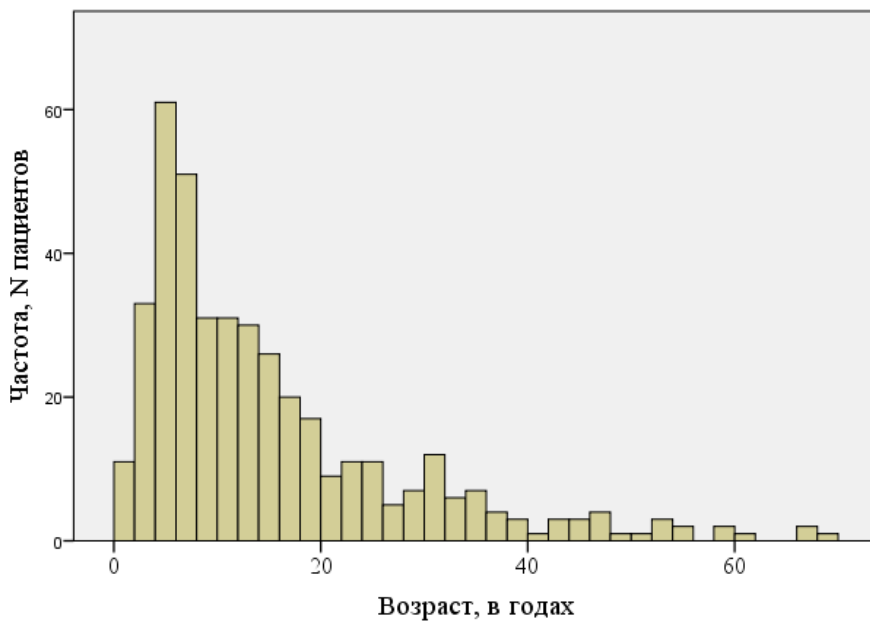


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту

У 152 (37,1%) из 410 пациентов опухоль располагалась в области зрительных путей. Из них у 66 (16,1%) пациентов выявлялись опухоли зрительных нервов, у 75 (18,3%) – опухоли хиазмы и зрительных трактов, в том числе 15 (3,7%) с опухолями III желудочка, и у 6 (1,5%) - опухоль распространялась на зрительные нервы, хиазму и тракты.

У 133 (32,4%) пациентов выявлены опухоли ствола головного мозга: у 53 (12,9%) из них - в области среднего мозга, в том числе с распространением на ножки мозга, у 23 (5,6%) – в области моста, у 52 (12,7%) – в области продолговатого мозга.

У 57 (13,9%) пациентов диагностирована опухоль в подкорковых узлах, у 44 (10,7%) - в мозжечке, у 24 (5,9%) - в больших полушариях.



## **Методы лечения перед лучевой терапией**

### **Хирургическое лечение**

328 (80,0%) пациентов в анамнезе были прооперированы. Из них у 307 (92,3%) проведена гистологическая верификация опухоли: в 291 случае проведено удаление опухоли (субтотальное - в 11, частичное - в 280). Стереотаксическая биопсия выполнена в 14 случаях. ПА была верифицирована в большинстве случаев (274 пациента, 90,4%). Без гистологической верификации шунтирующая операция выполнена у 14 пациентов, установка системы Оммайа – у 4 пациентов, пункция кисты - у 3 пациентов.

У 103 (25,1%) пациентов диагноз ПА поставлен на основании клинико-рентгенологических данных. Из них большинство пациентов – 70 (68%) – с опухолями зрительных путей (у 25 на фоне НФ1), 18 пациентов (17,5%) – с опухолями ствола головного мозга, и по 5 пациентов (4,9%) с опухолями подкорковых узлов, мозжечка и в области больших полушарий.

### **Химиотерапевтическое лечение**

Перед лучевой терапией 24 (5,9%) пациента прошли курс полихимиотерапии (ПХТ). Большинство пациентов – младшего детского возраста - медиана возраста – 4 года (Q1-Q3: 2,2-7,6 лет) и с опухолями зрительных путей - 22 (92%) пациента.

Лечение всем пациентам проводилось по протоколам SIOP 2000/LGG или SIOP-LGG 2004. Количество циклов проведенной ПХТ от 4-16 (медиана 12).

Медиана между началом ПХТ (без учета ее длительности) и началом курса ЛТ составила 31 месяц (Q1-Q3: 13,3-52,7 мес).

### **Первичные пациенты и пациенты с рецидивами**

ЛТ была первичным методом лечения впервые выявленной опухоли у 63 (15,4%) пациентов. У 141 (34,4%) пациентов лучевое лечение проводилось ввиду наличия остаточной опухоли после операции без явных признаков ее

продолженного роста. У 206 пациентов лечение проводилось по причине появления продолженного роста (рецидива) опухоли: у 19 не оперированных пациентов отмечалась прогрессия опухоли на фоне динамического наблюдения (4,6%); у 69 больных был отмечен рост остатка опухоли после первой операции (16,8%); 94 пациента (22,9%) перенесли 2 и более операции по причине рецидива опухоли; у 24 пациентов (5,9%) отмечался продолженный рост после проведенной ПХТ. Из 24 пациентов, получивших ПХТ, 13 оперированы однократно перед ПХТ, 11 оперированы два и более раза по причине продолженного роста опухоли с последующей лучевой терапией.

Медиана времени возникновения рецидива опухоли в ходе динамического наблюдения, нерадикального хирургического лечения и ПХТ, составила 20 месяцев, 31 и 31 месяц соответственно. Для всех пациентов с рецидивами - 25 месяцев (Q1-Q3: 11-55 месяцев)

### **Методика лучевого лечения**

В нашей работе, СРТ в стандартном режиме фракционирования, как наиболее безопасный метод воздействия на ПА, локализованные в области критических структур, применялся в 71,2% случаев (292 пациента). СРТ в режиме гипофракционирования, как альтернатива радиохирургии, применялась у 61 (14,9%) пациента. СРХ проведена 57 (13,9%) пациентам при различной локализации, за исключением зрительного пути и III желудочка.

При проведении СРХ медиана дозы по 50-95% предписанной изодозе составила 18 Гр (12-30 Гр). Медиана объема опухоли (CTV) составил 1,9 см<sup>3</sup> (0,14-19,3 см<sup>3</sup>).

Медиана суммарно очаговой дозы (СОД) при проведении СРТ в стандартном режиме фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8-2,0 Гр, составила 54 Гр (45,3-66 Гр). Медиана объема CTV – 19,2 см<sup>3</sup> (0,91 см<sup>3</sup> – 237 см<sup>3</sup>).

При использовании режима гипофракционирования, РОД составила 5-7

Гр (медиана 5 Гр), до СОД 21-30 Гр (медиана 28 Гр), количество фракций 3-7 (медиана 5). Медиана объема СТВ - 11,51 см<sup>3</sup> (0,1-36,9).

Лучевое лечение проводилось на линейных ускорителях Новалис (BrainLAB, Германия), Кибер-нож (Accuray, США), Примус (Siemens, Германия) и на гамма-аппарате – Гамма-нож (Electa, Швеция).

### **Методика измерения объема опухоли в ходе лучевого лечения**

С января 2015 года по январь 2018 года в условиях отделения радиотерапии и радиохирургии 109 пациентов с ПА прошли курс ЛТ в стандартном режиме фракционирования на ускорителе Новалис. У 35 (32%) пациентов на 20-25 сеансе проведено МРТ исследование головы до и после к/у с режимом 3D SPGR и FLAIR Cube. Из 35 обследованных пациентов, 14 мальчиков и 21 девочка. 30 детей и 5 взрослых пациентов. Медиана возраста на момент проведения ЛТ составила 10 лет (от 1 до 69). У 16 (45,7%) пациентов опухоль локализовалась в области ствола головного мозга (ГМ), у 13 (37,1%) – в хиазмально-селлярной области, у 6 (17,1%) пациентов – в области подкорковых узлов. Первичные 16 (45,7%) пациентов проходили лечение на остатки опухоли после операции, а 19 (54,3%) пациентов – по поводу рецидива опухоли. По данным МРТ, кисты в опухоли на момент ЛТ выявлены у 13 (37%) пациентов.

### **Результаты стереотаксического облучения**

#### **Общая выживаемость (ОВ)**

Катамнестическому осмотру были доступны 391 (95,4%) пациентов. Медиана наблюдения за пациентами от момента начала заболевания составила 68 месяцев (3-318 месяцев). На момент завершения катамнестического наблюдения (25.02.2019 г.), из 391 пациентов, доступных катамнезу, 386 (98,7%) были живы и 5 пациентов (1,3%) скончались.

Только у 3 из 5 пациентов, причиной смерти была прогрессия опухоли или последствия противоопухолевого лечения. У других 2-х пациентов: тромбоэмболия легочной артерии и смерть во сне (точная причина не

установлена) соответственно.

Таким образом, 5-летняя общая выживаемость составила 99 % (Рисунок 2).

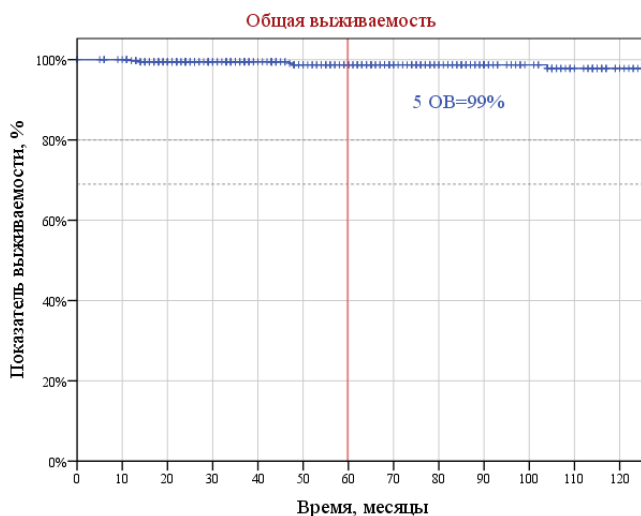


Рисунок 2 - Общая выживаемость пациентов с ПА. 5 ОВ 99%

### **Бессобытийная выживаемость (БСВ)**

Медиана наблюдения за пациентами от момента проведения лучевой терапии составила 45 месяцев (3-162 месяцев).

Из 391 пациента, которые были доступны катамнезу, у 202 (51,6%) - выявлен частичный ответ опухоли на проведенное лечение, у 28 (7,2%) - полный ответ, у 84 (21,5%) - стабилизация болезни. У 77 (19,7%) пациентов возникли различного рода события, анализ которых, позволил разделить их на следующие группы:

1. У 67 пациентов (89,5% от всех событий) отмечено развитие состояния ПСП. Из этой группы пациентов у 2-х в дальнейшем возник рецидив заболевания.

2. У 4 (5,2%) пациентов отмечен локальный рецидив опухоли (у 2-х из них - после развития ПСП).

3. У 4 (5,2%) пациентов появились отдаленные рецидивы (метастазы): у 1 из них – единичный, у 3 – множественные.

4. У 1 (1,3%) пациента отмечено развитие лучевого некроза структур ствола.

5. У 1 (1,3%) пациента произошло кровоизлияние в опухоль.

Медиана времени до возникновения событий составила 7 месяцев.

Показатель 5-летней бессобытийной выживаемости (5 БСВ) составил 77,5% (Рисунок 3).

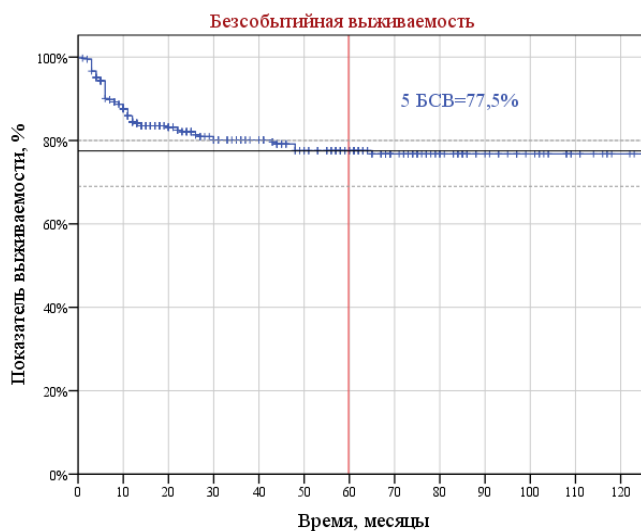


Рисунок 3 - Бессобытийная выживаемость для всех пациентов

### Локальные рецидивы

В нашем исследовании под понятием «рецидив» (или продолженный рост опухоли) после ЛТ понималось появление признаков увеличения объема опухоли за счет солидного компонента на 10% и более через 1 год и более после курса ЛТ. Если данные изменения происходят в более ранние сроки или сопровождаются кистообразованием в любые сроки, то необходимо проводить дифференциальный диагноз с ПСП.

Всего в исследовании рецидив опухоли подтвержден у 4 (1%): у 2 из них - через 30 и 43 месяца соответственно после ЛТ, еще 2 - после развития состояния ПСП (с последующим регрессом опухоли и длительным периодом стабилизации) и рецидивом опухоли через 29 и 63 месяца соответственно после ЛТ.

Двое пациентов с рецидивами (1 из них с ПСП в анамнезе) были повторно оперированы, что позволило подтвердить наличие рецидива не только клинико-

рентгенологически, но и морфологически – путем исследования гистологического материала.

Рецидивы чаще (у 3 из 4) возникали у пациентов с опухолями хиазмально-селлярной области в сроки 26-63 месяца (медиана 29,5 месяцев). Показатель 5 БРВ составил 99% у пациентов с локальными рецидивами (Рисунок 4).

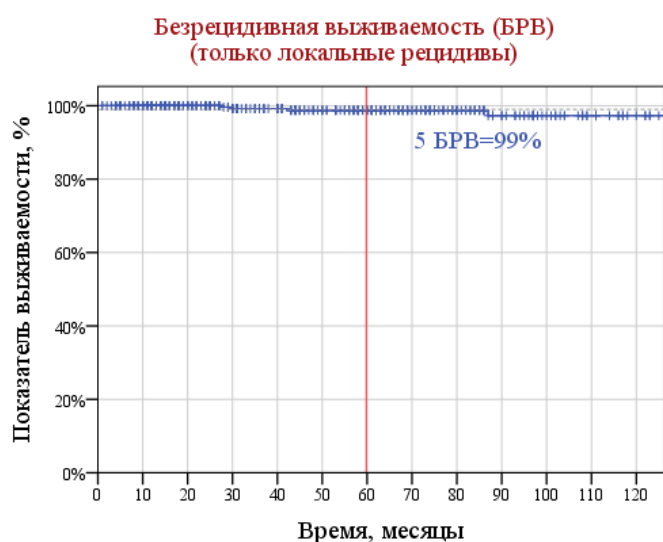


Рисунок 4 - Безрецидивная выживаемость (только локальные рецидивы)

### **Метастазирование пилоидных астроцитом**

У 4 (1%) пациентов отмечено появление отдаленных рецидивов (метастазов) опухоли после курса ЛТ. У 3 (75%) из 4 пациентов с метастазами исходная опухоль локализовалась в области хиазмы и III желудочка, у 1 (25%) - в области ствола головного мозга. Медиана времени до развития метастазов с момента проведения ЛТ составила 23 месяца.

С учетом пациентов с метастазами, показатель 5 БРВ составил 97,5% (Рисунок 5).

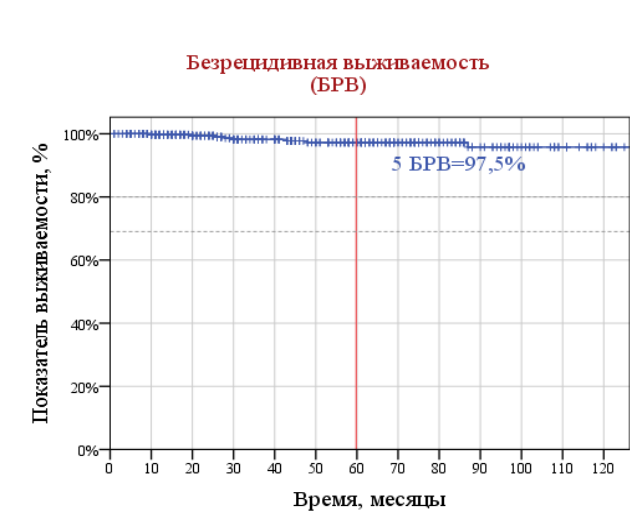


Рисунок 5 - Безрецидивная выживаемость (локальные рецидивы и метастазы)

### Псевдопрогрессия

Псевдопрогрессия нами определена как состояние, сопровождающееся увеличением объема опухоли на 10% и более, как правило за счет кистозного компонента и в ранние сроки после ЛТ (в течение 1 года) с последующим самопроизвольным регрессом опухоли или отсутствием прогрессии после опорожнения кисты или частичного удаления опухоли без какого-либо дополнительного лечения. Из доступных катамнезу 391 (95,4%) пациентов, у 67 (17,1%) пациентов возникло состояние, которое мы расценили, как ПСП.

Медиана развития ПСП от момента начала курса ЛТ составила 6 месяцев (3-48 месяцев). У 61 (91%) пациентов ПСП началось в течение первого года после ЛТ, у 6 (9%) пациентов – в сроки от 22-48 месяцев. Нами выделена ранняя ПСП (до 12 месяцев после ЛТ) и поздняя ПСП (от 12 и более месяцев после ЛТ). 29 (43,3%) пациентов были повторно прооперированы через 6 месяцев (от 3 до 41, медиана 6 мес.) после возникновения ПСП.

Были выделены симптоматическая и бессимптомная формы ПСП. 38 (56,7%) пациентов с ПСП, в связи со стабильным клиническим состоянием и последующим регрессом имеющейся опухоли, не были оперированы. Длительность течения ПСП от момента ее возникновения до регресса составила 22 месяца (3-70 месяцев). Регресс ПСП был расценен как спонтанное (без

лечения) уменьшение объема опухоли или стабилизацию ее объема на 2-х и более последовательных МРТ исследованиях, выполненных в течение 6 месяцев и более.

У всех пациентов с ПСП отмечалось увеличение объема опухоли, как правило, за счет кист или сочетание увеличения объема солидного компонента с увеличением кист - у 46 (68,7%) пациентов, или увеличение только солидного компонента - у 21 (31,3%) пациента.

Был проведен анализ изменения объема опухолей у 26 неоперированных пациентов с ПСП с течением времени. При исходной медиане объема в 6,95 см<sup>3</sup> (100%), происходило увеличение медианы объема опухоли до 11,08 см<sup>3</sup> (на 59,5%) через 6 месяцев после ЛТ (медиана). Далее объем опухоли на МРТ был стабилен, с колебаниями медианы объема в пределах 10%. Уменьшение объема опухоли на 10 % и более наступало через 14 месяцев (медиана) от момента появления ПСП, т.е. через 20 месяцев от курса ЛТ. Длительность ПСП составила 22 месяца (медиана) с момента ее появления или 28 месяцев (медиана) после курса ЛТ (Рисунок 6).

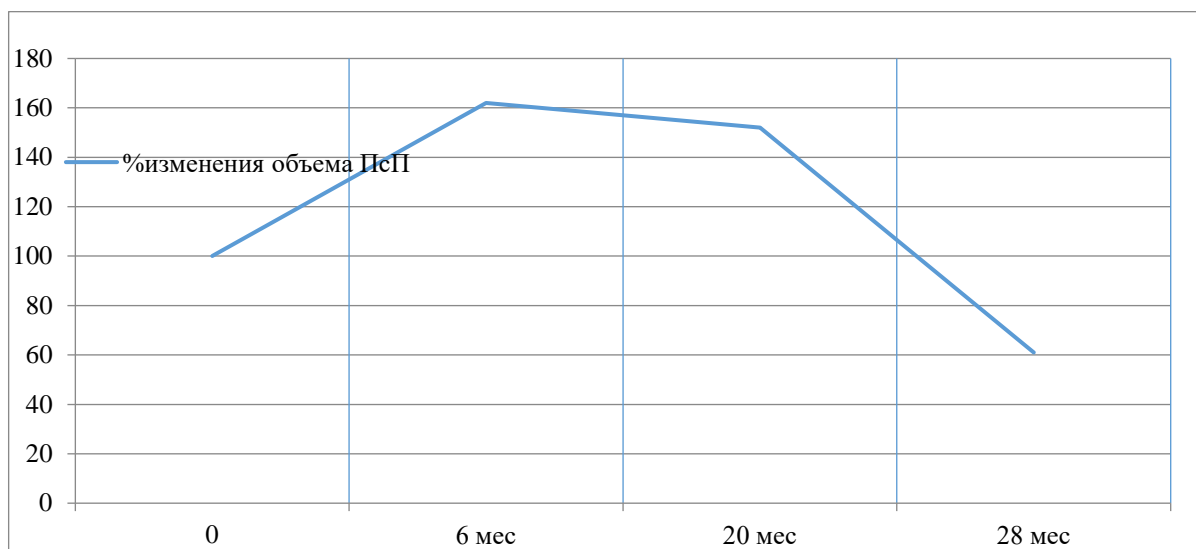


Рисунок 6 – Изменение объема опухоли при развитии ПСП во времени. Ось ОХ - изменения объема от исходного в %. Ось ОУ – время в месяцах

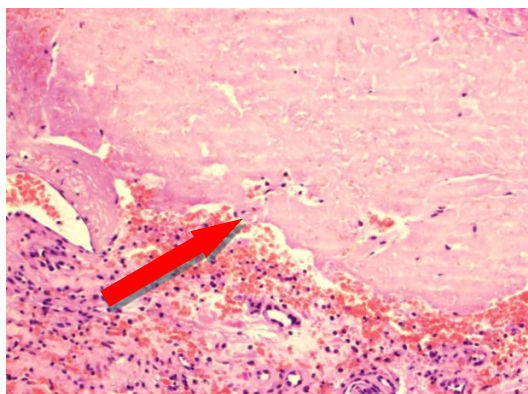
На момент завершения катamnестического осмотра только у 2 (3%) из 67 пациентов с ПСП в дальнейшем произошел рецидив опухоли.



### **Операции по поводу псевдопрогрессии. Морфологические признаки псевдопрогрессии**

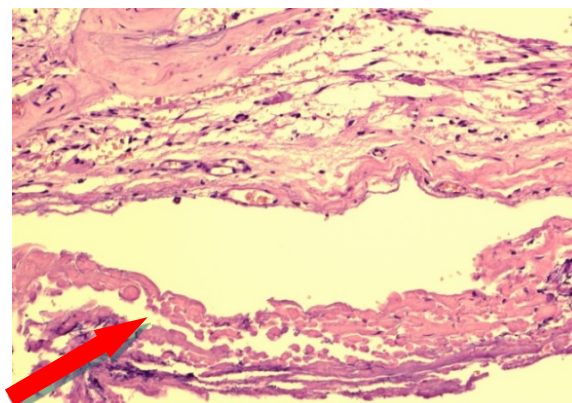
Прооперированы были 29 (43,3%) из 67 пациентов с ПСП после ЛТ, из них 24 (82,6%) – в связи с клиническим ухудшением в виде нарастания общемозговой и (или) очаговой симптоматики. У оставшихся 5 (17,4%) пациентов операция проведена в связи с «увеличением объема опухоли» без клинического ухудшения. 22 (75,9%) из 29 оперированных пациентов проведено повторное удаление опухоли с гистологической верификацией, у 4 пациентов - стереотаксическое опорожнение имеющейся кисты, у 2 - установка системы Оммаи в кисту, у 1- шунтирующая операция.

При сравнительном анализе гистологического материала во всех 22 наблюдениях отмечено нарастание реактивно-дегенеративных изменений в опухоли в виде: появления очагов некрозов, увеличения количества кист, выраженного гиалиноза стенок сосудов, нарастанием ядерного полиморфизма, снижение пролиферативного индекса Ki 67, уменьшение количества клеток в поле зрения, что указывало на отсутствие каких-либо признаков рецидива или малигнизации опухоли (Рисунки 7А и 7Б).



А

Очаги некроза (стрелка)



Б

Кисты с гиалинизированными стенками (стрелка)

Рисунок 7 - гистологические изменения при развитии ПСП после ЛТ – появление очагов некроза (А) и кист с гиалинизированными стенками (Б)

### **Прогностические факторы развития ПСП**

С помощью однофакторного анализа (Метод Каплана-Мейера) проведено исследование ряда клинико-рентгенологических факторов и факторов, связанных с методикой лучевого лечения: пол, возраст, локализация, первичные пациенты/ пациенты с рецидивами, особенности гистологии, ХТ в анамнезе, наличие нейрофиброматоза I, наличие кист в опухоли, объем опухоли, методика лучевого лечения, значение СОД, применяемый аппарат для ЛТ. Из них следующие факторы показали свою прогностическую значимость: ПСП чаще возникала у пациентов с субтенториальной локализацией опухоли ( $p=0,028$ ), в возрасте старше 11 лет ( $p=0,044$ ), в группах с объемом опухоли 10-15 см<sup>3</sup> и более 50 см<sup>3</sup> ( $p=0,038$ ), при наличии кисты в опухоли ( $p<0,001$ ), при использовании СОД более 54 Гр ( $p=0,016$ ) и при применении СРХ ( $p=0,022$ ).

### **Многофакторный анализ развития ПСП**

В построении многофакторной модели приняли участие факторы, показавшие свою статистическую значимость в ранее проведенном однофакторном анализе: локализация (инфратенториальная), возраст (старше 11 лет) и наличия кисты в опухоли на момент лечения. Остальные факторы были исключены в процессе отбора независимых переменных с использованием статистики Вальда.

При оценке комплексного влияния факторов, имеющих статистически значимые взаимосвязи с выживаемостью без ПСП пациентов с ПА, с помощью метода регрессии Кокса была получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(0,581 \times X_1 + 0,556 \times X_2 + 2,32 \times X_3)$$

где  $h_i(t)$  – прогнозируемый риск ПСП для  $i$ -того пациента (в %);  $h_0(t)$  – базовый риск развития ПСП за определенный временной период  $t$  (в %);  $X_1$  – возраст пациента (0 – младше 11 лет, 1 – 11 лет и старше);  $X_2$  – локализация (0 – супратенториальная, 1 – инфратенториальная),  $X_3$  – наличие кисты в опухоли на момент проведения ЛТ (0 – нет кисты, 1 – есть киста).

Модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

В соответствии с результатами проведенного анализа, отмечалось статистически значимое увеличение риска развития ПСП у пациентов в возрасте старше 11 лет – в 1,79 раза ( $p = 0,021$ ), при субтенториальной локализации опухоли – в 1,74 раза ( $p = 0,026$ ) и при наличии кисты в опухоли – в 10,17 раза ( $p < 0,001$ ).

Наличие кисты в опухоли приводит к повышению риска (более 30%) развития ПСП через 12 месяцев и более. При сочетании кисты в опухоли с любым другим фактором, повышенный риск развития ПСП возникает через 6 и более месяцев, а с 12 месяца – риск становится высоким (более 50%). При наличии всех 3-х факторов у одного пациента, риск развития ПСП становится высоким (54%) уже через 6 месяцев после ЛТ, через 12 месяцев – 95,2%, а через 48 месяцев – 100%. Таким образом, в разработанной модели рассчитан не только базовый риск сочетания наиболее значимых прогностических факторов, но и риск развития ПСП во времени. Это позволяет с высокой точностью и достоверностью оценить возможный риск появления ПСП (в %) после лучевого лечения в различные сроки катамнестического наблюдения.

### **Время возникновения псевдопрогрессии и рецидива**

Большинство ПСП происходят в первые 12 месяцев после курса ЛТ и не позднее 48 месяцев (медиана развития ПСП – 6 месяцев), рецидивы (за исключением 1 пациента с появившимся метастазом на 10 месяце после ЛТ) - через 2 года и более после курса ЛТ (медиана развития рецидива - 29 месяцев) (Рисунок 8).

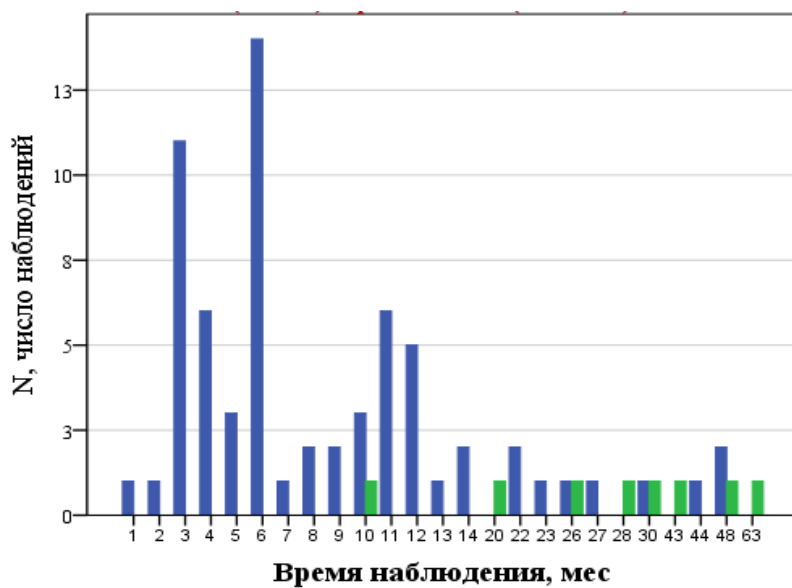


Рисунок 8 - Гистограмма сопоставления сроков и частоты возникновения псевдопрогрессии (столбцы синего цвета) и рецидива заболевания (столбцы зеленого цвета)

Всего на 67 ПСП пришлось 4 локальных рецидива. Следовательно, при проведении дифференциальной диагностики между ПСП и рецидивом вне зависимости от времени его возникновения, шансы возникновения ПСП при появлении локальных изменений в ПА в 16,75 раз выше, чем шансы верифицировать истинный рецидив опухоли (ОШ=16,75; 95%ДИ:6-46,5).

Кривая Каплана-Мейера подтверждает наличие статистически значимого различия во времени возникновения ПСП и рецидива: 5БРВ 96,6% против 5БПВ 80,5%,  $p < 0,001$  (Рисунок 9).

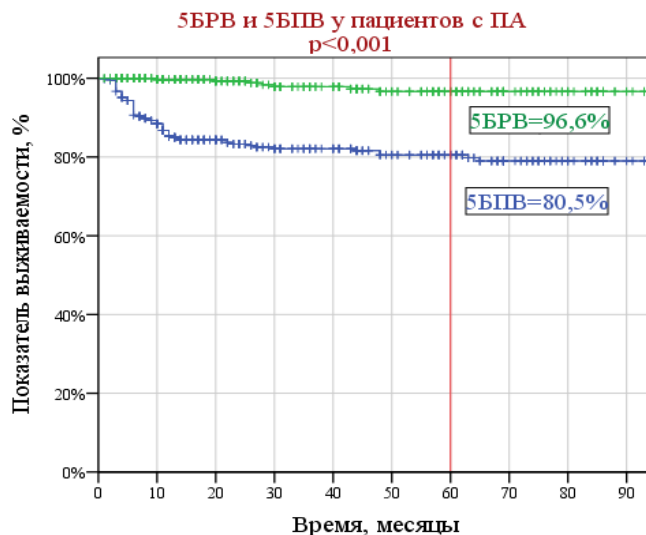


Рисунок 9 – 5-летняя безрецидивная выживаемость и 5-летняя выживаемость без псевдопрогрессии у пациентов с ПА,  $p < 0,001$

### **Отличительные особенности псевдопрогрессии и рецидива**

С учетом полученных результатов, сформулированы основные критерии отличия ПСП от локального рецидива:

1. ПСП чаще всего развивается за счет кисты, на фоне регресса солидного компонента, либо его временного увеличения на фоне усиления отека и накопления контрастного вещества. Рецидив сопровождается ростом солидного компонента за счет роста и деления клеток, редко с кистой.

2. В большинстве случаев у пациентов с ПСП происходит обратное развитие опухоли при дальнейшем наблюдении (в среднем через 19 месяцев после курса ЛТ). Рецидив всегда сопровождается дальнейшим ростом ПА и ухудшением состояния пациента.

3. ПСП достоверно чаще возникает у пациентов с наличием кистозного компонента (дегенеративно-дистрофических изменений) в анамнезе, у пациентов с рецидивом такой связи не обнаружено.

4. ПСП чаще всего развивается во всем объеме опухоли, тогда как рецидив чаще возникает в каком-либо участке опухоли.

5. ПСП не связана с фактом наличия рецидива опухоли в анамнезе.

Рецидивы чаще возникают у пациентов с рецидивами, чем у первичных пациентов.

6. Временной фактор: медиана времени возникновения ПСП после лучевого лечения – 6 месяцев. Медиана времени развития рецидива после лучевого лечения – 29 месяцев.

7. ПСП чаще возникала при использовании высоких доз и после радиохирургии. У пациентов с рецидивами такой связи не обнаружено.

8. Гистологическое исследование пациентов с удаленной ПСП показывает существенно меньшее количество клеточных элементов в поле зрения (в 3-4 раза), в сравнении с гистологическим исследованием опухоли перед лучевой терапией.

9. У пациентов с частично удаленной ПСП или опорожнением кисты, несмотря на отсутствие дальнейшего противоопухолевого лечения, повторного рецидива опухоли не наблюдается. Наоборот, происходит уменьшение объема остаточной опухоли вплоть до полного ее регресса.

10. Всего на 67 псевдопрогрессий пришлось 4 локальных рецидива. Следовательно, при проведении дифференциальной диагностики между ПСП и рецидивом вне зависимости от времени его возникновения, шансы возникновения псевдопрогрессии при появлении локальных изменений в опухоли в 16,75 раз выше, чем шансы верифицировать истинный рецидив опухоли (ОШ=16,75; 95%ДИ:6-46,5).

### **Классификация псевдопрогрессии**

На основании полученных результатов, предложена следующая классификация ПСП:

А. В зависимости от структуры ПСП:

1. Преимущественно кистозная.
2. Преимущественно солидная.

Б. В зависимости от времени развития ПСП:

1. Ранняя (до 12 месяцев после ЛТ).

2. Поздняя (через 12 месяцев после ЛТ).

В. В зависимости от клинических проявлений ПСП:

1. Бессимптомная (не сопровождается клиническим ухудшением, либо ухудшении незначительное и полностью регрессирует на фоне приема противоотечной терапии).

2. Симптоматическая (сопровождается появлением или нарастанием очаговой или общемозговой симптоматики).

Г. По течению:

1. Завершенная (на 2-х последовательных МРТ с разницей 3 месяца нет признаков дальнейшего уменьшения остаточной опухоли).

2. Незавершенная (на 2-х последовательных МРТ с разницей 3 месяца продолжается уменьшение объема остаточной опухоли).

### **Динамика объема опухоли во время лучевого лечения**

Из обследованных 35 пациентов, у 17 (48,5%) отмечено уменьшение объема опухоли на 10 и более % в сравнении с МРТ перед курсом ЛТ. Медиана объема опухоли перед курсом ЛТ - 32,76 см<sup>3</sup> (12,01-80,07). Медиана объема опухоли к 20-25 фракции - 20,71 см<sup>3</sup> (5,70-42,72). Медиана уменьшения объема опухоли в % - 42,08 % (13,03-59,90). В результате проведена коррекция плана лучевой терапии с учетом изменившегося объема пролеченной опухоли у всех 17 пациентов. Это привело к уменьшению объема нормальных тканей, получающих дозу 10 Гр и более: медиана уменьшения здоровых тканей, получающих 10 Гр составила 19,23% (16,53-22,45).

К моменту завершения катamnестического наблюдения (25.2.2019), медиана наблюдения за этой группой больных - 17 месяцев. Не отмечено ни одного события (рецидив, метастаз, псевдопрогрессия, постлучевые осложнения) или нарастания неврологической симптоматики у данных пациентов в ходе катamnестического наблюдения.

### Результаты стереотаксического облучения в зависимости от локализации опухоли

Медиана наблюдения для различных локализаций была от 41 до 61 месяца. Показатель 5БСВ от 68 до 83,5%. Контроль роста опухоли достигнут у большинства пациентов (94,5-100%). ПСП возникла в 12,9 – 21,4% случаев, в связи с чем у 21,4-75% проведены повторные операции. В результате проведенного лечения улучшение состояние по шкале Карновского отмечено в 18-32,5% случаев (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты стереотаксического облучения пациентов с ПА различной локализации

Факторы	Локализация				
	Ствол головного мозга	Мозжечок	Зрительные пути	Подкорковые узлы	Большие полушария
Количество пациентов, (%)	133 (32,4)	44 (10,7)	152 (37,1)	56 (13,7)	25 (6,1)
5 БСВ, %	74	71	83,5	68	77
Контроль роста опухоли, %	99,2	97,5	94,5	100	100
ПСП, %	21,4	17,5	12,9	19,6	18,2
Операции по причине ПСП, %	21,4	28,5	52,6	45,5	75
Улучшение после ЛТ, %	27,5	32,5	19,7	18	18,3

У пациентов с опухолями ствола головного мозга, можно отметить уменьшение выраженности практически всех симптомов поражения ствола после ЛТ.

У пациентов с опухолями мозжечка отмечен частичный регресс имеющихся симптомов поражения мозжечка после ЛТ. Частота мозжечковой



симптоматики снизилась с 40% до 27,5% ( $p=0,024$ , тест МакНемара).

Также частичный регресс симптомов (головных болей, пирамидной симптоматики, чувствительных и зрительных нарушений) отмечен у пациентов с опухолями подкорковых узлов и больших полушарий.

У пациентов с опухолями зрительных путей и III желудочка с высокими зрительными функциями, последние чаще были стабильны или отмечалось их улучшение. У пациентов с практической слепотой и светоощущением чаще происходило дальнейшее ухудшение зрения до слепоты, вероятнее всего, по причине наличия атрофии зрительных нервов.

Наиболее частым отдаленным осложнением лучевого лечения у 33,4% пациентов с ПА хиазмы стало нарастание эндокринных нарушений (дефицит гормонов роста, гонадотропного и тиреотропного).

### **Прогностические факторы развития ответа опухоли на ЛТ**

У большинства пациентов произошел частичный или полный регресс остаточной опухоли. Полный ответ опухоли на проведенную лучевую терапию отмечен у 34 (8,7%) пациентов из 391 доступных катамнезу, частичный ответ – у 249 (63,7%), стабилизация болезни - у 93 (23,8%), прогрессия – у 8 (2%), незавершенная ПСП - у 7 (1,8%) пациентов.

У пациентов с оперированной ПСП результаты оценивались исходя из динамики остаточного объема опухоли после операции. Можно отметить, что у абсолютного большинства пациентов с ПА (96,2%) достигнут контроль за ростом опухоли в виде частичного ответа или стабилизации роста (Рисунок 10).

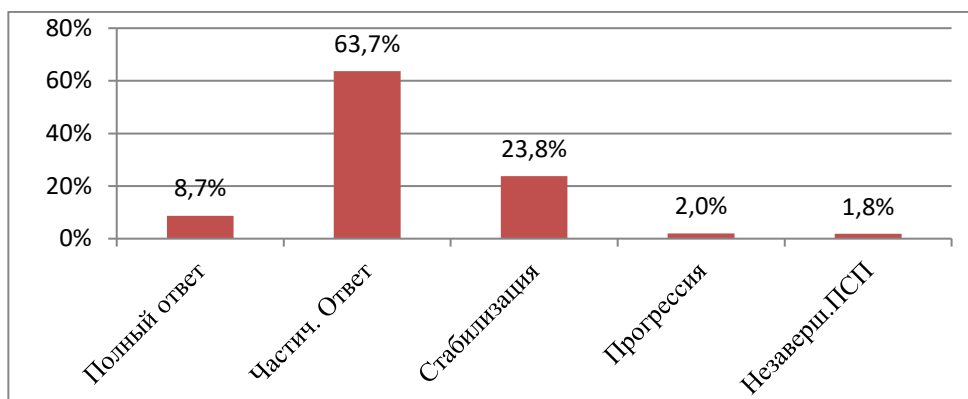


Рисунок 10 - Ответ опухоли на лучевую терапию, в %

Выявлены наиболее значимые прогностические факторы ответа опухоли на проводимую лучевую терапию: детский возраст ( $p=0,001$ ), отсутствие роста опухоли до ЛТ ( $p=0,003$ ), вид ЛТ гипо-/СРХ ( $p=0,009$ ), объем опухоли СТВ менее 50 см<sup>3</sup> ( $p=0,028$ ).

### Алгоритм планирования лучевого лечения пациентов с ПА.

На основании проведенного исследования разработан алгоритм планирования стереотаксического облучения (Таблица 10).

Таблица 10 – Алгоритм стереотаксического облучения

	Стандартное фракционирование	Гипофракционирование	Радиохирургия
Визуализация	МРТ – T1-WI (срезы 1 мм) МРТ – T2-WI/Flair (срезы 1 мм)		
GTV	Область измененного сигнала в режиме T2/Flair + ложе удалённой опухоли	Область измененного сигнала в режиме T2/Flair	
CTV	GTV + 5-10 мм	GTV + 0-2 мм	равен GTV
PTV	В зависимости от характеристик используемой установки		
Максимальный объём мишени	Не ограничен	До 15 см <sup>3</sup>	До 3 см <sup>3</sup>
Количество фракций	30	5	1
Предписанная доза	54 Гр	27,5 Gy	16 – 18 Gy
Доза на ствол мозга	$V_{54Гр} < 1 \text{ см}^3$	Max dose < 25 Gy	$V_{12Гр} < 1 \text{ см}^3$
Доза на зрительные нервы, такты, хиазму	$V_{54Гр} < 5\%$	Max dose < 25 Gy	Max dose < 8 Gy

## ВЫВОДЫ

1. Стереотаксическое облучение показало свою высокую эффективность у пациентов с нерадикально удаленными пилоидными астроцитомами и с рецидивом заболевания. Частота развития рецидивов составила 2% от общего числа пациентов с учетом метастазов. Показатели 5-летней общей и 5-летней безрецидивной выживаемости после стереотаксического облучения пациентов с пилоидными астроцитомами в различных режимах фракционирования составили 99% и 97,5% соответственно. В большинстве случаев, рецидивы и метастазы возникали у пациентов детского возраста (до 18 лет), с локализацией в области зрительных путей, при наличии признаков продолженного роста опухоли перед облучением.

2. Большинство событий, возникающих после лучевой терапии, являются псевдопрогрессией (временным, обратимым увеличением объема опухоли), а не истинным рецидивом опухоли. Наиболее значимыми прогностическими факторами развития псевдопрогрессии: наличие кисты в опухоли, возраст старше 11 лет и субтенториальная локализация пилоидной астроцитомы.

3. При наличии факторов риска развития псевдопрогрессии, целесообразно проведение интраоперационных мер, предупреждающих нарушение ликвороциркуляции при временном увеличении объема опухоли за счет развития псевдопрогрессии (стентирование водопровода и желудочков мозга, установка системы Оммайа).

4. При развитии псевдопрогрессии опухоли, сопровождающейся нарастанием клинических симптомов (симптоматическая псевдопрогрессия), показано уменьшение объема опухоли. При этом, радикальное удаление нецелесообразно, так как в большинстве случаев остаточные фрагменты опухоли подвергаются регрессу. При бессимптомном течении псевдопрогрессии, проведение противоопухолевого лечения не требуется.

5. Использованные режимы лучевого лечения (классическое фракционирование с РОД 1,8 Гр, СОД 54 Гр, гипофракционирование с РОД 5-5,5 Гр, СОД 27,5-30 Гр, радиохирургия с СОД 16-18 Гр) показали свою высокую эффективность и безопасность. Острые лучевые реакции (временное нарастание очаговой или общемозговой симптоматики) отмечены в 10% случаев; частота развития кровоизлияния в опухоль 0,5% (2 пациента), лучевого некроза – 0,25% (1 пациент).

6. У части пациентов с пилоидными астроцитомами во время курса лучевой терапии в стандартном режиме фракционирования, происходит уменьшение объема опухоли. Повторное планирование с учетом сократившегося объема опухоли, ведет к снижению лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и, как следствие, может способствовать снижению риска развития осложнений.

7. Наиболее значимыми предиктивными факторами развития ответа опухоли (сокращение ее объема) на лучевое лечение являются: детский возраст, медленная прогрессия опухоли перед курсом лучевой терапии, объем опухоли до 50 см<sup>3</sup>. Сокращение объема опухоли чаще происходило при использовании режима гипофракционирования.

8. Стереотаксическое облучение является эффективным методом противоопухолевого лечения пациентов с пилоидными астроцитомами вне зависимости от локализации и исходного объема опухоли. При расположении опухоли в функционально-значимых зонах, стереотаксическое облучение позволяет воздержаться от опасного осложнениями радикального удаления опухоли.

9. У пациентов с рецидивами пилоидных астроцитом зрительных путей частота наличия амавроза перед лучевой терапией достоверно выше, чем у первичных пациентов. Это подтверждает необходимость проведения лучевого лечения в более ранние сроки, не дожидаясь рецидива заболевания. Частота развития эндокринных осложнений после лучевого лечения пациентов с

опухолями хиазмы и III желудочка сопоставима с частотой эндокринных осложнений после удаления опухоли. Наиболее значимыми факторами прогноза развития эндокринных нарушений после облучения являются объем опухоли и характер ее роста.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Согласно разработанной модели рисков развития псевдопрогрессии, пациентам с кистозными пилоидными астроцитомами, в возрасте старше 11 лет и с инфратенториальной локализацией опухоли, рекомендуется на этапе первой операции до лучевой терапии создать условия, препятствующие блоку ликворопроводящих путей при развитии состояния псевдопрогрессии (установка системы Оммайа в опухолевую кисту, шунтирующая операция, стентирование). Это позволит у многих пациентов с высоким риском развития псевдопрогрессии, исключить повторное оперативное вмешательство при ее возникновении.

2. У пациентов с симптоматической псевдопрогрессией хирургическое лечение должно быть направлено на восстановление ликвородинамики и уменьшение «масс-эффекта». Проведение радикальной операции, сопровождающейся высоким риском развития осложнений нецелесообразно, т.к. в большинстве случаев, остаточные фрагменты опухоли регрессируют или остаются стабильными и не требуют проведения дополнительного противоопухолевого лечения.

3. При расположении опухоли в функционально-значимых зонах, попытки радикальной операции с высоким риском нарастания симптоматики, являются нецелесообразными, т.к. последующая лучевая терапия позволяет добиться высоких показателей контроля роста опухоли с сохранением функционального статуса и качества жизни большинства пациентов.

Показаниями к лучевому лечению пациентов с пилоидными астроцитомами ствола ГМ, мозжечка и подкорковых узлов являются:

- наличие остаточной опухоли после операции у пациентов старше 3-х лет.
- рецидив или продолженный рост опухоли на фоне динамического наблюдения первичных пациентов и пациентов после хирургического лечения.
- клиническое ухудшение в виде нарастания очаговой неврологической симптоматики на фоне динамического наблюдения при отсутствии явных признаков продолженного роста опухоли по данным МРТ.

Показания к лучевому лечению пациентов с опухолями зрительных путей:

- наличие глиомы зрительного нерва с признаками отрицательной динамики зрительных функций;
- наличие остаточного фрагмента опухоли любых отделов зрительных путей с четкими границами (объем опухоли < 5 см<sup>3</sup>) у пациентов старше 3 лет (без НФ1);
- наличие остаточного фрагмента опухоли после операции любых отделов зрительных путей у пациентов старше 8 лет;
- рецидив или продолженный рост опухоли на фоне динамического наблюдения первичных пациентов и пациентов после хирургического лечения и ПХТ, в том числе на фоне НФ1;
- нарастание зрительных нарушений на фоне динамического наблюдения, даже при отсутствии явных признаков продолженного роста опухоли любых отделов зрительного пути по данным МРТ при отсутствии абсолютных показаний к хирургическому лечению;

При наличии кист в опухоли, при лучевом лечении в режиме стандартного фракционирования, выполнить МРТ головы с контрастным усилением на 20-25 фракции и, при необходимости, провести коррекцию плана лучевого лечения.

В практической работе рекомендуется следовать разработанному в настоящем исследовании алгоритму стереотаксического лечения (Таблица 10).

### Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Стереотаксическая радиотерпия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной локализации / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Л.В. Шишкина, Г.Е. Горлачев, С.К. Горельшев, И.Н. Пронин, Е.А. Хухлаева, Н.К. Серова, А.Г. Коршунов, А.Г. Меликян, М.В. Рыжова, Ш.У. Кадыров, В.С. Сорокин, Н.А. Мазеркина, С.А. Маряшев, С.Р. Ильялов, В.В. Костюченко // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2012. — №1. — С.64-78.

2. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия с применением установки Новалис в лечении нейрохирургических больных / В.Н. Корниенко, А.Н. Коновалов, А.Ю. Лубнин, А.В. Козлов, И.Н. Пронин, А.В. Голанов, С.Б. Яковлев, Н.В. Арутюнов, А.В. Андронов, С.А. Маряшев, Т.М. Котельникова, **Ю.Ю. Трунин**, К.В. Никитин, С.В. Золотова, М.В. Галкин, Г.Е. Горлачев, О.И. Соболева, Н.А. Фильченкова // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2010. — №1. — С.4-12.

3. Использование роботизированной радиохирургической системы Кибернож для лечения нейрохирургических больных / А.Н. Коновалов, А.В. Голанов, Г.Е. Горлачев, В.Н. Корниенко, **Ю.Ю. Трунин**, Т.М. Котельникова, С.В. Золотова, Е.Р. Ветлова, М.В. Галкин, Н.А. Антипина, С.А. Маряшев, И.Н. Пронин, Н.В. Арутюнов, А.Ю. Лубнин, С.Б. Яковлев // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2012. — №1. — С.3-12.

4. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной локализации / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Л.В. Шишкина, Г.Е. Горлачев, С.К. Горельшев, И.Н. Пронин, Е.А. Хухлаева, Н.К. Серова, А.Г. Коршунов, А.Х. Бекяшев, М.В. Рыжова, М.В. Галкин, Ш.У. Кадыров, В.С. Сорокин, Н.А. Мазеркина, С.А. Маряшев, Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко, А.С. Панкова // Опухоли головы и шеи. — 2012. — №3. — С.17-27.

5. Гипофракционированное облучение и радиохирургия на аппарате

CyberKnife в лечении нейрохирургической патологии / А.В. Голанов, Г.Е. Горлачев, Н.А. Антипина, Е.Р. Ветлова, М.В. Галкин, С.В. Золотова, **Ю.Ю. Трунин** // Медицинская физика. — 2013. — Т.58, №2. — С.31-42.

**6.** Увеличение объема пилоидной астроцитомы среднего мозга: рецидив или псевдопрогрессия? Клиническое наблюдение / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, В.В. Костюченко, М.В. Галкин, Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов // Опухоли головы и шеи. — 2016. — Т.6, №1. — С. 68-75.

**7.** Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы Российского общества клинической онкологии RUSSCO / Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, А.Х. Бекашев, А.Н. Коновалов, Д.Р. Насхлеташвили, А.А. Потапов, М.В. Рыжова, А.В. Смолин, **Ю.Ю. Трунин** // Версия 2016. — С.64-74.

**8.** Опухоли центральной нервной системы / А.В. Голанов, С.М. Банов, Е.Р. Ветлова, С.В. Золотова, М.В. Галкин, К.В. Никитин, **Ю.Ю. Трунин**, И.К. Осинцов // Терапевтическая радиология: национальное руководство, ГЭОТАР-Медиа, Москва. — 2018. — С.141-186.

**9.** Анестезия при лечении патологии ЦНС / А.С. Куликов, В.С. Сорокин, **Ю.Ю. Трунин**, А.Ю. Лубнин // Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате Кибернож под редакцией А.В. Голанова и Н.А. Антипиной, Москва. — 2017. — С. 559-574.

**10.** КиберНож в лечении глиом головного мозга / К.В. Никитин, **Ю.Ю. Трунин** // Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате Кибернож под редакцией А.В. Голанова и Н.А. Антипиной, Москва. — 2017. — С.181-226.

**11.** Лучевое лечение пациентов детского возраста / **Трунин Ю.Ю.** // Стереотаксическое облучение патологии ЦНС на аппарате Кибернож под редакцией А.В. Голанова и Н.А. Антипиной, Москва. — 2017. — С. 537-559.

**12.** Псевдопрогрессия доброкачественной глиомы на примере пилоидной астроцитомы среднего мозга. Клиническое наблюдение / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, В.В. Костюченко, М.В. Галкин, Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов //



Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. — Т7, № 1. — С.94-97.

**13.** К проблеме доказательности медицинского диагноза: интеллектуальный анализ эмпирических данных о пациентах в выборках ограниченного размера / М.И. Забежайло, **Ю.Ю. Трунин** // Научно-техническая информация. Серия 2: Информационные процессы и системы, издательство ВИНТИ. — 2019. №12. — С.12-18.

**14.** Способ диагностики рецидивных состояний пилоидных астроцитом головного мозга после проведения лучевой терапии и лечение при выявлении рецидивов или иных состояний / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, Л.В. Шишкина, М.В. Рыжова, И.Н. Пронин, Д.В. Фомичев, Е.Н. Трунина, М.Г. Шнейдерман // Патент на изобретение № 2681299 от 5.03.2019.

**15.** Псевдопрогрессия интракраниальных пилоидных астроцитом и других глиом низкой степени злокачественности. Обзор литературы, метаанализ и клиническое наблюдение / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2020. — №6. — С.106-112.

**16.** Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии / Э.Ф. Валиахметова, О.И. Быданов, С.К. Горельшев, Н.К. Серова, Л.А. Лазарева, Л.В. Шишкина, Н.А. Мазеркина, **Ю.Ю. Трунин**, С.В. Чулкова, Н.В. Грищенко, А.В. Егорова, Л.И. Папуша, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2019. — Т18, № 1. — С.62-72.

**17.** Глиомы зрительного пути на фоне нейрофиброматоза I типа у детей / Э.Ф. Валиахметова, Н.А. Мазеркина, О.А. Медведева, **Ю.Ю. Трунин**, Е.М. Тарасова, Л.А. Лазарева Л.А., Л.В. Шишкина, Н.К. Серова, С.К. Горельшев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2019. — Т18, № 4. — С.29-38.

**18.** К проблеме надежности медицинского диагноза, формируемого на

основе эмпирических данных / М. И. Забежайло, **Ю. Ю. Трунин** // Искусственный интеллект и принятие решений. – 2020. – №4. – С.3-13.

**19.** Радиохирургическое лечение пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами. /**Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин, Р.И. Загиров, Л.В. Шишкина, М.В. Рыжова, Н.К. Серова, Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева, Ш.У. Кадыров, Е.Н. Игошина, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко // Нейрохирургия. — 2021. — Т23, №1. — С.38-46.

**20.** Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами. / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин, Р.И. Загиров, М.В. Рыжова, Ш.У. Кадыров, Е.Н. Игошина // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2021 — №2. — С.34-46.

**21.** Глиомы зрительного пути у детей: диэнцефальная кахексия / Э.Ф. Валиахметова, Н.А. Мазеркина, Л.И. Папуша, О.И. Быданов, Е.М. Тарасова, О.А. Медведева, Н.К. Серова, Л.А. Лазарева, Л.В. Шишкина, **Ю.Ю. Трунин**, Г.А. Новичкова, С.К. Горельшев, А.И. Карачунский // Сибирский онкологический журнал. — 2021. — Т20, №1. — С.34-45.

**22.** Stereotactic radiation therapy and radiosurgery for brain pilocytic astrocytomas / **Y. Trunin**, A. Golanov, A. Konovalov, L. Shishkina, G. Gorkachev, I. Pronin // Journal of Radiosurgery and SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy). — 2013. – Vol.2, Supp.1. — P.34.

**23.** Pilocytic Astrocytoma Enlargement Following Irradiation: Relapse or Pseudoprogression? / **Y.Y. Trunin**, A.V. Golanov, V.V. Kostjuchenko, M.V. Galkin, A.N. Konovalov // Cureus. — 2017. – Vol.10, № 2.

**24.** Treatment of Pediatric Glioblastoma with Combination Olaparib and Temozolomide Demonstrates 2-Year Durable Response / A. Valiakhmetova, S. Gorelyshev, A. Konovalov, **Y. Trunin**, A. Savateev, K. David E., E. Severson, A. Hemmerich, C. Edgerly, D. Duncan, N. Britt, H. Richard, J. Elvin, V. Miller, R. Jeffrey, L. Gay, J. Mccorkle, A. Rankin, E. Rachel L, Y. Chudnovsky, R. Shakti H. //

The Oncologist. — 2019. — Vol.24, №10. — P.1-5.

**25.** Visual outcome for optic pathway glioma in children (with or without treatment) / N. Serova, A. Valiakhmetova, L. Lazareva, S. Gorelyshev, **Y. Trunin**, E. Butenko // Neuro-Ophthalmology. European Neuro-Ophthalmological Society (EUNOS). — 2019. — № 43. — С. 112.

**26.** On the Problem of Medical Diagnostic Evidence: Intelligent Analysis of Empirical Data on Patients in Samples of Limited Size / M.I. Zabezhailo, **Yu.Yu. Trunin** // Automatic Documentation and Mathematical Linguistics. — 2019. — Vol.53, № 6. — P.322-328.

**27.** Pilocytic Astrocytomas / **Y.Y. Trunin**, A.V. Golanov, A.N. Konovalov, N.A. Antipina, K.V. Nikitin // CyberKnife NeuroRadiosurgery, Springer International Publishing AG (Cham, Switzerland). — 2020. — P.329-336.

**28.** CyberKnife for the management of Cushing's disease: our institutional experience and review of literature / A. Abdali, P. Kalinin, **Y. Trunin**, L. Astaf'eva, A. Shkarubo, G. Chmutin, V. Chavda, A. Golanov, B. Abdali, I. Chernov, A. Vats, B. Chaurasia. // British Journal of Neurosurgery. — 2021. — May 6. — P.1-6.

**29.** Лучевая терапия и радиохирургия в лечении краниофарингиом / А.Н. Саватеев, **Ю.Ю. Трунин**, Н.А. Мазеркина // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2017. - №3. - С.94-106.

**30.** Транзиторное увеличение объема кист краниофарингиом после стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии / Н.А. Мазеркина, А.Н. Саватеев, С.К. Горельшев, А.Н. Коновалов, **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, О.А. Медведева, П.Л. Калинин, М.А. Кутин, Л.И. Астафьева, Т.С. Краснова, В.И. Озерова, Н.К. Серова, Е.И. Бутенко, Ю.В. Струнина // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2017. - № 6. - С.39-46.

**31.** Результаты стереотаксического облучения пациентов с артериовенозными мальформациями головного мозга / С.А. Маряшев, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Г.Е. Горлачев, С.Б. Яковлев, А.В. Далечина, Н.А. Антипина, А.С. Кузнецова, Н.В. Фильченкова, Ш.Ш. Элиава, Е.Ю. Бухарин, Е.В.

Виноградов, **Ю.Ю. Трунин** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2015. – №1. - С.14-32.

**32.** Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов / А.В. Голанов, С.М. Банов, С.Р. Ильялов, **Ю.Ю. Трунин**, С.А. Маряшев, Е.Р. Ветлова, И.К. Осин, В.В. Костюченко, А.В. Далечина, А.А. Дургарян // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2016. - №2. - С.35-47.

**33.** Результаты комплексного лечения больных с первичной герминомой ЦНС (нейроофтальмологические аспекты) / Н.К. Серова, Н.Н. Григорьева, А.Г. Хавбошина, Е.И. Бутенко, Г.Л. Кобяков, А.А. Поддубский, **Ю.Ю. Трунин** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. - 2021. - № 1. - С.78-86.

**34.** Стереотаксическая лучевая терапия (СРТ) и радиохирургия (СРХ) в лечении объемных образований головного мозга у детей / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, С.К. Горельшев, И.Н. Пронин, В.И. Озерова, А.Ю. Лубнин, В.С. Сорокин, Г.Е. Горлачев, С.Р. Ильялов, М.В. Зотова // Материалы V Съезда нейрохирургов России. Уфа. 2009.

**35.** Стереотаксическая лучевая терапия и радиохирургия объемных образований головного мозга у детей / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, С.К. Горельшев, А.Г. Меликян, И.Н. Пронин, А.Ю. Лубнин, В.С. Сорокин, Г.Е. Горлачев, С.Р. Ильялов, В.В. Костюченко // Материалы III Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. Казань. 2011.

**36.** Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия у больных с пилоидными астроцитомами головного мозга / **Ю.Ю. Трунин**, А.Н. Коновалов, А.В. Голанов, С.К. Горельшев, Л.В. Шишкина, А.Г. Коршунов, И.Н. Пронин, Е.А. Хухлаева, Н.К. Серова, Н.А. Мазеркина, Ш.У. Кадыров, П.А. Кудрявцева, М.В. Рыжова, Г.Е. Горлачев, Н.А. Антипина, Н.А. Фильченкова, В.В. Костюченко // VI съезд нейрохирургов России. г. Новосибирск. 2012.

**37.** Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубинной

локализации / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, С.К. Горельшев, И.Н. Пронин // XI Научно-практическая конференция ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. г. Санкт-Петербург. 2012.

**38.** Лучевая терапия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами / А.Н. Коновалов, А.В. Голанов, **Ю.Ю. Трунин**, Л.В. Шишкина, Г. Е. Горлачев, В.В. Костюченко, Н.А. Антипина, Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева, Ш.У. Кадыров. // Материалы II Нейрохирургического форума, г. Екатеринбург. 2013.

**39.** Нейровизуализация в оценке результатов стереотаксического облучения глиальных опухолей / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, С.А. Маряшев, С.Р. Ильялов, Г.Е. Горлачев, К.В. Никитин, В.В. Костюченко, Н.А. Антипина // Материалы Конгресса Российской Ассоциации Радиологов. Москва. 2013.

**40.** Опухоли ствола мозга (актуальные проблемы) / Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов, А.В. Гаврюшин, И.Н. Пронин, Л.В. Шишкина, **Ю.Ю. Трунин** // Материалы IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии, Санкт-Петербург, 2015.

**41.** Результаты лечения детей с глиомами низкой степени злокачественности с применением стереотаксических методов лучевой терапии и радиохирургии / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Л.В. Шишкина, И.Н. Пронин, С.К. Горельшев, С.А. Маряшев, Г.Е. Горлачев, Н.К. Серова, Е.А. Хухлаева, Н.А. Мазеркина, Н.А. Фильченкова, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко, М.В. Рыжова, Ю.В. Струнина. // Материалы VII Всероссийского съезда нейрохирургов, Казань, 2015.

**42.** Современные методы лучевого лечения в детской нейрохирургической практике. 10-летний опыт НИИ нейрохирургии / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, С.К. Горельшев, Л.В. Шишкина, И.Н. Пронин, А.Ю. Лубнин, В.С. Сорокин, Н.К. Серова, Е.А. Хухлаева, Н.А. Мазеркина, Г.Е. Горлачев, Н.А. Фильченкова, Н.А. Антипина, С.А. Маряшев, В.В. Костюченко, М.В. Рыжова // Материалы IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. Санкт-

Петербург. 2015.

**43.** Опухоли ствола мозга (актуальные проблемы) / Е.А. Хухлаева, А.Н. Коновалов, А.В. Гаврюшин, И.Н. Пронин, Л.В. Шишкина, **Ю.Ю. Трунин** // Материалы IV Всероссийской конференции по детской нейрохирургии. Санкт-Петербург. 2015.

**44.** Стереотаксическое облучение в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Л.В. Шишкина, И.Н. Пронин, С.К. Горельшев, С.А. Маряшев, Г.Е. Горлачев, Н.К. Серова, Е.А. Хухлаева, Н.А. Мазеркина, Н.А. Фильченкова, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко, М.В. Рыжова. // Материалы II Всероссийского съезда по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием. г. Санкт-Петербург. 2016.

**45.** Локальные лучевые повреждения головного мозга после стереотаксического облучения / К.В. Никитин, А.В. Голанов, И.Н. Пронин, **Ю.Ю. Трунин**, С.В. Золотова, М.В. Галкин, Е.Р. Ветлова, О.И. Соболева, А.Ю. Чаморсов, Г.Е. Горлачев, Н.А. Антипина, Н.А. Фильченкова, А.С. Кузнецова // Материалы II Всероссийского съезда по радиохирургии и стереотаксической радиотерапии с международным участием. г. Санкт-Петербург. 2016.

**46.** Стереотаксическое облучение пациентов детского возраста с опухолями ЦНС / **Ю.Ю. Трунин**, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко, С.К. Горельшев, Н.К. Серова, И.Н. Пронин, В.С. Сорокин // XVIII Научно-практическая конференция ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ. г. Санкт-Петербург. 2019.

**47.** Stereotactic Irradiation for Brainstem Pilocytic Astrocytomas (PA). Ten-Year Experience of a Single Institution / A.V. Golanov, **Y.Y. Trunin**, A.N. Konovalov, L.V. Shishkina, I.N. Pronin, I.K. Osinov, G.E. Gorlachev, V.V. Kostjuchenko, E.A. Khuhlaeva, N.K. Serova, M.V. Ryzhova, S.K. Gorelyshev, S.U. Kadyrov, V.S. Sorokin // 18th International Leksell Gamma Knife Society Meeting. Amsterdam. 2015.

**48.** Clinical heterogeneity of diffuse brain stem tumors in children and adults / E.A. Khukhlaeva, E.F. Valiakhmetova, A.V. Gavrushin, A.N. Konovalov, **Y.Y. Trunin**, I.N. Pronin, S.K. Gorelishev // 6th Biennial Conference SNO Pediatric Neuro-Oncology Basic and Translational Research Conference, New-York. USA. 2017.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПВ - выживаемость без превдопрогрессии  
БРВ - безрецидивная выживаемость  
БСВ - безсобытийная выживаемость  
ГМ – головной мозг  
Гр – Грей  
ЛТ - лучевая терапия  
МАРК - митоген-активированная протеинкиназа  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
НФ - нейрофиброматоз  
ОВ (OS) - общая выживаемость  
ПА - пилоидная астроцитомы  
ПСП - псевдопрогрессия  
ПХТ - полихимиотерапия  
РОД - разовая очаговая доза  
СОД - суммарная очаговая доза  
СРТ - стереотаксическая лучевая терапия  
СРХ - стереотаксическая радиохирургия  
ХТ – химиотерапия  
WHO – World Health Organization