



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-006.484.03 : 616.714.35 : 616-053

DOI: 10.53498/24094498_2023_3_3

Г.И. Оленбай, И.З. Маммадинова, С.М. Нурадилов, Г.С. Ибатова, А.С. Исканов, С.М. Абдыкаримова, Д.А. Сурдин, С.Б. Сейтбеков, А.Б. Исаева

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПИЛОЦИТАРНОЙ АСТРОЦИТОМЫ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ У ДЕТЕЙ

Введение. Астроцитома является наиболее часто диагностируемым типом глиом у детей. Детские астроцитомы могут возникать в разных областях головного мозга, однако наиболее частой локализацией для пилоцитарных астроцитом (ПА) является мозжечок. Целью нашего исследования была оценка результатов хирургического лечения детей с пилоцитарными астроцитомами, пролеченных в нашем центре.

Материалы и методы. В исследование вошли результаты лечения 71 пациента с верифицированным диагнозом «Пилоцитарная астроцитома», получивших хирургическое лечение на базе АО «Национальный центр нейрохирургии» с 2015 по 2020 годы.

Результаты. Средний возраст детей составил $8,39 \pm 4,08$ года. У 64 пациентов первым представленным симптомом был гипертензионно-гидроцефальный синдром, из них 46 (71,87%) пациентам была проведена вентрикуло-перитонеальное шунтирование. По нейровизуализационным данным и интраоперационной картине, 45,07% всех опухолей располагались в гемисфере мозжечка, а 35,21% в черве мозжечка, у 15,49% пациентов отмечалось расположение ПА в мосто-мозжечковом углу, а у 3-х в стволе головного мозга. Всем 71 пациенту проведено оперативное лечение в объеме резекции опухоли. Тотальная резекция опухоли была достигнута в 73,23%-случаях. Летальность в течение пяти лет после установки диагноза составила – 9,85%. В группе пациентов, которым была проведена субтотальная резекция и парциальная резекция смертность составила 31,57%. Тогда как у детей, у которых была достигнута тотальная резекция опухоли, в течение 5 лет смертность составила в 1,92% случаях.

Заключение. Тотальная резекция ПА задней черепной ямки ассоциируется с наименьшим количеством рецидивов и меньшей смертностью, в виду чего ее можно назвать «золотым стандартом» в лечении ПА. В тоже время частичная резекция ПА является предиктором прогрессирования/рецидива опухоли. Тесное прилегание критических структур в задней черепной ямке, затрудняет и порой делает невозможным проведение тотальной резекции, из-за высоких рисков развития тяжелых осложнений. В виду этого принцип «максимально безопасной резекции», не теряет своей актуальности. В случаях частичной резекции рекомендуется проведение адьювантной терапии, что способствует более благоприятному исходу у данных пациентов.

Ключевые слова: пилоцитарные астроцитомы, опухоли задней черепной ямки, исходы лечения.

Введение

Первичные опухоли головного мозга, в том числе астроцитомы, представляют собой разнообразную группу заболеваний, которые в совокупности составляют наиболее распространенные солидные опухоли детского возраста. Астроцитома является наиболее часто диагностируемым типом глиом у детей, и по классификации опухолей

центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения они считаются глиомами I степени. Детские астроцитомы и другие опухоли глиального происхождения могут возникать в разных областях головного мозга, однако наиболее частой локализацией для пилоцитарных астроцитом (ПА) является зрительный нерв, перекрест зрительных нервов/гипоталамус, таламус



и базальные ганглии, полушария головного мозга, мозжечок, ствол головного мозга и спинной мозг. В 42%-60% случаях, ПА возникают в мозжечке [1, 2]. Дети с опухолями низкой степени злокачественности имеют относительно благоприятный прогноз, однако на прогноз влияют многие факторы, включая степень резекции опухоли, гистологическую и молекулярную классификацию опухоли, наличие диссеминации [1, 3, 4]. Тотальная резекция опухоли, полушарная локализация, небольшие размеры и наличие кистозного компонента являются благоприятными прогностическими факторами. Однако, гетерогенный спектр обнаруженных опухолей ставит под сомнение пригодность подхода «одно лечение подходит всем», используемого в настоящее время при лечении глиом низкой степени злокачественности у детей [4, 5]. Таким образом, в настоящее время требуется более надежная стратификация риска для определения типа и интенсивности терапии. До недавних пор, для определения прогноза заболевания использовались степень резекции, гистологический вариант опухоли и возраст ребенка, однако молекулярные основы глиом низкой степени злокачественности стали мощным инструментом для дополнения стратификации этих опухолей [6].

Эпидемиология

Глиомы низкой степени злокачественности являются наиболее распространенными опухолями ЦНС в детском возрасте [7]. ПА является самой частой гистологической группой у детей с частотой 0,8 на 100 000 человек [4, 8]. ПА составляет 15% всех опухолей головного мозга у детей и составляет от 27 до 40% всех педиатрических опухолей задней черепной ямки [7, 9]. Большинство случаев ПА обнаруживают в области мозжечка как у детей, так и у взрослых, данная локализация составляет 37% случаев у детей. ПА имеют пик заболеваемости в возрасте 5–13 лет и одинаково часто встречаются у мальчиков и девочек. Приблизительно половина ПА являются изолированно срединными опухолями, но также наблюдается латеральное или полушарное расположение. Анапластические астроцитомы и глиобластомы более высокой степени редко встречаются в педиатрической популяции, а если и обнаруживаются, то, как правило, возникают во втором десятилетии жизни [7, 10].

Этиология

ПА получил свое название от микроскопического вида клеток с длинными тонкими биполяр-

ными отростками, напоминающими волоски [11]. При окрашивании гематоксилином и эозином часто встречаются волокна Розенталя, представляющие собой удлиненные эозинофильные пучки, многоядерные гигантские клетки с периферическим ядром [12].

Считается, что большинство ПА представляют собой спорадические мутации, а не наследственные, но сообщалось об ассоциации ПА с нейрофиброматозом 1 типа, синдромом Тюрко, синдромом PHACE(S) и болезнью Олье [2, 9]. Онкогенез ПА изучен недостаточно. Генетические изменения, наблюдаемые при глиомах высокой степени злокачественности, такие как мутация TP53, метилирование MGMT, амплификация EGFR и потеря PTEN в ПА не встречаются [7]. Наиболее распространенной генетической аномалией, обнаруживаемой в 70-80% случаев ПА, являются изменения гена KIAA1549-BRAF. Изменения BRAF чаще встречаются у детей с ПА, чем у взрослых, в основном возникают в задне-черепной локализации. Иммуногистохимический анализ показывает положительный результат на глиальный фибриллярный кислый белок, белок S100 и фактор транскрипции олигодендроцитов. Важно отметить, что, как и в случае с другими глиомами низкой степени злокачественности у детей, ПА не содержат мутаций изоцитратдегидрогеназы (IDH) и опухолевого белка p53. В 3-5% случаях встречаются мутации в гене FGFR1-TACC1, FGFR1 SNV, BRAF p.V600E. Другие мутации гена BRAF Fusions, CRAF Fusions, PTPN11 SNV, KRAS/HRAS SNV встречаются реже (2-5%) [2, 12, 13, 14].

Клиника

Симптомы и признаки глиом низкой степени злокачественности у детей могут развиваться медленно, хотя также может иметь место острое начало (особенно связанное с сопутствующим повышенным внутричерепным давлением) [2]. Головная боль является наиболее частым симптомом и встречается более чем в 90% случаев. Основной причиной головной боли является повышение внутричерепного давления (ВЧД), вызванное обструкцией циркуляции спинномозговой жидкости (СМЖ) на уровне Сильвиева водопровода или 4-го желудочка. Рвота и вялость также являются частыми симптомами, которые ухудшаются по мере увеличения тяжести и продолжительности гидроцефалии. Часто наблюдается отек диска зрительного нерва. Результаты физикального обследования, связанные с повышенным ВЧД, могут вклю-



чать парез отводящего нерва, ограничение взора вверх и увеличение окружности головы, наблюдаемые у детей маленького возраста. В некоторых случаях первым проявлением заболевания может быть сонливость или резкое ухудшение уровня сознания. Локализация опухоли в мозжечке часто проявляются такими симптомами как атаксия, горизонтальный нистагм и дисметрия. Атаксия может быть трудно заметна у детей и может проявляться регрессом ходьбы, а у детей младшего возраста атаксию можно рассматривать как неуклюжесть во время обучения к ходьбе. Иногда ригидность затылочных мышц или кривошея могут быть единственным симптомом опухоли задней черепной ямки, особенно если опухоль распространяется каудально из 4-го желудочка [7, 15-20].

Диагностика

Из-за медленного роста ПА и способности детского мозга к компенсации многие опухоли на момент постановки диагноза имеют очень большие размеры. Компьютерная томография (КТ) демонстрирует наличие образования, а степень гидроцефалии и магнитно-резонансная томография (МРТ) дают дополнительные сведения

о взаимосвязи с окружающими структурами головного мозга. Классический вид ПА представляет собой кистозное образование с эксцентричным солидным компонентом, обычно локализованное в мозжечке (рис. 1 а-б). На МРТ опухоль кажется гипоинтенсивным на T1-последовательностях и гиперинтенсивным на T2-последовательности с усилением контраста в солидном компоненте опухоли (рис. 2 а-с). Стенка кисты может состоять только из глиальной ткани мозжечка, и в этом случае усиление контраста отсутствует или имеется только тонкий гладкий ободок контраста. Однако иногда в стенке кисты имеется опухолевая ткань, и в таких случаях на КТ или МРТ обычно наблюдается неравномерное усиление в стенке кисты. Подавляющее большинство (90%) солидных опухолей расположены по средней линии, и поэтому их труднее рентгенологически отличить от медуллобластомы или эпендимомы (рис. 1с). Однако гипоинтенсивность солидного компонента на КТ и отсутствие ограничения диффузии, пика ионизита на МРТ позволяют отличить ее от других опухолей высокой степени злокачественности (рисунок 3) [5, 20-27].

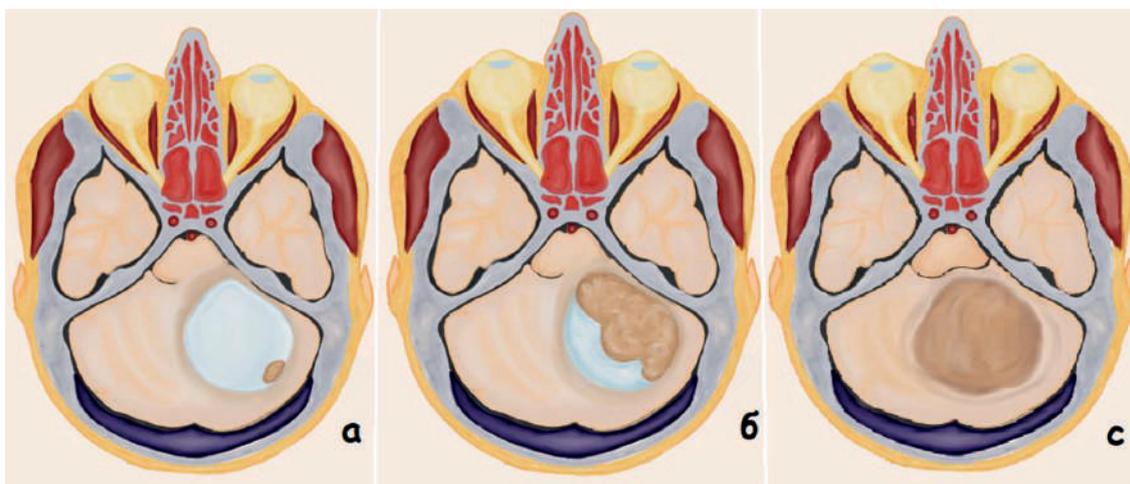


Рисунок 1 – Иллюстрация опухолей задней черепной ямки

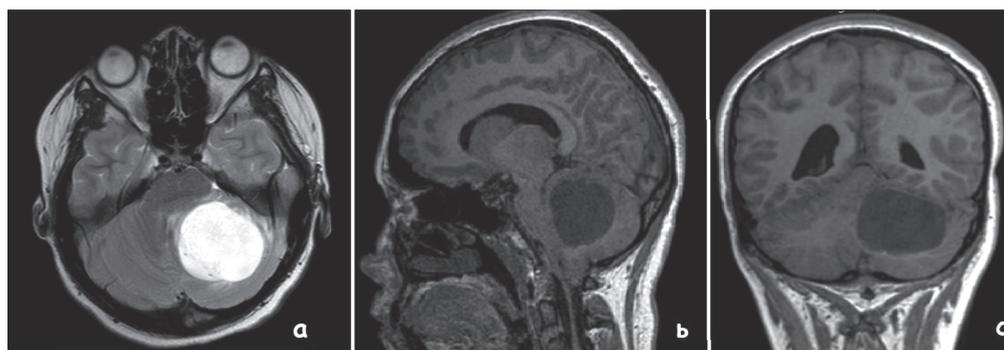


Рисунок 2 – МРТ головного мозга. Пилоцитарная астроцитома

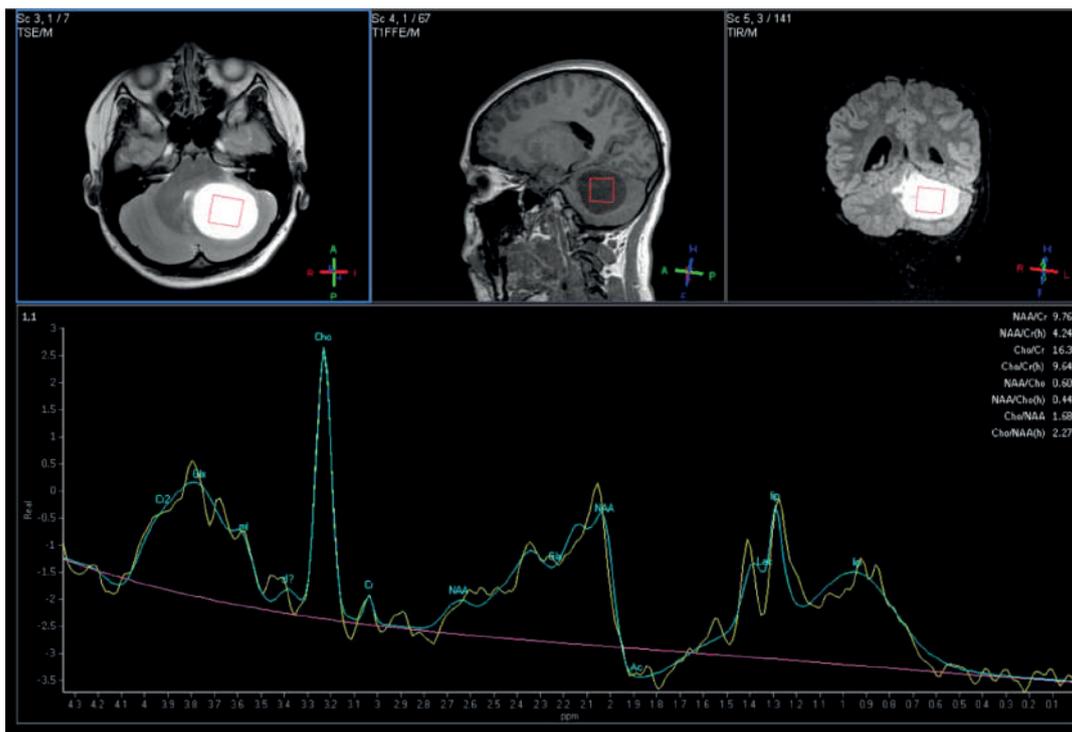


Рисунок 3 – МРТ-спектроскопия

Лечение

Для глиом низкой степени злокачественности хирургическое вмешательство является первым методом лечения. Если опухоль не поддается резекции, за исключением детей с нейрофиброматозом 1 типа и опухолью зрительного пути, следует провести биопсию образования [2, 5]. Вовлечение ствола мозга или черепных нервов может препятствовать полной резекции, в таких случаях рекомендуется лишь резекция узла, а не стенки кисты. Однако в случаях опухоли с толстой стенкой, кисту можно считать частью узла и, таким образом она должна подвергнуться резекции. При тотальной резекции опухоли лучевая терапия не требуется [33]. При рецидиве опухоли обычно рекомендуется хирургическая резекция, а лучевая терапия может быть целесообразной, если опухоль нерезектабельна хирургическим путем или если имеется злокачественная гистология [34]. Хотя есть некоторые опасения, что радиохирургия может способствовать анапластической трансформации, в некоторых исследованиях стереотаксическая радиохирургия давала отличные результаты при резидуальных и рецидивных опухолях. Наличие послеоперационной резидуальной опухоли не является показанием к самостоятельной химиотерапии. Лучевая терапия должна начаться в течение 4 недель после хирургической операции и в течение 3 недель после завершения химиотерапии. Для краниальных локализаций суммарная

очаговая доза облучения 54 Грей должна назначаться фракционированно, в РОД 1,8 Грей, 5 раз в неделю. Все поля должны облучаться ежедневно. Для спинальных локализаций СОД ограничена до 50,4 Грей. Для детей младше 5 лет при облучении спинного мозга СОД не должна превышать 45 Грей, с РОД 1,8 Грей.

Когда речь идет о гидроцефалии, некоторые авторы выступают за первоначальное отведение спинномозговой жидкости перед радикальной операцией с использованием наружного вентрикулярного дренажа, эндоскопической тривентрикулостомии или вентрикулярно-перитонеального шунта. Хотя некоторые авторы считают, что отведение спинномозговой жидкости должно происходить примерно за две недели до резекции, некоторые центры выполняют операции по отведению жидкости одновременно с резекцией опухоли [2, 28-34].

Исходы

Оптимальным прогностическим показателем для пилоцитарных астроцитом является полное удаление опухоли. При такой резекции, выживаемость в течение 10 лет составляет примерно 95%. Согласно концепции, период риска возникновения рецидива опухоли равен возрасту пациента на момент диагностирования плюс девять месяцев. Если в течение этого временного интервала не происходит рецидива, то можно считать, что пилоцитарная астроцитомы излече-



на [2]. В случае неполной резекции существует вероятность рецидива и прогрессирования симптомов. Были выявлены факторы риска рецидива, включая наличие солидной опухоли, экзофитного компонента и инвазии опухоли. Для пациентов, у которых произведена полная резекция опухоли, рекомендуется проводить контрольную визуализацию не более трех лет, так как риск рецидива пилоцитарного астроцитомы у детей минимален [35-42].

Материалы и методы

В рамках данного исследования был выполнен ретроспективный анализ информации о 71 пациенте, в возрасте от 1 месяца до 18 лет (медиана возраста составляла $8,39 \pm 4,07$ лет), которые прошли хирургическое лечение в отделении детской нейрохирургии Национального центра нейрохирургии в период с 1 января 2015 года по 31 декабря 2020 года. В рамках анализа были изучены медицинские истории, протоколы операций, гистологические заключения и нейровизуализационные данные этих пациентов. Из исследования были исключены пациенты с другими гистологическими формами и неполными данными. Были

оценены демографические данные, клинические признаки, результаты патоморфологических исследований и методы оперативного лечения с целью выявления возможной связи с летальностью после хирургического вмешательства. Период наблюдения после операции составил от 2 до 7 лет.

Результаты

В исследуемую группу вошли 71 детей, среди них 39 (54,92%) мальчиков и 32 (45,07%) девочек (табл. 1). Средний возраст детей составил $8,39 \pm 4,08$ года. Возраст пациентов составил от 10 месяцев до 16 лет, большинство пациентов (46,47%) были представлены детьми от 5 до 10 лет. А 29,57% детей были старше 10 лет. У 64 пациентов первым представленным симптомом был гипертензионно-гидроцефальный синдром, из них 46 (71,87%) пациентам была проведена вентрикуло-перитонеальное шунтирование. По нейровизуализационным данным и интраоперационной картине, 45,07% всех опухолей располагались в гемисфере мозжечка, а 35,21% в черве мозжечка. Примечательно то, что у 15,49% пациентов отмечалось расположение ПА в мосто-мозжечковом углу, а у 3-х в стволе головного мозга.

Таблица 1

Исходные характеристики, симптомы пациентов с ПА (всего=71)		
Возраст	Медиана - $8,39 \pm 4,08$ [10мес-16лет]	
1-4 лет	13	18,3%
5-9 лет	33	46,47%
Старше 10 лет	25	35,21%
Пол		
Мужской	39	54,92%
Женский	32	45,07%
Клинические симптомы		
гипертензионно-гидроцефальный	64	90,14%
мозжечковый синдром	54	76,05%
дефицит черепно-мозговых нервов	26	36,61%
зрительные нарушения	23	32,39%
Локализация опухоли		
Гемисфера мозжечка	32	45,07%
Червь мозжечка	25	35,21%
Мосто-мозжечковый угол	11	15,49%
Мост	3	4,22%

Всем 71 пациенту проведено оперативное лечение в объеме резекции опухоли. Тотальная резекция опухоли была достигнута в 73,23% случаях. Летальность в течение пяти лет после установки диагноза составила – 9,85%. В группе пациентов,

которым была проведена субтотальная резекция и парциальная резекция смертность составила 31,57%. Тогда как у детей, у которых была достигнута тотальная резекция опухоли, в течение 5 лет смертность составила в 1,92% случаях (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лечения пациентов с ПА (всего=71)		
В зависимости от объема резекции		
Тотальная резекция	52	73,23%
Субтотальная резекция	17	23,94%
Парциальная резекция	2	2,81%
Послеоперационная лучевая терапия	24	33,8%
Послеоперационная химиотерапия	18	25,35%
Рецидив и продолженный рост опухоли	8	11,26%

Обсуждение

На ПА приходится около 20% всех опухолей головного мозга у детей, что делает ее одной из наиболее частых опухолевых образований у детей. К сожалению, хирургическое лечение и тотальная резекция таких поражений могут быть затруднены, поскольку их наиболее частая локализация связана с задней черепной ямкой. Существует мало исследований, посвященных долгосрочному наблюдению, а также потенциальным хирургическим осложнениям после первичной и особенно повторной хирургии после неполной резекции. Популяционное исследование показало, что 5-летняя выживаемость составляет 94-96% у педиатрических пациентов, 92,3% в возрасте 20-39 лет, 78,6% в возрасте 40-59 лет и 63,7% в возрасте старше 60 лет [43].

Наше исследование дает подробное описательное представление о ПА задней черепной ямки в большой одноцентровой педиатрической популяции с особым интересом к данным об отдаленных послеоперационных результатах, в частности о выживаемости детей после комплексного лечения.

Тотальная резекция, являющаяся основой терапии, связана с более чем 95% 10-летней выживаемостью при ПА у детей. Большинство взрослых имеют благоприятные исходы после тотальной резекции в виде, как улучшения синдрома задней черепной ямки, так и общей выживаемости, хотя долгосрочные результаты, как правило, не столь благоприятны, как при ПА у детей.

Хоть тотальная резекция опухоли и является золотым стандартом при лечении ПА, в виду особенностей локализации не всегда удается ее добиться. Тем не менее, согласно проведенным исследованиям группы Palma L. et al, при небольшом объеме остаточной опухоли, зачастую, не происходит прогрессирование заболевания и даже ее регрессирование на фоне отсутствия адьювантной терапии. Это явление не понятно и, к сожалению, не может быть предвидено. Потому в зависимости от прилегания опухоли к критическим структурам опаснее будет проводить тотальное удаление с высоким риском повреждения данных структур и развития тяжелых осложнений. Таким образом, хирургические операции, когда это возможно, должны быть ограничены «максимально безопасными резекциями», а далее рекомендуют применять подход «наблюдай и жди» и последующей МРТ диагностикой в динамике. Однако данный подход относится только к тем случаям, когда произведена полная резекция или при наличии лишь небольшого количества остаточной опухоли опасной для удаления. К сожалению, будущий рост опухоли сильно варьирует среди пациентов с одним и тем же гистологическим подтипом опухоли, и у одной трети пациентов с частично удаленными астроцитомами мозжечка не наблюдается признаков прогрессирования. К факторам повышенного риска дальнейшего прогрессирования опухоли относились молодой возраст (<1 года на момент начала лечения), диссеминация опухоли и раннее прогрессирование после терапии (<18 месяцев после начала химиотерапии) [44].

В настоящее время проводятся молекулярно-генетические исследования для выявления генетической предрасположенности опухоли к прогрессии.

В ходе исследования *in vitro* было показано, что онкогенная экспрессия BRAFV600E в нервных стволовых клетках приводит к остановке роста и индукции онкоген-индуцированного старения (OIS). В то время как OIS приводит к остановке роста, он также индуцирует экспрессию связанного со старением секреторного фенотипа (SASP), приводящее в действие сложный каскад реакций. Индукция этого контура OIS/SASP способствует остановке роста и, потенциально, отсутствию прогрессирования глиом низкой степени злокачественности (pLGG) или частичной регрессии опухоли. В перспективе, выявление тех или иных генетических мутаций может стать ключевым фактором в прогнозировании исхода лечения pLGG. Тем не менее, в данный момент влияние генетических мутаций не до конца изучено, в виду чего другие факторы, такие как возраст, расположение опухоли и гистопатология, не теряют актуальности и необходимы для комплексного подхода к прогнозированию и лечению pLGG [45]. В большей степени на исходы лечения влияют объем резекции опухоли. Так в исследованиях Cler SJ et al. проводилось изучение влияния мутации BRAF и гистопатологического типа по классификатору

ВОЗ, на прогрессирование опухолей после операции. Выявлено, что изменения BRAF ассоциируются с расположением опухоли в мозжечке/четвертом желудочке. Однако согласно исследованию единственным предиктором прогрессирования и рецидивов опухолей является тотальность резекции [46]. В нашем исследовании, также тотальная резекция ассоциировалась с меньшим уровнем смертности в течении 5 лет.

В случаях, когда тотальной резекции опухоли не удалось добиться, ее прогрессии или рецидиве, рекомендуется проведение адьювантной терапии. Текущие стандартные терапевтические варианты включают системную химиотерапию и, во-вторых, лучевую терапию (ЛТ). Стандартная химиотерапия обычно предполагает использование карбоплатина и винкристина или монотерапии винбластином. ЛТ, при необходимости, следует назначать только детям более старшего возраста, чтобы свести к минимуму нейрокогнитивные последствия. Стандартно проводится облучение с суммарной дозой 54Гр (1,8Гр за фракцию). Адьювантная терапия обычно рекомендуется только при неоперабельных, симптоматических или прогрессирующих опухолях, которые не подлежат повторной резекции. В случаях дальнейшего роста опухолей на фоне комплексного лечения, проводится повторная резекция опухоли, при условии ее операбельности [47, 48].

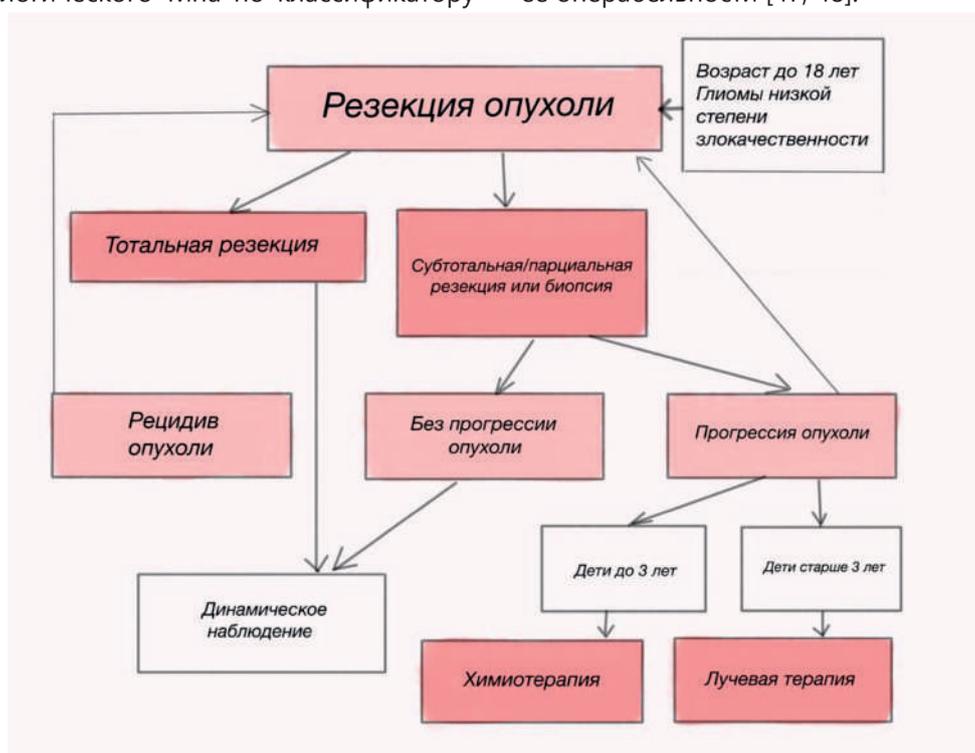


Рисунок 4 – Менеджмент глиом низкой степени злокачественности



Заключение

Тотальная резекция ПА задней черепной ямки ассоциируется с наименьшим количеством рецидивов и меньшей смертностью, в виду чего ее можно назвать «золотым стандартом» в лечении ПА. В то же время частичная резекция ПА является предиктором прогрессирования/рецидива опухоли. Тесное прилегание критических структур в задней черепной ямке, затрудняет и порой

делает невозможным проведение тотальной резекции, из-за высоких рисков развития тяжелых осложнений. В виду этого принцип «максимально безопасной резекции», не теряет своей актуальности. В случаях частичной резекции рекомендуется проведение адьювантной терапии, что способствует более благоприятному исходу у данных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-astrocytoma-treatment-pdq>.
2. Knight J., De Jesus O. Pilocytic Astrocytoma. [Updated 2022 Jul 17]. // In: StatPearls [Internet]. // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. // Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560614>.
3. https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/LGG_Guidelines_July_2020.pdf.
4. Ostrom Q.T., de Blank P.M., Kruchko C., et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011 // *Neuro-oncology*. – 2015. – 16(10). – 1-36.
5. Gnekow A.K., Kandels D., Tilburg C.V., Azizi A.A., Opocher E., Stokland T., et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma // *Klin Padiatr*. – 2019 May. – 231(3). – 107-135.
6. Ryall S., Tabori U., Hawkins C. Pediatric low-grade glioma in the era of molecular diagnostics // *Acta Neuropathol Commun*. – 2020 Mar 12. – 8(1). – 30. doi: 10.1186/s40478-020-00902-z. PMID: 32164789; PMCID: PMC7066826.
7. Bonfield C.M., Steinbok P. Pediatric cerebellar astrocytoma: a review // *Childs Nerv Syst*. – 2015 Oct. – 31(10). – 1677-85. // doi: 10.1007/s00381-015-2719-1. PMID: 26351221.
8. Tabash M.A. Characteristics, survival and incidence rates and trends of pilocytic astrocytoma in children in the United States; SEER-based analysis // *J Neurol Sci*. – 2019 May 15. – 400. – 148-152. // doi: 10.1016/j.jns.2019.03.028. PMID: 30953904.
9. AlRayahi J., Zapotocky M., Ramaswamy V., Hanagandi P., Branson H., Mubarak W., Raybaud C., Laughlin S. Pediatric Brain Tumor Genetics: What Radiologists Need to Know // *Radiographics*. – 2018 Nov-Dec. – 38(7). – 2102-2122. // doi: 10.1148/rg.2018180109. PMID: 30422762.
10. Poretti A., Meoded A., Huisman T.A. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*. – 2012. – 35(1). – 32-47.
11. Collins V.P., Jones D.T., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers // *Acta Neuropathol*. – 2015 Jun. – 129(6). – 775-88. // doi: 10.1007/s00401-015-1410-7. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25792358; PMCID: PMC4436848.
12. Salles D., Laviola G., Malinverni A.C.M., Stávale J.N. Pilocytic Astrocytoma: A Review of General, Clinical, and Molecular Characteristics // *J Child Neurol*. – 2020 Oct. – 35(12). – 852-858. // doi: 10.1177/0883073820937225. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32691644.
13. Hirtz A., Rech F., Dubois-Pot-Schneider H., Dumond H. Astrocytoma: A Hormone-Sensitive Tumor? // *Int J Mol Sci*. – 2020 Nov 30. – 21(23). – 9114. // doi: 10.3390/ijms21239114. PMID: 33266110; PMCID: PMC7730176.
14. Collins V.P., Jones D.T., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers // *Acta Neuropathol*. – 2015 Jun. – 129(6). – 775-88. // doi: 10.1007/s00401-015-1410-7. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25792358; PMCID: PMC4436848.
15. Stocco C., Pilotto C., Passone E., et al. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience // *Child's nervous system: ChNS: official*



- journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery. – 2017. – 33(12). – 2109-2116.
16. Donofrio C.A., Gagliardi F., Callea M., da Passano C.F., Terreni M.R., et al. Pediatric cerebellar pilocytic astrocytoma presenting with spontaneous intratumoral hemorrhage // *Neurosurg Rev.* - 2020 Feb. - 43(1). - 9-16. // doi: 10.1007/s10143-018-0969-6. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29569086.
 17. Wilne S., Collier J., Kennedy C., Koller K., Grundy R., Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Oncol.* - 2007 Aug. - 8(8). - 685-95. // doi: 10.1016/S1470-2045(07)70207-3. PMID: 17644483.
 18. Udaka Y.T., Packer R.J. Pediatric Brain Tumors // *Neurol Clin.* - 2018 Aug. - 36(3). - 533-556. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009. PMID: 30072070.
 19. Raybaud C., Ramaswamy V., Taylor M.D., Laughlin S. Posterior fossa tumors in children: developmental anatomy and diagnostic imaging // *Childs Nerv Syst.* - 2015 Oct. - 31(10). - 1661-76. // doi: 10.1007/s00381-015-2834-z. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26351220.
 20. Poretti A., Meoded A., Huisman T.A. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature // *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* – 2012. - 35(1). – 32-47.
 21. Alves C., Löbel U., Martin-Saavedra J. et al. A Diagnostic Algorithm for Posterior Fossa Tumors in Children: A Validation Study // *AJNR. American journal of neuroradiology.* – 2021.– 42(5). –961–968.
 22. Kerleroux B., Cottier J.P., Janot K. et al. Posterior fossa tumors in children: Radiological tips & tricks in the age of genomic tumor classification and advance MR technology // *Journal of neuroradiology = Journal de neuroradiologie.* – 2020. – 47(1). –46–53.
 23. Rasalkar D.D., Chu W.C., Paunipagar B.K. et al. Paediatric intra-axial posterior fossa tumours: pictorial review // *Postgraduate medical journal.* – 2013. – 89(1047). –39–46.
 24. Gaudino S., Martucci M., Russo R., Visconti E., Gangemi E., et al. MR imaging of brain pilocytic astrocytoma: beyond the stereotype of benign astrocytoma // *Childs Nerv Syst.* - 2017 Jan. - 33(1). - 35-54. doi: 10.1007/s00381-016-3262-4. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27757570.
 25. Sharifi G., Rahmanzadeh R., Lotfinia M., Rahmanzade R. Pilocytic Astrocytoma of Fornix Mimicking a Colloid Cyst: Report of 2 Cases and Review of the Literature // *World Neurosurg.* - 2018 Jan. - 109:31-35. // doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.067. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28024978.
 26. Milde T., Rodriguez F.J., Barnholtz-Sloan J.S., Patil N., Eberhart C.G., Gutmann D.H. Reimagining pilocytic astrocytomas in the context of pediatric low-grade gliomas // *Neuro Oncol.* - 2021 Oct 1. - 23(10). - 1634-1646. // doi: 10.1093/neuonc/noab138. PMID: 34131743; PMCID: PMC8485452.
 27. Choudhri A.F., Siddiqui A., Klimo P. Jr. Pediatric Cerebellar Tumors: Emerging Imaging Techniques and Advances in Understanding of Genetic Features // *Neuroimaging Clin N Am.* - 2016 Aug. - 26(3). - 459-69. // doi: 10.1016/j.nic.2016.03.010. PMID: 27423803.
 28. Bale T.A., Rosenblum M.K. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors // *Brain Pathol.* - 2022 Jul. - 32(4). - e13060. // doi: 10.1111/bpa.13060. Epub 2022 Feb 25. PMID: 35218102; PMCID: PMC9245930.
 29. Murphy E.S., Parsai S., Kano H., Sheehan J.P., Martinez-Alvarez R., et al. Outcomes of stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma: an international multiinstitutional study // *J Neurosurg.* - 2019 Nov 29. - 1-9. // doi: 10.3171/2019.9.JNS191335. Epub ahead of print. PMID: 31783364.
 30. Sager O., Dincoglan F., Demiral S., Uysal B., Gamsiz H., et al. Concise review of radiosurgery for contemporary management of pilocytic astrocytomas in children and adults // *World J Exp Med.* - 2022 May 20. - 12(3). - 36-43. // doi: 10.5493/wjem.v12.i3.36. PMID: 35765513; PMCID: PMC9168785.
 31. Hauser P. Classification and Treatment of Pediatric Gliomas in the Molecular Era // *Children (Basel).* - 2021 Aug 27. - 8(9). - 739. // doi: 10.3390/children8090739. PMID: 34572171; PMCID: PMC8464723.
 32. Pérez J.P.M., Muchart J., López V.S., Capella M.S., Salvador N., Jaume S.P., Martínez O.C., La Madrid A.M. Targeted therapy for pediatric low-grade glioma // *Childs Nerv Syst.* - 2021 Aug. - 37(8). - 2511-2520. // doi: 10.1007/s00381-021-05138-3. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33864514.
 33. de Blank P., Fouladi M., Huse J.T. Molecular markers and targeted therapy in pediatric low-grade glioma // *J Neurooncol.* - 2020 Oct. - 150(1). - 5-15. // doi: 10.1007/s11060-020-03529-1. Epub 2020 May 12. PMID: 32399739.



34. Parsons M.W., Whipple N.S., Poppe M.M., Mendez J.S., Cannon D.M., Burt L.M. The use and efficacy of chemotherapy and radiotherapy in children and adults with pilocytic astrocytoma // *J Neurooncol.* - 2021 Jan. - 151(2). - 93-101. // doi: 10.1007/s11060-020-03653-y. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33131004.
35. Alford R., Gargan L., Bowers D.C., et al. Postoperative surveillance of pediatric cerebellar pilocytic astrocytoma // *Journal of neuro-oncology.* - 2016. - 130(1). - 149-154.
36. McAuley E., Brophy H., Hayden J., Pettorini B., Parks C., Avula S., Mallucci C., Pizer B. The benefit of surveillance imaging for paediatric cerebellar pilocytic astrocytoma // *Childs Nerv Syst.* - 2019 May. - 35(5). - 801-805. // doi: 10.1007/s00381-019-04078-3. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770993.
37. Mair M.J., Wöhrer A., Furtner J., Simonovska A., Kiesel B., Oberndorfer S., et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult patients with pilocytic astrocytoma // *J Neurooncol.* - 2020 May. - 148(1). - 187-198. // doi: 10.1007/s11060-020-03513-9. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32342331; PMCID: PMC7280326.
38. Villanueva K.G., Rea N.D., Krieger M.D. Novel Surgical and Radiologic Risk Factors for Progression or Recurrence of Pediatric Pilocytic Astrocytoma // *Pediatr Neurosurg.* - 2019. - 54(6). - 375-385. // doi: 10.1159/000503110. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31593969.
39. Palma L., Celli P., Mariottini A. Long-term follow-up of childhood cerebellar astrocytomas after incomplete resection with particular reference to arrested growth or spontaneous tumour regression // *Acta Neurochir (Wien).* - 2004 Jun. - 146(6). - 581-8. - discussion 588. // doi: 10.1007/s00701-004-0257-9. Epub 2004 May 24. PMID: 15168226.
40. Bian S.X., McAleer M.F., Vats T.S., Mahajan A., Grosshans D.R. Pilocytic astrocytoma with leptomeningeal dissemination // *Childs Nerv Syst.* - 2013 Mar. - 29(3). - 441-50. // doi: 10.1007/s00381-012-1970-y. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23207974.
41. Peeler C.E. A Review of Visual and Oculomotor Outcomes in Children With Posterior Fossa Tumors // *Semin Pediatr Neurol.* 2017 May. - 24(2). - 100-103. // doi: 10.1016/j.spen.2017.04.007. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28941523.
42. Tamburrini G., Frassanito P., Chieffo D., Massimi L., Caldarelli M., Di Rocco C. Cerebellar mutism // *Childs Nerv Syst.* - 2015 Oct. - 31(10). - 1841-51. // doi: 10.1007/s00381-015-2803-6. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26351234.
43. Gregory T.A., Chumbley L.B., Henson J.W., Theeler B.J. Adult pilocytic astrocytoma in the molecular era: a comprehensive review // *CNS Oncol.* - 2021 Mar 1. - 10(1). - CNS68. // doi: 10.2217/cns-2020-0027. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33448230; PMCID: PMC7962176.
44. Palma L., Celli P., Mariottini A. Long-term follow-up of childhood cerebellar astrocytomas after incomplete resection with particular reference to arrested growth or spontaneous tumour regression // *Acta Neurochir (Wien).* - 2004. - 146(6). - 581-8. - discussion 588.
45. Milde T., Rodriguez F.J., Barnholtz-Sloan J.S., Patil N., Eberhart C.G., Gutmann D.H. Reimagining pilocytic astrocytomas in the context of pediatric low-grade gliomas // *Neuro Oncol.* - 2021 Oct 1. - 23(10). - 1634-1646. // doi: 10.1093/neuonc/noab138. PMID: 34131743; PMCID: PMC8485452.
46. Cler S.J., Skidmore A., Yahanda A.T., Mackey K., Rubin J.B., et al. Genetic and histopathological associations with outcome in pediatric pilocytic astrocytoma // *J Neurosurg Pediatr.* - 2022 Feb 11. - 29(5). - 504-512. // doi: 10.3171/2021.9.PEDS21405. PMID: 35148515.
47. Kandels D., Pietsch T., Bison B., et al. Loss of efficacy of subsequent nonsurgical therapy after primary treatment failure in pediatric low-grade glioma patients-Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort // *Int J Cancer.* - 2020. - 147(12). - 3471-3489.
48. Gnekow A.K., Kandels D., Tilburg C.V., et al. SIOP-E-BTG and GPOH guidelines for diagnosis and treatment of children and adolescents with low grade glioma // *Klin Padiatr.* - 2019. - 231(3). - 107-135.



Г.И. Оленбай, И.З. Маммадинова, С.М. Нурадилов, Г.С. Ибатова, А.С. Исканов, С.М. Абдыкаримова,
Д.А. Сурдин, С.Б. Сейтбеков, А.Б. Исаева

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

БАЛАЛАРДАҒЫ АРТҚЫ БАС СҮЙЕГІ ШҰҢҚЫРЫНЫҢ ПИЛОЦИТАРЛЫҚ АСТРОЦИТОМАСЫН КЕШЕНДІ ЕМДЕУДІҢ ҰЗАҚ МЕРЗІМДІ НӘТИЖЕЛЕРІ

Кіріспе. Астроцитомы – балалардағы глиомалардың ең жиі кездесетін түрі. Балалық астроцитомалар мидың әртүрлі аймақтарында пайда болуы мүмкін, бірақ пилоцитарлы астроциттер үшін ең көп таралған локализация мишық болып табылады. Біздің Зерттеудің мақсаты - біздің орталықта емделген пилоцитарлы астроцитомасы бар балалардың хирургиялық емдеу нәтижелерін бағалау болды.

Материалдар мен әдістер. Зерттеуге 2015-2020 жылдар аралығында, "Пилоцитарлық астроцитомы" (ПА) диагнозы бойынша "Ұлттық нейрохирургия орталығы" АҚ базасында хирургиялық ем алған 71 пациенттің емдеу нәтижелері кірді.

Нәтижелер. Балалардың орташа жасы $8,39 \pm 4,08$ жасты құрады. 64 пациентте алғашқы ұсынылған симптом гипертензионно-гидроцефалиялық синдром болды, оның ішінде 46 (71,87%) пациентке вентрикуло-перитонеальді шунты қойылды. Нейробейнелеу деректері мен интраоперациялық көрініске сәйкес, барлық ісіктердің 45,07% мишық гемисферасында орналысқан, ал 35,21% мишық құртында, пациенттердің 15,49% церебеллопонтинды бұрышта, ал 3-і ми бағанында орналасқан. Барлық 71 пациентке хирургиялық ісік резекциясы қолданылған.

Ісіктің тотальды резекциясына 73,23% жағдайда қол жеткізілді. Диагноз қойылғаннан кейін бес жыл ішінде өлім-жітім 9,85% құрады. Субтотальды резекция және парциальды резекция жасалған пациенттер тобында өлім 31,57% құрады. Ал ісіктің толық резекциясына қол жеткізген балаларда 5 жыл ішінде өлім 1,92% құрады.

Қорытынды. Артқы бас сүйегі шұңқырының тоталды резекциясы рецидиві ең аз жиілігімен және өлімнің аздығымен байланысты, бұл оны ПА емдеуде "алтын стандарт" деп атауға болады. Сонымен қатар, ПА парциальды резекциясы ісіктің дамуын/қайталануын болжайды. Артқы бас сүйегінің шұңқырындағы құрылымдардың тығыз орналасуы, ауыр асқынулардың даму қаупіне байланысты, тоталды резекцияны өткізуді қиындатады. Осыны ескере отырып, "ең қауіпсіз резекция" принципі өзектілігін жоғалтпайды. Парциальды резекция жағдайында адьювантты терапияны жүргізу ұсынылады, бұл принцип неғұрлым қолайлы нәтижеге алып келеді.

Негізгі сөздер: пилоцитарлық астроцитомалар, артқы бас сүйегі шұңқырының ісіктері, емдеу нәтижелері.

G.I. Olenbay, I.Z. Mammadinova, S.M. Nuradilov, G.S. Ibatova, A.S. Iskanov, S.M. Abdykarimova, D.A. Surdin,
S.B. Seitbekov, A.B. Isaeva

JSC "National Center for Neurosurgery", Astana, Republic of Kazakhstan

LONG-TERM RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF PILOCYTIC ASTROCYTOMA OF THE POSTERIOR CRANIAL FOSSA IN CHILDREN

Introduction. Astrocytoma is the most commonly diagnosed type of glioma in children. Children's astrocytomas can occur in different areas of the brain, but the most common localization for pilocytic astrocytomas is the cerebellum. The aim of our study was to evaluate the results of surgical treatment of children with pilocytic astrocytomas treated at our center.

Materials and methods. The study included the results of treatment of 71 patients with a verified diagnosis of "Pilocytic astrocytoma" (PA) who received surgical treatment on the basis of JSC "National Center for Neurosurgery" from 2015 to 2020.



Results. The average age of the children was 8.39 ± 4.08 years. In 64 patients, the first symptom presented was hypertensive-hydrocephalus syndrome, of which 46 (71.87%) patients underwent ventriculo-peritoneal shunting surgery. According to neuroimaging data and intraoperative picture, 45.07% of all tumors were located in the hemisphere of the cerebellum, and 35.21% in the cerebellar vermis, 15.49% of patients had the location of the PA in the cerebellopontine angle, and 3 in the brainstem. All 71 patients underwent surgical treatment in the volume of tumor resection. Total tumor resection was achieved in 73.23% of cases. The mortality rate within five years after diagnosis was 9.85%. In the group of patients who underwent subtotal resection and partial resection, mortality was 31.57%. Whereas in children who had achieved total tumor resection, mortality was 1.92% of cases within 5 years.

Conclusion. Total PA resection of the posterior cranial fossa is associated with the least number of recurrence and lower mortality, which is why it can be called the "gold standard" in the treatment of PA. At the same time, partial PA resection is a predictor of tumor progression/recurrence. Close adherence of critical structures in the posterior cranial fossa makes it difficult and sometimes total resection is impossible, due to the high risks of severe complications. In view of this, the principle of "maximum safe resection" does not lose its relevance. In cases of partial resection, adjuvant therapy is recommended, which contributes to a more favorable outcome in these patients.

Keywords: pilocytic astrocytomas, tumors of the posterior cranial fossa, treatment outcomes.