

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-29-38

Глиомы зрительного пути на фоне нейрофиброматоза I типа у детей

Э.Ф. Валиахметова¹, Н.А. Мазеркина¹, О.А. Медведева¹, Ю.Ю. Трунин¹,
Е.М. Тарасова², Л.А. Лазарева¹, Л.В. Шишкина¹, Н.К. Серова¹, С.К. Горельшев^{1,3}

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

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

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Нейрофиброматоз типа I (НФИ) – один из наиболее распространенных синдромов предрасположенности к опухолям головного мозга. У детей с НФИ наиболее часто возникают глиомы низкой степени злокачественности, которые могут локализоваться в различных областях головного мозга, однако большинство из них возникает в структурах зрительного пути: зрительных нервах, хиазме, трактах и зрительной лучистости, то есть являются глиомами зрительного пути (ГЗП). В данное ретроспективное исследование вошли дети с впервые выставленным диагнозом «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути» в возрасте от 0 до 18 лет с НФИ, проходившие обследование и/или лечение в НИИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в период с 1 января 2003 по 31 декабря 2015 года. Всего из 264 пациентов у 42 (16%) были клинические проявления НФИ. Соотношение мальчиков и девочек – 1:1. Медиана возраста – 4,25 года (от 4,5 мес. до 17 лет). В момент манифестации заболевания зрительные нарушения были самым частым клиническим проявлением опухоли. Хирургическое удаление выполнено у 18 пациентов; на основании клиничко-рентгенологических данных диагноз «глиома зрительного пути» выставлен у 24, в том числе 9 пациентов находились на динамическом наблюдении; химиотерапия проведена у 11, лучевая терапия – у 3 пациентов; у одного пациента зарегистрирован спонтанный регресс опухоли. Продолженный рост опухоли наблюдался у 14 пациентов. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с НФИ составила $98 \pm 2\%$; бессобытийная 5-летняя выживаемость – $68 \pm 7\%$. Данное исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НИИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Ключевые слова: глиомы зрительного пути, дети, нейрофиброматоз I типа

Валиахметова Э.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 29–38.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-29-38

Optic pathway gliomas associated with neurofibromatosis type I in children

E.F. Valiakhmetova¹, N.A. Mazerkina¹, O.A. Medvedeva¹, Y.Y. Trunin¹, E.M. Tarasova²,
L.A. Lasareva¹, L.V. Shiskina¹, N.K. Serova¹, S.K. Gorelyshev^{1,3}

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

² Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Neurofibromatosis type I (NFI) is one of the most common brain tumor predisposition syndromes. Children with NFI are prone to develop a low grade gliomas, which can be localized in various areas of the brain, however, most of them occur in the structures of the optic pathway: optic nerves, chiasm, tracts and optic radiations – that is, are optic pathway gliomas (OPG). This retrospective study included children with newly diagnosed low grade glioma of the optic pathway at the age from 0 to 18 years with NFI, who underwent medical examination and / or treatment at the Burdenko Neurosurgery Institute from January 1, 2003 till December 31, 2015. A total from 264 patients 42 (16%) had clinical manifestations of NFI. The ratio of boys and girls was 1:1. The median age was 4.25 years (range 4.5 months – 17 years). Visual disturbances were the most frequent clinical manifestation of the tumor. Surgical resection was performed in 18 patients. The remaining 24 patients OPG were diagnosed based on clinical and radiological findings: 9 patients were in observation group, 11 patients chemotherapy was carried out, three were given radiation therapy, and spontaneous regression of the tumor was recorded in 1 patient. Progression of the disease was observed in 14 patients in our cohort. The overall survival rate in patients with NFI was $98 \pm 2\%$ at 5 years. Event free survival rate was $68 \pm 7\%$ at 5 years. The study was approved by the Independent Ethics Committee of N.N. Burdenko National Medical Research Center of neurosurgery Ministry of healthcare of Russian Federation.

Key words: optic pathway gliomas, children, neurofibromatosis type I

Valiakhmetova E.F., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 29–38.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-29-38

© 2019 НИИЦ ДГОИ

Поступила 02.09.2019

Принята к печати 07.10.2019

Контактная информация:

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

© 2019 by NMRC PHOI

Received 02.09.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

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

Глиома зрительного пути (ГЗП) – наиболее частая опухоль головного мозга, возникающая у пациентов с нейрофиброматозом I типа (НФИ). Наличие этой опухоли у пациента с НФИ впервые упоминается V. Michel в 1873 году [1]. С тех пор немало работ было посвящено различиям в патогенезе, клиническом течении, прогнозе, ответе на лечение ГЗП, ассоциированных с НФИ, по сравнению со спорадическими [2, 3], но точные причины этих различий неизвестны.

Нейрофиброматоз I типа – аутосомно-доминантное заболевание, возникающее с частотой 1:3500 новорожденных год, одинаково часто у мужчин и женщин [4]. Половина пациентов с НФИ имеют наследственный характер заболевания, у остальной части детей НФИ не связан сотягощенным наследственным анамнезом и предположительно является результатом *de novo* мутаций в гене-супрессоре опухолей *NF1*. У пациентов с НФИ встречаются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли периферической и центральной нервных систем, в том числе опухоли из шванновских клеток (например, нейрофибромы) и опухоли из клеток глии (например, астроцитомы).

Нейрофиброматоз I типа связан с повышенным риском развития опухолей головного мозга, большинство из них – глиомы низкой степени злокачественности, гистологически – пилоидные астроцитомы (ПА), которые при НФИ могут локализоваться в любой области головного мозга, но чаще их обнаруживают в структурах зрительного пути и стволе головного мозга. Развитие ГЗП характерно для данного заболевания: у 15–20% детей с НФИ имеются ГЗП, но только у половины из них есть симптомы заболевания, включая зрительные нарушения и преждевременное половое развитие (ППР), которые могут потребовать лечения [5]. И наоборот, встречаемость НФИ среди пациентов с ГЗП колеблется в пределах от 20 до 40% [6–10], хотя в некоторых работах описана более частая встречаемость (58%) ГЗП при НФИ [11].

Несмотря на то что НФИ – самое распространенное наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека, в России не существует отдельного регистра пациентов с НФИ, однако пациенты с ГЗП, в том числе на фоне НФИ, исторически сконцентрированы в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. В данной статье представлен наш опыт наблюдения и результаты лечения этой категории больных. Мы дополнили существующую топографическую классификацию ГЗП, учитывая особенности распространения этих опухолей у детей с НФИ.

Цель исследования: анализ когорты пациентов с ГЗП в контексте НФИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное ретроспективное исследование вошли дети в возрасте от 0 до 18 лет с впервые выставленным, гистологически либо клинко-рентгенологически подтвержденным диагнозом «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути с нейрофиброматозом I типа», проходившие обследование и/или лечение в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в период с 1 января 2003 по 31 декабря 2015 года при наличии информированного согласия пациента и/или родителей/опекунов на проведение данного исследования.

Магнитно-резонансные характеристики, соответствующие диагнозу ГЗП: диффузное распространение опухоли вдоль зрительного пути с поражением зрительного нерва(ов), зрительного перекреста и/или зрительного тракта(ов) гипоинтенсивного либо изоинтенсивного изображения на T1-взвешенных снимках; гиперинтенсивного изображения на T2-взвешенных снимках по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Дополнительный критерий – повышенное накопление контрастного вещества опухолью. Пациентов с изолированным поражением зрительных нервов без признаков распространения на зрительный перекрест, а также с опухолями, растущими из зрительного бугра, в исследование не включали из-за отличий в клиническом поведении, тактике лечения и исходах. Были пересмотрены и оценены распределение пациентов по полу и возрасту, клинический статус на момент постановки диагноза, данные нейровизуализационных исследований, данные о проведенном лечении и его последовательности, результаты лечения.

Для постановки диагноза «нейрофиброматоз I типа» мы пользовались диагностическими критериями, рекомендованными Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу, принятыми в 1988 году. В соответствии с данными критериями диагноз НФИ может быть установлен при наличии у пациента минимум двух признаков [12] из перечисленных ниже:

- пять и более пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей допубертатного возраста и не менее шести пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном возрасте;
- не менее двух нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма;
- веснушчатость в подмышечных и/или паховых складках (симптом Кроува);

- не менее двух узелков Лиша (гамартомы радужки), выявляемых при исследовании с помощью щелевой лампы;
- глиома зрительного пути;
- дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него;
- наличие НФИ у родственников первой степени родства.

Внесение информации в базу данных было завершено 31 декабря 2016 года.

Локализация опухоли. В 2000 году профессор С.К. Горелышев разработал топографическую классификацию ГЗП, основываясь на исходном месте роста опухоли в одном из отделов зрительного пути [13]. В данной работе с учетом специфических особенностей ГЗП у пациентов с НФИ классификация была дополнена: добавлены диффузный передний, диффузный задний и диффузный тотальный типы.

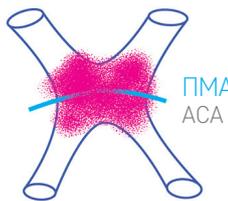
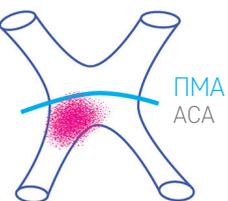
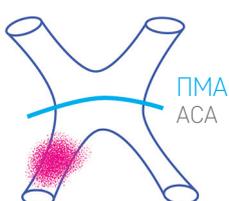
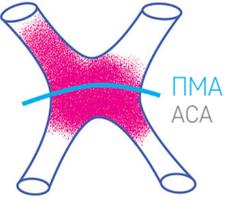
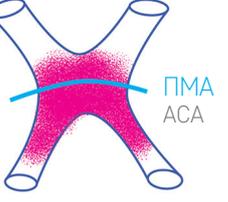
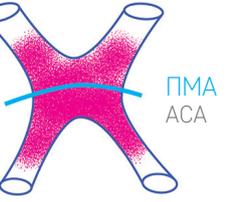
Локализацию опухоли определяли по данным МРТ до и после контрастного усиления (КУ) на момент постановки диагноза согласно доработанной топографической классификации ГЗП проф. С.К. Горелышева (таблица 1).

Антехиазмальные глиомы: место исходного роста – в области интракраниальной части зрительного нерва и переднего угла хиазмы. На МРТ опухоли этого типа имеют преимущественное распространение кпереди от хиазмы, особенно наглядно это видно на сагиттальном изображении. В режиме T1 опухоль имеет гипоинтенсивный характер, а в режиме T2 – гиперинтенсивный.

Интрахиазмальные глиомы: место исходного роста – средняя часть хиазмы; опухоли этого типа, разрушая хиазму, проникают в полость III желудочка. В процессе своего экзофитного роста опухоль, встречая на своем пути передние мозговые (ПМА) и переднюю соединительную артерии (ПСА), образует

Таблица 1
Топографическая классификация глиом зрительного пути С.К. Горелышева
(ПМА – передние мозговые артерии)

Table 1
Gorelyshev classification of the optic pathway gliomas (ACA – anterior cerebral arteries)

			
<p>I тип – антехиазмальные глиомы: место исходного роста – в области переднего угла хиазмы; распространяются кпереди от хиазмы Type I – Antechiasmal gliomas. The place of initial growth is in the region of the anterior angle of the chiasm. It spreads to anterior to chiasm</p>	<p>II тип – интрахиазмальные глиомы: место исходного роста – средняя часть хиазмы. Передний узел располагается кпереди от ПМА-ПСА, задний – проникает в III желудочек Type II – intrachiasmal gliomas. The place of initial growth is in the middle part of the chiasm. The anterior part of the tumor is located in anterior to the ACA, the posterior part penetrates in the III ventricle</p>	<p>III тип – ретрохиазмальные глиомы: место исходного роста – задняя часть хиазмы; опухоль располагается в полости III желудочка, хиазма инфильтрирована Type III – retrochiasmal gliomas. The place of initial growth is in the back of the chiasm. The tumor is located in the cavity of the third ventricle, the chiasm is infiltrated</p>	<p>IV тип – глиомы зрительного тракта: место исходного роста – в области тракта; опухоль прорастает в полость III желудочка и/или в область зрительного бугра Type IV – gliomas of the optic tract. The place of initial growth is in the area of the tract. The tumor grows in the cavity of the third ventricle and / or in the region of the thalamus.</p>
			
<p>V тип – глиомы дна III желудочка: место исходного роста – гипоталамическая часть дна; опухоль заполняет полость желудочка, хиазма без признаков инфильтрации Type V – gliomas of the third ventricle. The place of initial growth is in the hypotalamus. A tumor fills the cavity of the III ventricle, chiasm without signs of infiltration</p>	<p>VI тип – диффузный передний тип: опухоли распространяются по зрительным нервам и инфильтрируют хиазму; ведущие симптомы в клинической картине заболевания – снижение остроты зрения и экзофтальм VI – diffuse anterior type. Tumors spread along the optic nerves and infiltrate chiasm. The main symptoms in the clinical presentation are deterioration of visual acuity and exophthalmos</p>	<p>VII тип – диффузный задний тип: опухоли инфильтрируют хиазму, распространяются по зрительным трактам до подушки зрительного бугра наружного коленчатого тела и передних бугров четверохолмия VII – diffuse posterior type. Tumors infiltrating chiasm, spread along the optic tracts, to the pulvina, corpus geniculatum externum and brachium of the anterior colliculus</p>	<p>VIII тип – диффузный тотальный тип: опухоли распространяются от заднего полюса глазного яблока до ножки мозга и подушки зрительного бугра VIII – diffuse total type. Tumors spread from the posterior pole of the eyeball to the pedicle and pulvina</p>

два узла. По данным МРТ, опухоли обычно дают гомогенно низкий сигнал в режиме T1 и гомогенно повышенный – в режиме T2; в режиме T1 с КУ, как правило, гомогенно накапливают контрастное вещество (КВ).

Ретрохиазмальные глиомы: место исходного роста – задняя часть хиазмы; опухоль полностью располагается в полости III желудочка, инфильтрирует его стенки и даже крышу. В процессе роста опухоль довольно быстро тампонирует одно или оба отверстия Монро, вызывая чаще симметричную окклюзионную гидроцефалию. В режиме T1 опухоль имеет гипоинтенсивный характер, в режиме T2 – гиперинтенсивный, накапливает КВ. Еще чаще, чем в предыдущих группах, встречается гидроцефалия: на МРТ наблюдается расширение боковых желудочков, чаще симметричное, перивентрикулярный отек.

Глиомы области III желудочка: место исходного роста – в дне III желудочка; зрительные функции поражаются вторично за счет сдавления зрительных путей. Эти опухоли растут первично в полости III желудочка, заполняют его просвет; первым симптомом обычно бывают признаки внутричерепной гипертензии. На МРТ характерны симметричная локализация в пределах III желудочка и наличие расширенных боковых желудочков.

Глиомы тракта: исходное место роста – в области зрительного тракта; опухоль может прорасти в боковую стенку III желудочка и располагаться в его полости, а также инфильтрировать *ipsi*-латеральную половину хиазмы и образовывать парахиазмальные кисты. Исходная точка роста находится на медиальной поверхности тракта. По данным МРТ, во фронтальной проекции всегда отмечается асимметрия опухоли относительно средней линии и асимметричная гидроцефалия.

Диффузный передний тип: опухоли распространяются по зрительным нервам и инфильтрируют хиазму. Ведущие симптомы в клинической картине заболевания – снижение остроты зрения и экзофтальм.

Диффузный задний тип: опухоли, инфильтрируя хиазму, распространяются по зрительным трактам до подушки зрительного бугра, наружного коленчатого тела и передних бугров четверохолмия.

Диффузный тотальный тип: опухоли распространяются от заднего полюса глазного яблока до ножки мозга и подушки зрительного бугра.

Хирургическое лечение. Показаниями для оперативного удаления опухоли были: разрешение гидроцефалии с декомпрессией зрительного пути, обусловленной солидной или кистозной частями опухоли; верификация диагноза при «атипичной»

для ГЗП картине на МРТ; циторедукция опухоли для последующего адьювантного лечения – полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии (ЛТ).

Оценка радикальности удаления опухоли:

- полное удаление (ПУ): удален весь объем опухоли; на сериях МРТ с КУ нет признаков опухоли;
- субтотальное удаление (СУ): удалено > 70% объема опухоли;
- частичное удаление (ЧУ): удалено < 70% объема опухоли;
- биопсия.

Адьювантное лечение. Химиотерапия включала: 10-недельную индукционную фазу – внутривенное струйное введение винкристина в дозе 1,5 мг/м² (максимум – 2,0 мг), 1 раз в неделю, с 1-й по 10-ю неделю; введение карбоплатина – 550 мг/м², внутривенные инфузии в течение 1 ч в 1; 4; 7 и 10-ю недели. Во время консолидации (13–53-я недели) оба препарата вводили одновременно в указанной выше дозировке каждые 4 недели. Детям младше 6 мес. и массой тела менее 10 кг расчет всех химиопрепаратов проводили в расчете не на площадь поверхности тела, а на массу: карбоплатин – 18,3 мг/кг/день; винкрестин – 0,05 мг/кг/день. Редукцию доз цитостатических препаратов рекомендовали в случаях гематологической или органной токсичности. Степень гематологической токсичности определяли согласно критериям Всемирной организации здравоохранения по шкале токсичности *Common Toxicity Criteria* (CTC) [17]. Применяли также монотерапию препаратом темозоломид в дозе 150–200 мг/м² в 1–5-й дни цикла, продолжительность – 12 мес.

Локальную ЛТ проводили с соответствии с клиническим объемом мишени (*clinical target volume* – CTV), который составлял +1,0 см от основного объема опухоли (*gross tumor volume* – GTV), определявшегося по МРТ в режимах T2 и T1 с КУ; планируемый объем мишени (*planning target volume* – PTV), составлял +0,5 см к CTV. Разовая очаговая доза – 1,8 Гр; суммарная очаговая доза – 54 Гр.

Оценка ответа. Оценку ответа опухоли на химиотерапию методом МРТ проводили через определенные промежутки времени (подробно это описано в нашей работе [14]). Анализ результатов лечения в данном исследовании основан на оценке МРТ на 24-й неделе химиотерапии и всех имеющихся МРТ до и после ЛТ.

Критерии нейровизуализационной оценки ответа опухоли на сериях МРТ с КУ при химиотерапии и ЛТ:

- полный ответ (ПО): нет признаков опухоли на сериях МРТ с КУ;

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

Статистический анализ. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ *R-statistics*, версия 3.4.2, в соответствии с рекомендациями. Анализ общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) проводили с использованием метода Каплана–Майера: ОВ рассчитывали от даты постановки диагноза до даты смерти пациента, независимо от ее причин; БСВ – от даты постановки диагноза до даты события. Событием после постановки диагноза считали: продолженный рост остаточной опухоли, рецидив после достижения полного ответа, появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов, смерть независимо от ее причин. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в двух группах выполняли с использованием *log-rank* теста. Пороговым уровнем статистической достоверности считали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические характеристики пациентов. В период с 1 января 2003 по 31 декабря 2015 года в НИИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России обследование и лечение по поводу глиом низкой степени злокачественности зрительного пути прошли 296 пациентов; в соответствии с вышеописанными критериями включения в анализ вошли 264 пациента. Клинические проявления НФИ были выявлены у 42 (16%) больных. Соотношение мальчиков и девочек – 1:1. Медиана возраста – 51 мес., или 4,25 года (от 4,5 мес. до 17 лет). На момент постановки диагноза только 3 пациентам было менее 12 мес. Наибольшее количество пациентов (30 человек) были в возрасте от 1 года до 7 лет; 9 пациентов – от 7 до 17 лет. Диагноз ГЗП на основании клинико-рентгенологических данных был выставлен 24 пациентам. Удаление опухоли с оценкой гистологического материала выполнено 18 пациентам: у 17 из них была пилоидная астроцитома и только у одного – пиломиксоидный гистологический вариант опухоли.

Манифестация заболевания. На момент постановки диагноза у большинства пациентов имелись зрительные нарушения – снижение остроты зрения

(90,5%), дефекты поля зрения (47,6%), изменения на глазном дне, включавшие частичную или полную атрофию зрительного нерва, застойные диски зрительного нерва (73,8%) (таблица 2). Нистагм на момент постановки диагноза наблюдался у 5 (12%) детей; косоглазие – у 9 (21%); только экзофтальм без каких-либо других симптомов – у 7 (16,7%). Первично эндокринологические нарушения встречались нечасто: у 1 (2,4%) пациента заболевание манифестировало только преждевременным половым развитием (ППР); у 1 (2,4%) – только ожирением; у 3 (7%) была диэнцефальная кахексия (ДК);

Таблица 2

Клиническая манифестация глиом зрительного пути у пациентов с нейрофиброматозом I типа

Table 2

Clinical manifestation of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type I

Клинические симптомы Clinical symptoms	Количество пациентов Number of patients n	%
Всего Total	42	100
Нейроофтальмологические симптомы Neuroophthalmological symptoms		
Снижение остроты зрения Deterioration of visual acuity	38	90,5
Дефекты полей зрения Visual field defects	20	47,6
Изменения на глазном дне Changes in the ocular fundus	31	73,8
Нистагм Nystagmus	5	12
Экзофтальм Exophthalmos	7	16,7
Косоглазие Strabismus	9	21
Эндокринные симптомы Endocrine symptoms		
Преждевременное половое развитие Premature sexual development	1	2,4
Ожирение Obesity	1	2,4
Диэнцефальная кахексия Diencephalic cachexia	3	7
Неврологические симптомы Neurological symptoms		
Гипертензионная симптоматика Symptoms of hydrocephalus	16	38
Гемипарез Hemiparesis	6	14,3
ГЗП выявлена при проф. осмотре OPG revealed on routine examination	1	2,4

у 16 (38%) пациентов заболевание манифестировало симптомами внутричерепной гипертензии.

У 6 (14,3%) пациентов наблюдались неврологические нарушения в виде гемипареза. У 1 (2,4%) пациента снижение зрения обнаружили в ходе профилактического осмотра; ему рекомендовали пройти рентгенологическое исследование, в результате которого был выявлен опухолевый процесс. У 1 (2,4%) пациента на момент обнаружения ГЗП не было никаких симптомов; МРТ выполнили в связи с наличием НФИ.

Хирургическое лечение. На момент первичной диагностики 24 (57%) из 42 пациентов с НФИ диагноз был выставлен на основании клиничко-рентгенологических данных; остальным 18 (43%) выполнено удаление опухоли (рисунки 1). У 7 пациентов наблюдался антехиазмальный рост опухоли (одному пациенту выполнено ПУ; двум – СУ; четырем – ЧУ). Двум пациентам с интрахиазмальной глиомой выполнили частичное удаление опухоли. Ретрохиазмальная глиома была у 4 детей (одному выполнили СУ; трем – ЧУ). Глиома тракта была у 5 больных – всем выполнили ЧУ опухоли.

Среди пациентов, у которых диагноз был выставлен на основании клиничко-анамнестических

данных, троим после выявления продолженного роста выполнено хирургическое вмешательство (одному – биопсия; двоим – ЧУ); во всех трех случаях диагностирована ПА.

Динамическое наблюдение. Из 24 пациентов с клиничко-рентгенологическим диагнозом 9 находились под динамическим наблюдением (ДН) после выявления ГЗП (рисунки 1): интрахиазмальная глиома была у 2 пациентов; диффузный передний тип – у 2; диффузный задний тип – у 1 и диффузный тотальный тип – у 4 пациентов. У 5 из 24 детей был зафиксирован продолженный рост: у 3 – через 1 год ДН; у 2 – через 3 года. Всем детям с продолженным ростом опухоли была назначена двухкомпонентная ПХТ – сочетание карбоплатина и винкристина.

Из 18 пациентов, которым удалили опухоль, 13 после операции были на ДН. У 4 пациентов зарегистрировали продолженный рост опухоли. Химиотерапию в режиме карбоплатин и винкристин назначили 3 пациентам; один получил лучевую терапию.

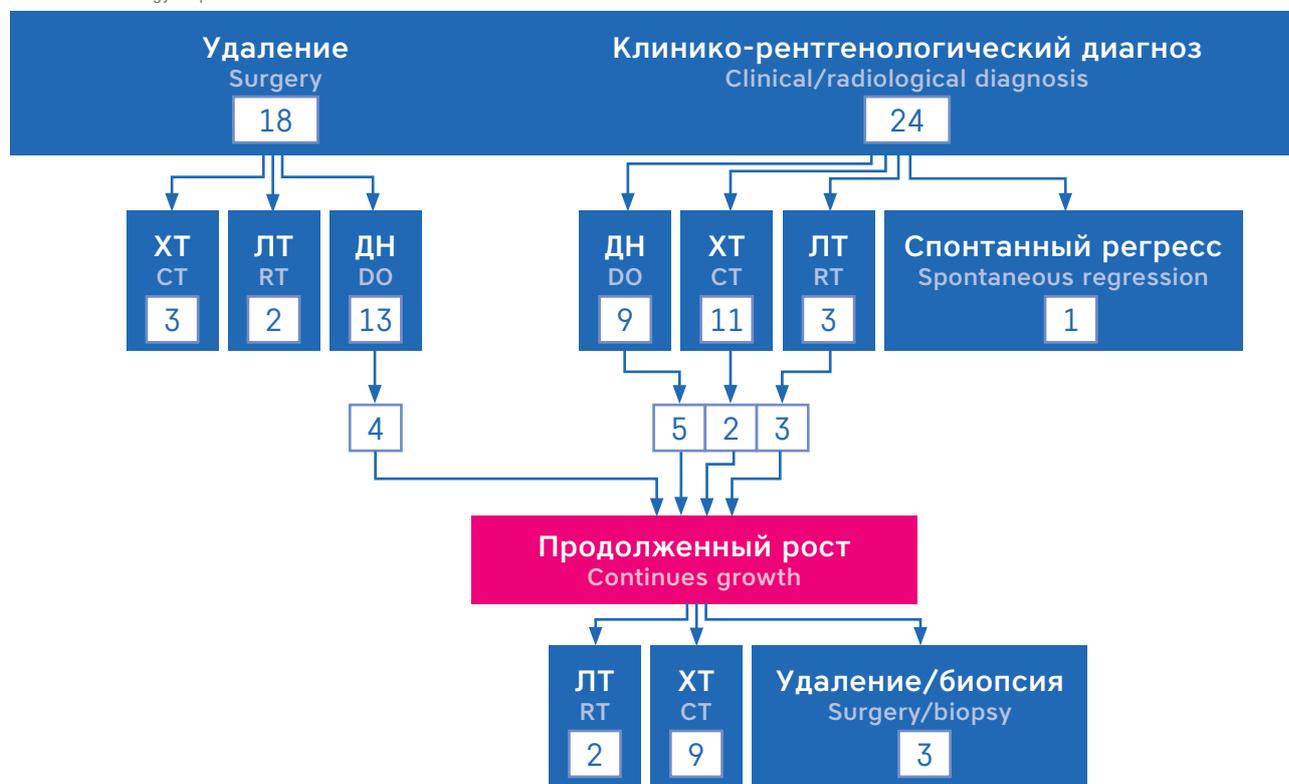
Химиотерапия (сочетание карбоплатина и винкристина) была назначена 11 пациентам в 1-й линии терапии после постановки диагноза на основании клиничко-рентгенологических данных при низкой остроте зрения или сужении/выпадении полей

Рисунок 1

Тактика лечения пациентов с глиомами зрительного пути, ассоциированными с НФИ

Figure 1

Treatment strategy of patients with OPG associated with NFI



Примечание: ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия, ДН – динамическое наблюдении.

Notes: CT – chemotherapy, RT – radiation therapy, DO – dynamic observation.

зрения на втором глазу, если уже имелась слепота на одном глазу; при наличии нистагма (у маленьких детей это признак низкого зрения). У одного пациента был зарегистрирован ПО; у 4 – БЧО; у 4 – МЧО; у 2 пациентов – СЗ. Интрахиазмальная глиома была у 2 пациентов; диффузный тотальный тип – у 4; диффузный задний тип – у 4; глиома тракта – у одного. У 2 пациентов отмечен продолженный рост через 4 и 6 лет после завершения лечения: одному из них была назначена локальная ЛТ; второй получил ХТ 2-й линии препаратом темозоломид. После операции 3 больным сразу назначили ХТ – сочетание карбоплатина и винкристина; на момент завершения исследования ни у кого из них продолженный рост не отмечен: у двоих зафиксирована СЗ; у одного – МЧО.

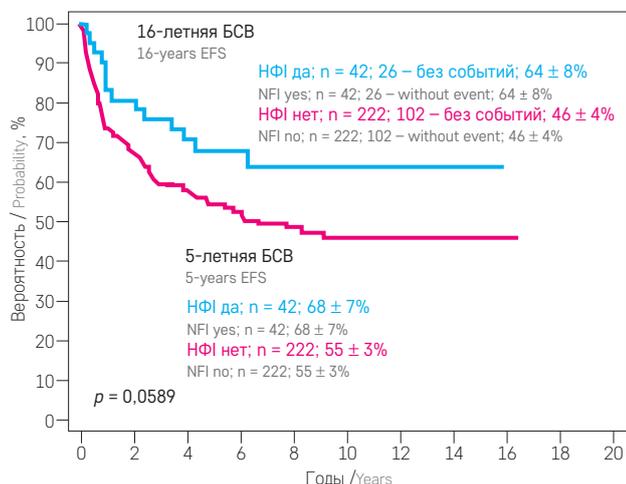
Лучевая терапия. Локальную ЛТ назначили 3 детям старше 3 лет (у одного – антехиазмальная глиома, у одного – глиома III желудочка и у одного – глиома зрительного тракта), которым диагноз ГЗП выставлен по решению консилиума на основании клинко-рентгенологических данных. Проведение оперативного вмешательства было сопряжено у них с риском снижения зрения или развития эндокринных нарушений. У всех трех пациентов был зафиксирован продолженный рост: у двух – через год; у одного – через 2 года от момента завершения ЛТ. После выявления продолженного роста 2 пациентам выполнили удаление опухоли; одному ребенку провели радиохимию на аппарате Кибер-нож. После операции 2 больным назначили ЛТ; на момент завершения исследования продолженного роста у них не зарегистрировано: у одного пациента зарегистрирован БЧО; у одного – МЧО.

Рисунок 2

Бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов с глиомами зрительного пути в зависимости от наличия нейрофиброматоза I типа

Figure 2

Event free survival (EFS) of patients with OPG depending on the presence of neurofibromatosis type I



Спонтанная регрессия. У одного пациента в нашей когорте с интрахиазмальной опухолью, накапливающей КУ, через 3 года по данным МРТ зарегистрировано полное исчезновение объемного образования.

Общая и бессобытийная выживаемость. 5-летняя ОВ у пациентов с НФИ типа составила $98 \pm 2\%$ (у пациентов без НФИ – $91 \pm 2\%$). Умер один ребенок, которому диагноз был выставлен на основании клинко-анамнестических данных и проведена локальная ЛТ; через 13 мес. после завершения ЛТ выявили продолженный рост опухоли и выполнили ее хирургическое удаление. Верифицирована ПА. Ребенок погиб через 2,5 мес. от острой надпочечниковой недостаточности.

У детей с НФИ 5-летняя и 16-летняя БСВ составили $68 \pm 7\%$ и $64 \pm 8\%$ соответственно (у пациентов без НФИ – $55 \pm 3\%$ и $46 \pm 4\%$; $p = 0,0589$; рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейрофиброматоз I типа – самое распространенное наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека. Глиома зрительного пути – наиболее частая опухоль головного мозга, возникающая у этих пациентов. Основанием для написания этой работы стало, с одной стороны, наличие достаточного количества материала о пациентах с ГЗП в контексте НФИ и доработанная топографическая классификация этого редкого вида опухолей, а с другой стороны – отсутствие анализа данной когорты пациентов в России.

Наше исследование подтвердило существующие эпидемиологические данные о частоте встречаемости НФИ у пациентов с ГЗП – от 15 до 20%; в нашей когорте – 16% [15–17]. Соотношение мальчиков и девочек в нашем исследовании – 1:1; аналогичные данные представлены *G. Blanchard и соавт.*, однако имеются работы, где показано преобладание девочек среди пациентов с НФИ и ГЗП [16, 18]. Глиомы зрительного пути, ассоциированные с НФИ, чаще наблюдаются у детей младше 7 лет (медиана возраста – 4,5 года) [19]; реже возникновение ГЗП, ассоциированных с НФИ, описано в подростковом возрасте и у взрослых [16]. В нашем исследовании эти данные подтверждаются: 33 из 42 пациентов были младше 7 лет (медиана возраста – 4,25 года); у 9 детей ГЗП обнаружили в подростковом возрасте.

У наших пациентов, как и в других исследованиях, зрительные нарушения были самым частым клиническим проявлением ГЗП [17, 20]. Отметим, что на момент постановки диагноза эндокринные нарушения у наших больных не были частой находкой: ППР выявлено у 1 (2,4%) больного; еще у одного – ожирение. Однако другие авторы описывают более

частое развитие эндокринных нарушений. Так, *A. King* и соавт. обнаружили преждевременное половое развитие у 20% детей; *G. Blanchard* и соавт. – у 9% [17, 20]. Наличие дизэнцефальной кахексии у детей с ГЗП и НФИ описывают редко. В работе *J.P. Kilday* и соавт. из 9 детей с ДК у двоих был НФИ [21]. В нашей работе у детей с НФИ дизэнцефальная кахексия также диагностирована лишь у 3 пациентов. В отличие от других исследований, где частота встречаемости гидроцефалии у пациентов с НФИ варьирует от 2 до 12% [2, 22, 23], у наших пациентов гипертензионная симптоматика на момент постановки диагноза зарегистрирована в 38% случаев.

У 18 пациентов были выявлены операбельные опухоли. Оперативное вмешательство в качестве единственной терапевтической опции для достижения локального и системного контроля над заболеванием было достаточным у 9 пациентов. Эти данные схожи с отчетами других групп исследователей [7, 24, 25].

Почти у 2/3 пациентов диагноз и решение о необходимости терапии основывались на клинических данных и результатах нейровизуализации; аналогичные данные представлены в других работах [25, 26]. В нашей группе из 9 детей, которые изначально находились на ДН, в 5 случаях наблюдался продолженный рост опухоли, потребовавший дальнейшего лечения; 4 ребенка оставались на ДН на момент окончания исследования. Другие авторы также подчеркивали, что только у половины пациентов с ГЗП в контексте НФИ были симптомы заболевания и требовалось дальнейшее лечение [5, 25]. Всего ПХТ (сочетание карбоплатина и винкристина) получили 14 человек. Ответ на химиотерапию в когорте пациентов с НФИ сопоставим с результатами других исследований [25, 27–29]. Интересно отметить, что в нашем исследовании из 5 пациентов, получивших ЛТ в первой линии лечения, у троих имел место продолженный рост опухоли. В проспективном исследовании HIT-LGG-1996 из 109 детей с НФИ у 10 была проведена ЛТ; продолженный рост отмечен в 3 случаях [25]. На сегодняшний день многие исследовательские группы не рекомендуют ЛТ у детей с НФИ и с глиомами низкой степени злокачественности из-за риска развития вторичных опухолей в условиях синдрома предрасположенности к опухолям, а также более высокого риска развития болезни мойя-мойя по сравнению с общей популяцией, который усиливается при облучении сосудов Виллизиева круга, прилегающего к зрительному пути [3, 15, 30].

И наконец, у одного нашего пациента была зарегистрирована спонтанная регрессия опухоли интрахиазмальной локализации. Подобные случаи неоднократно описаны у пациентов с ГЗП,

ассоциированных с НФИ. *C.F. Parsa* и соавт. описали 13 случаев как частичной, так и полной регрессии ГЗП [31]; *M. Piccirilli* и соавт. сообщили о 3 случаях полной спонтанной регрессии [32]; *L. Sellmer* и соавт. описали 4 случая частичной регрессии ГЗП у пациентов с НФИ [23]. Регрессия, по-видимому, происходит главным образом в опухолях, связанных со зрительным перекрестом, но иногда может происходить и в других участках зрительного пути [23, 31, 32].

Отметим, что в нашем исследовании согласно классификации проф. С.К. Горелышева при более «локализованных» формах ГЗП, а именно анте-, интра-, ретрохиазмальных глиомах, глиомах тракта и глиомах области III желудочка, чаще выполняли либо хирургическое удаление, либо ЛТ. В случаях диффузного распространения опухоли чаще проводили химиотерапию, либо пациент находился под наблюдением. Таким образом, топография опухоли влияла на выбор тактики терапии.

За рубежом топографическая классификация для ГЗП была разработана в 1958 году *H. Dodge* и основывалась на нейроанатомии [33]. После появления МРТ классификацию *H. Dodge* модифицировали, что позволило точнее описывать локализацию опухоли по зрительному пути [34]. В 2011 году эта классификация была доработана с учетом хирургических и клинических особенностей с целью стандартизации хирургических доступов к опухолям зрительного пути. Эта классификация, в отличие от нашей, учитывает сторону поражения (левую или правую), симметричность или асимметричность поражения хиазмы и зрительного тракта, а также метастатический статус, наличие НФИ, вовлечение гипоталамической области [35].

Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с НФИ составила $98 \pm 2\%$, что сопоставимо с данными проспективного исследования HIT-LGG-1996 [25]. В нашем исследовании для всей когорты детей с ГЗП и НФИ 5-летняя и 16-летняя БСВ составили $68 \pm 7\%$ и $64 \pm 8\%$ соответственно. В проспективном исследовании HIT-LGG-1996 5-летняя БСВ для всей когорты пациентов с НФИ составила 24%; авторы объяснили низкую БСВ преобладанием пациентов с ГЗП. Многофакторный анализ БСВ в данном проспективном исследовании выявил также, что у пациентов, которым выполнили биопсию или хирургическое удаление, были более высокие риски продолженного роста по сравнению с пациентами, у которых диагноз выставлен только на основании клинического обследования и нейровизуализации. В нашей работе из 18 пациентов, которым выполнили хирургическую резекцию, только в 4 случаях зафиксирован продолженный рост, и это, возможно, объясняет более высокие показатели БСВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе впервые в отечественной литературе обобщены клинические данные больных с ГЗП на фоне нейрофиброматоза I типа. Приведена топографическая классификация глиом зрительного пути при НФ1, которая имеет важное практическое значение. Показано, что наличие НФ1 у пациентов с ГЗП – прогностически благоприятный фактор, и ПХТ в лечении высокоэффективна. Нейрофиброматоз I типа – системное заболевание, один из наиболее распространенных синдромов предрасположенности к опухолям головного мозга, что

требует наблюдения и лечения каждого ребенка квалифицированной командой специалистов – нейроонкологов, нейрохирургов, нейроофтальмологов, нейроэндокринологов и нейрорадиологов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Tarasova E.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1332-9123>

Литература

1. Michel V. About hyperplasia of the chiasm and the right optic nerve in the context of elephantiasis. *Arch. Ophthalmology* 1873; 19: 145–64.
2. Singhal S., Birch J.M., Kerr B., Lashford L., Evans D.G.R. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child* 2002; 1 (87): 65–70.
3. Sharif S., Ferner R., Birch J.M., Gillespie J.E., Gattamaneni H.R., Baser M.E., et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: Substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 16 (24): 2570–5.
4. Козлов А.В. Нейрофиброматоз 1 (НФ1). Хирургия опухолей основания черепа. Под ред. А.Н. Коновалова. – М., 2004; ОАО «Можайский полиграфический комбинат»: 166–9.
5. Czyzyk E., Józwiak S., Roszkowski M., Schwartz R.A. Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. *J Child Neurology* 2003; 3 (18): 471–8.
6. Arun D., Gutmann D.H. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurology* 2004; 2 (17): 101–5.
7. Guillamo J.S., Creange A., Kalifa C., Grill J., Rodriguez D., Doz F., et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): A retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003; 1 (126): 152–60.
8. Listernick R., Charrow J., Tomita T., Goldman S. Carboplatin therapy for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type-1. *J Neurooncology* 1999; 2 (45): 185–90.
9. Walker L., Thompson D., Easton D., Ponder B., Ponder M., Frayling I., et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer* 2006; 2 (95): 233–8.
10. Rosser T., Packer R.J. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1 2002. *J Child Neurology* 2002; 8 (17): 630–7.
11. Nicolin G., Parkin P., Mabbott D., Hargrave D., Bartels U., Tabori U., et al. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 7 (53): 1231–7.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference statement in *Arch Neurology* 1988; 45: 575–8.
13. Валиахметова Э.Ф., Холодов Б.В., Горелышев С.К. Глиомы зрительного пути у детей. Обзор литературы часть I: диагностика и клиническая картина. *Нейрохирургия и неврология детского возраста* 2018; 1 (55): 8–18.
14. Валиахметова Э.Ф., Быданов О.И., Горелышев С.К., Серова Н.К., Лазарева Л.А., Шишкина Л.В. и др. Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 1 (18): 62–72.
15. Listernick R., Ferner R.E., Liu G.T., Gutmann D.H. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurology* 2007; 3 (61): 189–98.
16. Diggs-Andrews K.A., Brown J.A., Gianino S.M., Rubin J.B., Wozniak D.F., Gutmann D.H. Sex is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann. Neurology* 2014; 2 (75): 309–16.
17. Blanchard G., Lafforgue M-P., Lionfranc L., Kemlin I., Rodriguez D., Castelnau P., et al. Original article Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurology* 2016; 20: 275–81.
18. Listernick R., Louis D.N., Packer R.J., Gutmann D.H. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *Am J Ophthalmology* 1997; 2 (124): 274.
19. Listernick R., Darling C., Greenwald M., Strauss L., Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 1995; 5 (127): 718–22.
20. King A., Listernick R., Charrow J., Piersall L., Gutmann D.H. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet A* 2003; 2 (122A): 95–9.
21. Kilday J.P., Bartels U., Huang A., Bar-

- ron M., Shago M., Mistry M., et al. Favorable survival and metabolic outcome for children with diencephalic syndrome using a radiation-sparing approach. *J Neurooncol* 2014; 1 (116): 195–204.
22. Fisher M.J., Loguidice M., Gutmann D.H., Listernick R., Ferner R.E., Ullrich N.J., et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *J Neurooncol* 2012; 6 (14): 790–7.
 23. Sellmer L., Farschtschi S., Marangoni M., Heran M.K.S., Birch P., Wenzel R., et al. Serial MRIs provide novel insight into natural history of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13 (62): 1–9.
 24. Allen J.C. Initial Management of Children with Hypothalamic and Thalamic Tumors and the Modifying Role of Neurofibromatosis-1. *Pediatr Neurosurgery* 2000; 32: 154–62.
 25. Hernaiz Driever P., Von Hornstein S., Pietsch T., Kortmann R., Warmuth-Metz M., Emser A., et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *J. Neurooncology* 2010; 2 (100): 99–207.
 26. Leonard J.R., Perry A., Rubin J.B., King A.A., Chicoine M.R., Gutmann D.H. The role of surgical biopsy in the diagnosis of glioma in individuals with neurofibromatosis-1. *Neurology* 2006; 8 (67): 1509–12.
 27. Janss A., Grundy R., Cnaan A., Savino P.J., Packer R.J., Zackai E.H., et al. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up. *Cancer* 1995; 4 (75): 1051–9.
 28. Laithier V., Grill J., Deley L., Ruchoux M.-M., Couanet D., Pichon F., et al. Progression-Free Survival in Children With Optic Pathway Tumors : Dependence on Age and the Quality of the Response to Chemotherapy – Results of the First French Prospective Study for the French Society of Pediatric Oncology. *Oncology* 2003; 21 (24): 4572–8.
 29. Packer R.J., Ater J., Allen J., Phillips P., Geyer R., Nicholson H.S., et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery* 1997; 5 (86): 747–54.
 30. Ullrich N.J., Robertson R., Kinnamon D.D., Scott R.M., Kieran M.W., Turner C.D., et al. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology* 2007; 12 (68): 932–8.
 31. Parsa C.F., Hoyt C.S., Lesser R.L., Weinstein J.M., Strother C.M., Muci-Mendoza R., et al. Spontaneous Regression of Optic Gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmology* 2001; 4 (119): 516–29.
 32. Piccirilli M., Lenzi J., Delfinis C., Trasimeni G., Salvati M., Raco A. Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type I and critical review of the literature. *Child's Nerv System* 2006; 22: 1332–7.
 33. Dodge H., Lowe J., Craigh W., Dockerty M., Kearns T., Holman C.B., et al. Glioma of the optic nerves. *Arch Neurol Psych* 1958; 79: 607–21.
 34. Taylor T., Jaspan T., Milano G., Gregson R., Parker T., Ritzmann T., et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: Experience of a modified functional classification system. *Br J Radiology* 2008; 81: 761–6.
 35. Walker D.A., Liu J., Kieran M., Jabado N., Picton S., Packer R.J., et al. A multidisciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neurooncology* 2013; 4 (15): 462–8.