

## Диффузно растущие опухоли ствола мозга у детей и подростков: изменила ли результаты изменяющаяся тактика лечения?

**О.И. Щербенко**, д. м. н., профессор, вед. науч. сотр. лаборатории комплексных методов лечения онкологических заболеваний у детей

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ,  
ул. Профсоюзная, 86, Москва, 117997, Российская Федерация

## Diffusely growing brainstem tumors in children and adolescents: Has alternating treatment policy changed results?

**O.I. Shcherbenko**, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher  
of Laboratory of Complex Methods of Treating Cancer in Children

Federal Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of the RF,  
ul. Profsoyuznaya, 86, Moscow, 117997, Russian Federation

Проведен анализ публикаций в Medline за последние 20 лет, посвященных лечению диффузно растущих опухолей ствола мозга у детей и подростков. Основным методом лечения этих заболеваний остаются лучевая и химиолучевая терапия. Использование различных вариантов фракционирования дозы облучения и разных комбинаций цитотоксических препаратов не привело к существенным изменениям отдаленных результатов. Большинство больных, независимо от варианта примененного лечения, умирают в течение ближайших 1–2 лет от прогрессирования опухоли. Прогноз в основном зависит от биологических свойств опухоли, в течение длительного срока живут, как правило, больные с вариантами глиом низкой злокачественности. Качество жизни длительно живущих после лечения больных в разной степени страдает из-за отдаленных последствий лучевой терапии. Надежды на повышение эффективности лечения связаны с разработкой методов таргетной терапии на основе молекулярно-биологических маркеров.

The authors analyze the MEDLINE publications in the past 20 years on the treatment of diffusely growing brainstem tumors in children and adolescents. Radiation and chemoradiation are main treatments for these diseases. The use of different radiation dose fractionation modes and different combinations of cytotoxic drugs has caused no significant changes in long-term results. Whatever the used treatment option is, most patients die within the next 1–2 years after tumor progression. Prognosis mainly depends on the biological properties of a tumor and patients with low-grade glioma generally survive longer. The late effects of radiotherapy make quality of life worse in long-term survivors after treatment. Hopes to enhance therapeutic effectiveness are placed on the development of targeted therapy options based on molecular biological markers.

### Введение

Опухоли центральной нервной системы занимают второе место в структуре впервые выявленной онкологической патологии у детей и подростков и третье место – в структуре причин летальности от злокачественных опухолей [1]. За последние 20 лет достигнуты существенные успехи в лечении таких злокачественных опухолей ЦНС, как герминомы и медуллобластомы. Значительно меньшие успехи наблюдаются в лечении опухолей ствола мозга (ОСМ), которые составляют от 10 до 15% всех

внутричерепных новообразований в этой возрастной группе [2].

Целью настоящей работы явился анализ публикаций в Medline за последние 20 лет, посвященных проблеме ОСМ у детей и подростков.

Клинические проявления ОСМ в зависимости от локализации опухоли в пределах ствола могут развиваться по двум направлениям: по пути поражения нервных центров и проводящих путей, расположенных в стволе, или по пути нарушения ликвородинамики за счет компрессии водопровода растущей опухолью. Ис-

ходя из этого могут наблюдаться симптомы нарушения функции черепно-мозговых нервов, расстройств статики и координации, повышение внутричерепного давления. Этиология ОСМ остается неизвестной. Имеются указания на наличие генетических измене-

#### Ключевые слова:

дети, опухоли ствола мозга, лучевая терапия, химиотерапия, таргетная терапия

#### Index terms:

children, brainstem, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy

ний в этих опухолях в виде потери генов P53 и PTEN и амплификации PDGFR [3], хотя не ясно, являются ли эти изменения первичными или они возникают в результате неопластической трансформации. Известно также о достаточно частом поражении ствола у больных нейрофиброматозом 1 типа, хотя относительное число таких пациентов в общей массе больных с ОСМ невелико.

Основным методом диагностики ОСМ в настоящее время является магнитно-резонансная томография с контрастным усилением. Получение материала для гистологического исследования при этой локализации опухоли связано с риском развития тяжелых неврологических нарушений, поэтому большинство авторов предпочитают ставить диагноз по клинико-рентгенологическим данным. В то же время имеются сторонники активной диагностики с применением стереотаксической или открытой биопсии. Согласно консенсусу, достигнутому на совещании в Париже в 2011 г. [4], биопсия при ОСМ оправдана в целях проведения научных исследований и планирования возможной таргетной терапии. Как показывают результаты операций и аутопсий, в большинстве случаев это глиомы разной степени злокачественности [5, 6].

Лечение больных с диффузно растущими ОСМ остается прерогативой лучевых и химиотерапевтов. Накопленный до 1990-х гг. отечественными и зарубежными авторами опыт использования традиционного фракционирования дозы лучевой терапии (ЛТ) показал, что получаемые результаты неудовлетворительны. Это побудило искать другие варианты фракционирования в виде мультифракционного облучения (МФО) – двумя-тремя фракциями в день или гипофракционного облучения – фракциями по 3 Гр и более с сокращением курса лечения.

Анализ работ, посвященных использованию МФО в лечении

ОСМ, показывает, что результаты достигаются примерно такие же, как и при обычном фракционировании [7, 8]. Достоинством МФО была возможность подведения более высоких доз (до 72–78 Гр) по сравнению с обычным фракционированием (48–55 Гр) без увеличения риска повреждения окружающих тканей. Субъективное улучшение достигалось у 48–77% больных, почти у 1/3 пациентов, подвергшихся контрольным обследованиям, регистрировалось уменьшение опухоли. Однако медиана выживаемости оставалась низкой, на уровне 7–11 мес, и подавляющая часть больных умирала от местного прогрессирования опухоли. Представляет интерес описание некоторых авторами патоморфоз опухоли по данным аутопсий после МФО. В работе М.Е. Hebert et al. [9] при аутопсии 3 умерших после МФО в дозе от 60 до 72 Гр не выявлено признаков лучевого патоморфоза. По данным R.J. Packer et al. [10], из 14 умерших после МФО в дозе 78 Гр у 6 обнаружены зоны некроза в опухоли, в том числе у 1 больного некроз ствола явился причиной смерти.

Как уже упоминалось выше, другим вариантом фракционирования дозы при лучевой терапии ОСМ является гипофракционирование – использование больших по сравнению со стандартными разовых доз, с сокращением общего времени курса лечения.

В исследовании G.O. Janssens et al. [11] у 27 больных с ОСМ были использованы два режима гипофракционирования: по 3 Гр до суммарной дозы 39 Гр у 16 пациентов и по 2,8 Гр до 44,8 Гр у 11 пациентов. В результате 9-месячный срок наблюдения пережили 22% больных, у 77% больных удалось отказаться от использования стероидов, медиана выживаемости в группах – 9 и 9,4 мес, интервал без прогрессирования – 5 и 7,6 мес соответственно. Полученные результаты соответствуют таковым при обычном фракционировании.

В рандомизированном исследовании M.S. Zaghoul et al. [12], включавшем 71 больного с ОСМ, в 1-й группе лучевая терапия проводилась в суммарной дозе 39 Гр за 13 фракций в течение 2,6 нед, во 2-й группе использовано обычное фракционирование в суммарной дозе 54 Гр за 6 нед. Медиана продолжительности жизни в 1-й группе составила 7,8 мес, во 2-й – 9,5 мес, показатель годичной выживаемости – 36,4 и 26,2% соответственно. Разница между всеми показателями не достоверна. Авторы пришли к выводу, что гипофракционированное облучение дает такой же результат, как и обычное, но оно более приемлемо для родителей и экономически выгодно для больницы. При этом надо учесть, что использование разовых доз, больших, чем обычные (1,8–2 Гр), при ОСМ связано с риском отека опухоли с резким нарушением ликвородинамики и угрозой вклинения ствола в большое затылочное отверстие. Так, в работе L. Negretti et al. [13] у 14 больных с ОСМ использовались фракции по 3 Гр до суммарной дозы 45 Гр. У 5 больных в связи с плохой переносимостью разовая доза была снижена до 2 Гр, 3 больных умерли в процессе лечения. Медиана продолжительности жизни для всей группы составила 7,6 мес.

Таким образом, использование различных вариантов фракционирования дозы ЛТ не внесло существенных изменений в результаты лучевой терапии при ОСМ. В связи с этим многие авторы ищут выход в сочетании лучевой и цитотоксической терапии. Результатам химиолучевого лечения больных с ОСМ посвящен ряд работ.

Наиболее популярной комбинацией по данным литературы было использование темозоломида в сочетании с лучевой терапией. Препарат рекомендуется принимать в процессе лучевой терапии из расчета 75 мг/м<sup>2</sup> тела ежедневно, с продолжением через месяц после окончания хи-

миолучевого лечения в виде 28-дневных циклов, с приемом препарата в первые 5 дней цикла в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> тела. Такая методика была использована несколькими авторами. На первом этапе применения данного препарата на него возлагались большие надежды. Так, N. Sirachainan et al. [14], пролечив 12 детей и получив медиану продолжительности жизни 13,5 мес, сделали вывод о целесообразности продолжения дальнейших исследований. Однако по мере накопления клинических наблюдений оптимизм специалистов несколько поубавился. Пессимистичное заключение о вкладе темозоломида в эффект лучевой терапии сделали Н.Н. Fang et al. [15]: они пролечили по такой схеме 20 детей, причем число циклов консолидирующей химиотерапии (ХТ) достигало 12, но из всей группы 18 детей умерли от прогрессирования заболевания, средняя длительность безрецидивного течения составила около 7 мес, медиана продолжительности жизни – около 9 мес. В нашей работе [16] при сравнении эффективности различных комбинаций адъювантной химиотерапии и лучевой терапии худший результат получен при использовании в качестве адъюванта темозоломида и лучший – при использовании винкристина с ломустинном, хотя разница была статистически недостоверна. Аналогичный вывод сделан и A. Chassot et al. [17], которые провели лучевое лечение с темозоломидом 21 ребенка, в результате 17 умерли, медиана безрецидивного периода составила 7,5 мес, продолжительность жизни – от 26 дней до 17 мес, 1 год пережили 50% больных. У 5 больных химиотерапия осложнилась выраженной гематологической токсичностью, что потребовало снижения дозы препарата. Примерно такие же результаты получили и некоторые другие авторы [18–22].

Предпринимаются попытки сочетания различных препаратов. С.У. Kim et al. [23] при про-

ведении химиотерапии у 17 больных сочетали темозоломид с талидомидом. В результате лечения медиана длительности безрецидивного течения составила 7,2 мес, 1 год пережили 53% больных, 2 года – 25%. Полученные результаты позволили авторам продолжить исследование.

Неудачи, связанные с использованием темозоломида, побуждают искать другие комбинации химиотерапии в качестве адъюванта к лучевой терапии.

В исследовании W. Zaky et al. [24] у 6 больных в качестве адъюванта к ЛТ использованы карбоплатин и этопозид, а после окончания курса консолидирующая химиотерапия – темозоломид + иринотекан + бевацезумаб. Не получив улучшения результатов, авторы пришли к выводу о необходимости дальнейших поисков. Не оказало положительного влияния на результаты и использование в качестве адъювантной терапии топотекана [25], винкристина и VP-16 [26], высоких доз тамоксифена [27], таргетного препарата типифарниба [28], облучение с предварительным введением радиосенсибилизатора мотексафина и гадолиния [29], интерферона-бета и ранимустина [30]. Даже комбинация 15 различных химиопрепаратов не улучшила результаты лучевой терапии 64 детей с ОСМ [31]. Попытка применения сочетания длительных инфузий циклоспорина с этопозидом и винкристином при лучевой терапии [32] была прекращена по причине тяжелой токсичности. Двадцатилетний опыт применения M. Massimino et al. [33] 4 вариантов ХТ, в том числе высокодозной, также не привел к улучшению результатов – медиана продолжительности жизни не превысила 11 мес.

Только отдельные авторы сообщают о некотором улучшении результатов при использовании сочетания лучевой и химиотерапии. Так, W.A. Hall et al. [34] зафиксировали увеличение медианы продолжительности жизни до 27 мес после использования у 8 боль-

ных внутриартериального введения карбоплатина или метотрексата в сочетании с внутривенным введением цитоксана и этопозидом в процессе лучевой терапии.

Одним из вариантов химиолучевого лечения явилось использование неoadъювантной химиотерапии. M.T. Jennings et al. [36] перед курсом ЛТ проводили два цикла полихимиотерапии по программе НПТ91, после лучевой терапии продолжалась консолидирующая ХТ в виде сочетания винкристина, кармустина и карбоплатина. В результате частичная ремиссия получена у 6 из 11 больных, при этом 4 из них наблюдались более 22 мес. По данным A. Broniscer et al. [37], использование неoadъювантной ХТ позволяет несколько увеличить сроки жизни больных, но при этом существенно возрастает гематотоксичность.

Не улучшились результаты лечения детей с ОСМ и при использовании высокодозной химиотерапии в сочетании с трансплантацией стволовых клеток [38].

В последние годы появились сообщения о некоторых положительных сдвигах в лечении ОСМ при сочетании лучевой терапии, традиционной химиотерапии с инновационными антиангиогенными препаратами. Так, в работе M. Porkholm et al. [39] 41 больному с ОСМ проведена ЛТ в сочетании с топотеканом, с последующей терапией комбинацией талидомида, этопозидом и целекоксибом. Выживаемость в течение 1 года составила 61%, 2 лет – 17%, медиана продолжительности жизни – 12 мес. У 4 пациентов получена полная ремиссия.

Предполагается, что антиангиогенным эффектом могут обладать некоторые антиконвульсанты [40].

Таким образом, различные варианты дистанционного лучевого и химиолучевого лечения ОСМ, по данным разных авторов, дают примерно одинаковые результаты. Среди других вариантов лучевой терапии следует упомянуть использование внут-

ритканевого облучения. Попытка применения такого варианта ЛТ гранулами йода-131 в сочетании с дистанционным облучением у 10 больных с различными морфологическими формами ОСМ позволила P.J. Chuba et al. [41] сделать вывод о невозможности полного излечения ОСМ с помощью ЛТ.

### **Осложнения лучевого и химиолучевого лечения опухолей ствола мозга**

В ближайшие сроки после лучевой терапии наиболее частым осложнением является некроз опухоли с образованием кистозных полостей или кровоизлиянием. Исходя из литературных данных, можно предположить, что оба варианта осложнений могут быть как результатом лучевой терапии, так и естественным этапом развития опухоли. A. Vronisger et al. [42] провели ретроспективный анализ 319 МРТ-изображений больных с ОСМ как до лечения, так и после. В момент первичной диагностики кровоизлияние в опухоль было отмечено у 6,25% больных, через 6 мес – у 15,5%, через 1 год – у 24,4% независимо от наличия или отсутствия симптомов. Частота симптомных кровоизлияний по отношению к выявленным на МРТ составила соответственно 8,9 и 17,8%. Все кровоизлияния располагались в зоне некроза. По данным M.D. Nelson et al. [43], развитие некроза после лучевой терапии отмечено у 26% больных. У части больных после ЛТ наблюдается некоторое уменьшение размеров опухоли, однако полностью она, как правило, не регрессирует [45]. Установлено, что не всегда ухудшение состояния, наблюдаемое у многих больных в ближайшие сроки после лучевой терапии, связано с развитием некроза или прогрессированием опухоли. В этот период оно может быть вызвано обратимой пострадиационной энцефалопатией [44].

Для детей, у которых при помощи лучевой или химиолуче-

вой терапии достигнута стойкая ремиссия, основными проблемами становятся неврологические нарушения. В исследовании Pediatric Oncology Group [7] из 130 пролеченных детей с ОСМ 9 жили в течение длительного срока. Только у одного из них не наблюдалось выраженных последствий, у остальных они имелись: у 7 – трудности школьного обучения, у 2 – судорожные припадки, у 5 – потеря слуха, еще 2 потребовалось назначение гормона роста. Из 8 больных, подвергшихся контрольной МРТ, у 2 обнаружены явления лейкоэнцефалопатии, у 1 – микрокровоизлияния, у 1 – дистрофические кальцинаты в зоне облучения. Авторы сделали вывод о необходимости изменения методики лечения для профилактики постлучевых изменений.

### **Факторы прогноза при опухолях ствола мозга**

Большинство авторов [46, 47] отмечают лучший прогноз при экзофитном росте опухоли, при котором возможно частичное ее удаление, при преимущественной локализации опухоли в области продолговатого мозга [48], у детей младше 4 лет [37], при низкой степени злокачественности опухоли [49]. Быстрое развитие симптомов и связанное с этим раннее начало лечения имело неблагоприятное значение для прогноза [49]. Особое место в проблеме лечения больных с ОСМ занимают случаи поражения ствола при нейрофиброматозе I типа. Большинство авторов отмечают, что эти опухоли, как правило, являются доброкачественной глиомой, результаты их лечения лучше, чем первичных опухолей ствола, а в некоторых случаях можно обойтись и без их лечения [50].

### **Тактика лечения при рецидивах опухолей ствола мозга**

Поскольку основной причиной неудач после консервативного лечения ОСМ является возоб-

новление местного роста опухоли, представляет интерес анализ используемых вариантов тактики в таких случаях. В большинстве публикаций [51, 52] сообщается об использовании у небольшого числа больных различных вариантов химиотерапии, в некоторых случаях – в комбинации с антиангиогенными препаратами. Эффективность такой тактики была невелика, удавалось лишь на незначительный срок продлить жизнь больного. Неэффективной оказалась и интенсивная полихимиотерапия с трансплантацией костного мозга [53].

Единичные работы посвящены использованию повторной лучевой терапии. По данным J.E. Wolff et al. [52], повторная ЛТ при возобновлении роста опухоли ствола мозга дает лучшие результаты, чем химиотерапия. В нашей работе [22] повторная ЛТ, проведенная 20 больным по поводу возобновления роста опухоли, показала, что при наличии зон деструкции это лечение неэффективно. При отсутствии деструкции в опухоли, длительности ремиссии не менее 5 мес и исходном состоянии больного не менее 70 баллов по шкале Карновского повторное облучение в дозе не более 45 Гр позволяет у большинства больных уменьшить выраженность симптомов и увеличить продолжительность жизни. Использование больших доз чревато развитием некроза окружающих ствол тканей мозга.

### **Заключение**

Приведенные литературные данные свидетельствуют о крайне неблагоприятном прогнозе для большинства больных с диффузно растущей ОСМ. Существующие виды консервативного (лучевого и химиолучевого) лечения с помощью различных вариантов фракционирования дозы облучения и применения разных цитотоксических препаратов позволяют в большинстве случаев достичь только временного улучшения и некоторого продления срока жизни. Шансы

на достижение стойкого эффекта полностью зависят от биологических особенностей опухоли. В течение длительного срока живут те больные, у которых опухоль имела доброкачественный характер. Чаще это наблюдается при локализации опухоли в области продолговатого мозга и у больных нейрофиброматозом I типа. Очевидна необходимость поиска принципиально других способов помощи этим больным. Наиболее перспективным представляется использование методов таргетной терапии, основанной на выявлении специфических маркеров этих опухолей, таких как мутация гена ACVR1 [54], нарушение регуляции гена p53 [55] и др. Работы в этом направлении только начались, и будем надеяться, что рано или поздно они помогут решить проблему оказания реальной помощи детям с опухолями ствола мозга.

### Литература

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия*. 2014; 1: 7–13.
2. Halperin E.C., Constin L.S., Tarbell N.J., Kan L.E. Pediatric radiation oncology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
3. Robison N.J., Kieran M.W. Identification of novel biologic targets in the treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. 2012; 32: 625–8.
4. Walker D.A., Liu J., Kieran M., Jabado N., Picton S., Packer R., St Rose C. A multi-disciplinary 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. *Neuro Oncol*. 2013; 15 (4): 462–8.
5. Ahmed K.A., Laack N.N., Eckel L.J., Orme N.M., Wetjen N.M. Histologically proven, low-grade brainstem gliomas in children: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Am. J. Clin. Oncol*. 2014; 37 (1): 51–6.
6. Cage T.A., Samagh S.P., Mueller S., Nicolaides T., Haas-Kogan D., Prados M. et al. Feasibility, safety, and indications for surgical biopsy of intrinsic brainstem tumors in children. *Childs Nerv. Syst.* 2013; 29 (8): 1313–9.
7. Freeman C.R. Hyperfractionated radiotherapy for diffuse intrinsic brain stem tumors in children. *Pediatr. Neurosurg.* 1996; 24 (2): 103–10.
8. Lewis J., Lucraft H., Gholkar A. UKCCSG study of accelerated radiotherapy for pediatric brain stem gliomas. United Kingdom Childhood Cancer Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38 (5): 925–9.
9. Hebert M.E., Halperin E.C., Oakes W.J. Multiple fraction-per-day radiotherapy for patients with brain stem tumors. *J. Neurooncol.* 1993; 17 (2): 131–8.
10. Packer R.J., Boyett J.M., Zimmerman R.A., Albright A.L., Kaplan A.M., Rorke L.B. et al. Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer*. 1994; 74 (6): 1827–34.
11. Janssens G.O., Jansen M.H., Lauwers S.J. Hypofractionation vs conventional radiation therapy for newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma: a matched-cohort analysis. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (2): 315–20.
12. Zaghoul M.S., Eldebawy E., Ahmed S., Mousa A.G., Amin A., Refaat A. et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): A randomized controlled trial. *Radiother. Oncol.* 2014; S0167-8140(14)00029-2.
13. Negretti L., Bouchireb K., Levy-Piedbois C., Habrand J.L., Dhermain F. et al. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma in children: a single institution's experience. *J. Neurooncol.* 2011; 104 (3): 773–7.
14. Sirachainan N., Pakakasama S., Visudithbhan A., Chiamchanya S., Tuntiyatorn L., Dhanachai M. et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide followed by adjuvant temozolomide and cis-retinoic acid in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol.* 2008; 10 (4): 577–82.
15. Fang H.H., Nie Q., Kang J.B., Li F.M., Cai C.L. Safety and efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy combined with temozolomide in treatment of diffuse brainstem gliomas. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011; 33 (9): 707–9.
16. Щербенко О.И., Зорина Е.В., Зелинская Н.И., Пархоменко Р.А. Диффузно растущие опухоли ствола мозга как модель для оценки современных возможностей консервативного лечения неоперабельных глиом ствола мозга. *Детская онкология*. 2012; 3: 71–4.
17. Chassot A., Canale S., Varlet P., Puget S., Roujeau T., Negretti L. et al. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J. Neurooncol.* 2012; 106 (2): 399–407.
18. Chiang K.L., Chang K.P., Lee Y.Y., Huang P.I., Hsu T.R., Chen Y.W. et al. Role of temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: experience at a single institution. *Childs Nerv. Syst.* 2010; 26 (8): 1035–41.
19. Cohen K.J., Heideman R.L., Zhou T., Holmes E.J., Lavey R.S., Bouffet E. et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011; 13 (4): 410–6.
20. Bailey S., Howman A., Wheatley K., Wherton D., Boota N., Pizer B. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy—results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (18): 3856–62.
21. Müller K., Schlamann A., Guckenberger M., Warmuth-Metz M., Glück A., Pietschmann S. et al. Quality of survival among children treated for brain stem glioma. *Pediatr. Neurosurg.* 1994; 20 (4): 226–32.
22. Щербенко О.И., Пархоменко Р.А., Зелинская Н.И., Антоненко Ф.Ф. Эффективность повторной лучевой терапии при продолженном росте диффузно растущих опухолей ствола мозга у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2014; 2: 79–80.
23. Kim C.Y., Kim S.K., Phi J.H., Lee M.M., Kim I.A., Kim I.H. et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and

- after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study. *J. Neurooncol.* 2010; 100 (2): 193–8.
24. Zaky W., Wellner M., Brown R.J., Blüml S., Finlay J.L., Dhall G. Treatment of children with diffuse intrinsic pontine gliomas with chemoradiotherapy followed by a combination of temozolomide, irinotecan, and bevacizumab. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 30 (7): 623–32.
  25. Bernier-Chastagner V., Grill J., Doz F., Bracard S., Gentet J.C., Marie-Cardine A. et al. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas: results of a French Society of Paediatric Oncology Phase II Study. *Cancer.* 2005; 104 (12): 2792–7.
  26. Korones D.N., Fisher P.G., Kretschmar C., Zhou T., Chen Z., Kepner J. et al. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 50 (2): 227–30.
  27. Michalski A., Bouffet E., Taylor R.E., Hargrave D., Walker D., Picton S. et al. The addition of high-dose tamoxifen to standard radiotherapy does not improve the survival of patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *J. Neurooncol.* 2010; 100 (1): 81–8.
  28. Haas-Kogan D.A., Banerjee A., Poussaint T.Y., Kocak M., Prados M.D., Geyer J.R. et al. Phase II trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol.* 2011; 13 (3): 298–306.
  29. Bradley K.A., Zhou T., McNall-Knapp R.Y. Motexafin-gadolinium and involved field radiation therapy for intrinsic pontine glioma of childhood: a children's oncology group phase 2 study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (1): 55–60.
  30. Ohno M., Natsume A., Fujii M., Ito M., Wakabayashi T. Interferon-beta, MCNU, and conventional radiotherapy for pediatric patients with brainstem glioma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009; 53 (1): 37–41.
  31. Wolff J.E., Rytting M., Vats T., Ater J., Mahajan A., Woo S. et al. Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center experience. *J. Neurooncol.* 2012; 106 (2): 391–7.
  32. Greenberg M.L., Fisher P.G., Freeman C., Korones D.N., Bernstein M., Friedman H. et al. Etoposide, vincristine, and cyclosporin A with standard-dose radiation therapy in newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem gliomas: a pediatric oncology group phase I study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2005; 45 (5): 644–8.
  33. Massimino M., Spreafico F., Biassoni V., Simonetti F., Riva D., Trecate G. et al. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *J. Neurooncol.* 2008; 87 (3): 355–61.
  34. Hall W.A., Doolittle N.D., Daman M., Bruns P.K., Muldoon L., Fortin D. et al. Osmotic blood-brain barrier disruption chemotherapy for diffuse pontine gliomas. *J. Neurooncol.* 2006; 77 (3): 279–84.
  35. Kretschmar C.S., Tarbell N.J., Barnes P.D., Krischer J.P., Burger P.C., Kun L. Pre-irradiation chemotherapy and hyperfractionated radiation therapy 66 Gy for children with brain stem tumors. A phase II study of the Pediatric Oncology Group, Protocol 8833. *Cancer.* 1993; 72 (4): 1404–13.
  36. Jennings M.T., Sposto R., Boyett J.M., Vezina L.G., Holmes E., Berger M.S. et al. Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (16): 3431–7.
  37. Broniscer A., Gajjar A., Bhargava R., Langston J.W., Heideman R., Jones D. et al. Brain stem involvement in children with neurofibromatosis type 1: role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in the distinction from diffuse pontine glioma. *Neurosurgery.* 1997; 40(2): 331–7.
  38. Bouffet E., Raquin M., Doz F., Gentet J.C., Rodary C., Demeocq F. et al. Radiotherapy followed by high dose busulfan and thiotepea: a prospective assessment of high dose chemotherapy in children with diffuse pontine gliomas. *Cancer.* 2000; 88 (3): 685–92.
  39. Porkholm M., Valanne L., Lönnqvist T., Holm S., Lannering B., Riikonen P. et al. Radiation therapy and concurrent topotecan followed by maintenance triple anti-angiogenic therapy with thalidomide, etoposide, and celecoxib for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2014; 61 (9): 1603–9.
  40. Felix F.H., de Araujo O.L., da Trindade K.M., Trompieri N.M., Fontenele J.B. Potential role for valproate in the treatment of high-risk brain tumors of childhood: results from a retrospective observational cohort study. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 28 (7): 556–70.
  41. Chuba P.J., Zamarano L., Hamre M., Bhambhani K., Canady A., Guys M.B. et al. Permanent I-125 brain stem implants in children. *Childs Nerv. Syst.* 1998; 14 (10): 570–7.
  42. Broniscer A., Laningham F.H., Kocak M., Krasin M.J., Fouladi M., Merchant T.E. et al. Intratumoral hemorrhage among children with newly diagnosed, diffuse brainstem glioma. *Cancer.* 2006; 106 (6): 1364–71.
  43. Nelson M.D., Soni D., Baram T.Z. Necrosis in pontine gliomas: radiation induced or natural history? *Radiology.* 1994; 191 (1): 279–82.
  44. Griebel M., Friedman H.S., Halperin E.C., Wiener M.D., Marks L., Oakes W.J. et al. Reversible neurotoxicity following hyperfractionated radiation therapy of brain stem glioma. *Med. Pediatr. Oncol.* 1991; 19 (3): 182–6.
  45. Ko C., Kaushal A., Hammoud D.A., Steffen-Smith E.A., Bent R., Citrin D. et al. Role of early post-radiation magnetic resonance imaging scans in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (4): 1252–6.
  46. Combs S.E., Steck I., Schulz-Ertner D., Welzel T., Kulozik A.E., Behnisch W. et al. Long-term outcome of high-precision radiotherapy in patients with brain stem gliomas: results from a difficult-to-treat patient population using fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2009; 91 (1): 60–6.
  47. Klimo P. Jr, Pai Panandiker A.S., Thompson C.J. Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2013; 11 (3): 274–81.

48. Jackson S., Patay Z., Howarth R., Pai Panandiker A.S., Onar-Thomas A., Gajjar A. et al. Clinico-radiologic characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma. *J. Neurooncol.* 2013; 114 (3): 339–44.
49. Fried I., Hawkins C., Scheinmann K., Tsangaris E., Hesselson L., Bartels U. et al. Favorable outcome with conservative treatment for children with low grade brainstem tumors. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 58 (4): 556–60.
50. Pollack I.F., Shultz B., Mulvihill J.J. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Neurology.* 1996; 46 (6): 1652–60.
51. Gururangan S., Chi S.N., Young Poussaint T., Onar-Thomas A., Gilbertson R.J., Vajapeyam S. et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J. Clin Oncol.* 2010; 28 (18): 3069–75.
52. Wolff J.E., Rytting M.E., Vats T.S., Zage P.E., Ater J.L., Woo S. et al. Induction treatment for diffuse intrinsic pontine glioma, experience of M.D. Anderson Cancer Center. *Anticancer. Res.* 2011; 31 (6): 2265–9.
53. Dunkel I.J., O'Malley B., Finlay J.L. Is there a role for high-dose chemotherapy with stem cell rescue for brain stem tumors of childhood? *Pediatr. Neurosurg.* 1996; 24 (5): 263–6.
54. Buczkowicz P., Hoeman C., Rakopoulos P., Pajovic S., Letourneau L., Dzamba M. et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat. Genet.* 2014; 46 (5): 451–6.
55. Ballester L.Y., Wang Z., Shandilya S., Miettinen M., Burger P.C., Eberhart C.G. et al. Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (9): 1357–64.
2. Halperin E.C., Constin L.S., Tarbell N.J., Kan L.E. Pediatric radiation oncology. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994.
3. Robison N.J., Kieran M.W. Identification of novel biologic targets in the treatment of newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2012; 32: 625–8.
4. Walker D.A., Liu J., Kieran M., Jabado N., Picton S., Packer R., St Rose C. A multi-disciplinary 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. *Neuro Oncol.* 2013; 15 (4): 462–8.
5. Ahmed K.A., Laack N.N., Eckel L.J., Orme N.M., Wetjen N.M. Histologically proven, low-grade brainstem gliomas in children: 30-year experience with long-term follow-up at Mayo Clinic. *Am. J. Clin. Oncol.* 2014; 37 (1): 51–6.
6. Cage T.A., Samagh S.P., Mueller S., Nicolaides T., Haas-Kogan D., Prados M. et al. Feasibility, safety, and indications for surgical biopsy of intrinsic brainstem tumors in children. *Childs Nerv. Syst.* 2013; 29 (8): 1313–9.
7. Freeman C.R. Hyperfractionated radiotherapy for diffuse intrinsic brain stem tumors in children. *Pediatr. Neurosurg.* 1996; 24 (2): 103–10.
8. Lewis J., Lucraft H., Gholkar A. UKCCSG study of accelerated radiotherapy for pediatric brain stem gliomas. United Kingdom Childhood Cancer Study Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 38 (5): 925–9.
9. Hebert M.E., Halperin E.C., Oakes W.J. Multiple fraction-per-day radiotherapy for patients with brain stem tumors. *J. Neurooncol.* 1993; 17 (2): 131–8.
10. Packer R.J., Boyett J.M., Zimmerman R.A., Albright A.L., Kaplan A.M., Rorke L.B. et al. Outcome of children with brain stem gliomas after treatment with 7800 cGy of hyperfractionated radiotherapy. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer.* 1994; 74 (6): 1827–34.
11. Janssens G.O., Jansen M.H., Lauwers S.J. Hypofractionation vs conventional radiation therapy for newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma: a matched-cohort analysis. *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (2): 315–20.
12. Zaghoul M.S., Eldebawy E., Ahmed S., Mousa A.G., Amin A., Refaat A. et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): A randomized controlled trial. *Radiother. Oncol.* 2014; S0167-8140(14)00029-2.
13. Negretti L., Bouchireb K., Levy-Piedbois C., Habrand J.L., Dhermain F. et al. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma in children: a single institution's experience. *J. Neurooncol.* 2011; 104 (3): 773–7.
14. Sirachainan N., Pakakasama S., Visudithbhan A., Chiamchanya S., Tuntiyatorn L., Dhanachai M. et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide followed by adjuvant temozolomide and cis-retinoic acid in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol.* 2008; 10 (4): 577–82.
15. Fang H.H., Nie Q., Kang J.B., Li F.M., Cai C.L. Safety and efficacy of three-dimensional conformal radiotherapy combined with temozolomide in treatment of diffuse brainstem gliomas. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011; 33 (9): 707–9.
16. Shcherbenko O.I., Zorina E.V., Zelinskaya N.I., Parkhomenko R.A. Diffuse growing tumor of the brain stem as a model to assess the current capabilities of conservative treatment of inoperable glioma of the brain stem. *Detskaya onkologiya.* 2012; 3: 71–4 (in Russian).
17. Chassot A., Canale S., Varlet P., Puget S., Roujeau T., Negretti L. et al. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J. Neurooncol.* 2012; 106 (2): 399–407.
18. Chiang K.L., Chang K.P., Lee Y.Y., Huang P.I., Hsu T.R., Chen Y.W. et al. Role of temozolomide in the treatment of newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: experience at a single institution. *Childs Nerv. Syst.* 2010; 26 (8): 1035–41.
19. Cohen K.J., Heideman R.L., Zhou T., Holmes E.J., Lavey R.S., Bouffet E. et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine

## References

1. Men' T.Kh., Polyakov V.G., Aliev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya.* 2014; 1: 7–13 (in Russian).

- gliomas: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol.* 2011; 13 (4): 410–6.
20. Bailey S., Howman A., Wheatley K., Wherton D., Boota N., Pizer B. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy—results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *Eur. J. Cancer.* 2013; 49 (18): 3856–62.
  21. Müller K., Schlamann A., Guckenberger M., Warmuth-Metz M., Glück A., Pietschmann S. et al. Quality of survival among children treated for brain stem glioma. *Pediatr. Neurosurg.* 1994; 20 (4): 226–32.
  22. Shcherbenko O.I., Parkhomenko R.A., Zelinskaya N.I., Antonenko F.F. The effectiveness of re-irradiation therapy in continued growth the diffuse brain stem tumors in children. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2014; 2: 79–80 (in Russian).
  23. Kim C.Y., Kim S.K., Phi J.H., Lee M.M., Kim I.A., Kim I.H. et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study. *J. Neurooncol.* 2010; 100 (2): 193–8.
  24. Zaky W., Wellner M., Brown R.J., Blüml S., Zinlay J.L., Dhall G. Treatment of children with diffuse intrinsic pontine gliomas with chemoradiotherapy followed by a combination of temozolomide, irinotecan, and bevacizumab. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013; 30 (7): 623–32.
  25. Bernier-Chastagner V., Grill J., Doz F., Bracard S., Gentet J.C., Marie-Cardine A. et al. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas: results of a French Society of Paediatric Oncology Phase II Study. *Cancer.* 2005; 104 (12): 2792–7.
  26. Korones D.N., Fisher P.G., Kretschmar C., Zhou T., Chen Z., Kepner J. et al. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2008; 50 (2): 227–30.
  27. Michalski A., Bouffet E., Taylor R.E., Hargrave D., Walker D., Picton S. et al. The addition of high-dose tamoxifen to standard radiotherapy does not improve the survival of patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *J. Neurooncol.* 2010; 100 (1): 81–8.
  28. Haas-Kogan D.A., Banerjee A., Pousaint T.Y., Kocak M., Prados M.D., Geyer J.R. et al. Phase II trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol.* 2011; 13 (3): 298–306.
  29. Bradley K.A., Zhou T., McNall-Knapp R.Y. Motexafin-gadolinium and involved field radiation therapy for intrinsic pontine glioma of childhood: a children's oncology group phase 2 study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013; 85 (1): 55–60.
  30. Ohno M., Natsume A., Fujii M., Ito M., Wakabayashi T. Interferon-beta, MCNU, and conventional radiotherapy for pediatric patients with brainstem glioma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009; 53 (1): 37–41.
  31. Wolff J.E., Rytting M., Vats T., Ater J., Mahajan A., Woo S. et al. Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center experience. *J. Neurooncol.* 2012; 106 (2): 391–7.
  32. Greenberg M.L., Fisher P.G., Freeman C., Korones D.N., Bernstein M., Friedman H. et al. Etoposide, vincristine, and cyclosporin A with standard-dose radiation therapy in newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem gliomas: a pediatric oncology group phase I study. *Pediatr. Blood Cancer.* 2005; 45 (5): 644–8.
  33. Massimino M., Spreafico F., Biassoni V., Simonetti F., Riva D., Trecate G. et al. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *J. Neurooncol.* 2008; 87 (3): 355–61.
  34. Hall W.A., Doolittle N.D., Daman M., Bruns P.K., Muldoon L., Fortin D. et al. Osmotic blood-brain barrier disruption chemotherapy for diffuse pontine gliomas. *J. Neurooncol.* 2006; 77 (3): 279–84.
  35. Kretschmar C.S., Tarbell N.J., Barnes P.D., Krischer J.P., Burger P.C., Kun L. Pre-irradiation chemotherapy and hyperfractionated radiation therapy 66 Gy for children with brain stem tumors. A phase II study of the Pediatric Oncology Group, Protocol 8833. *Cancer.* 1993; 72 (4): 1404–13.
  36. Jennings M.T., Spoto R., Boyett J.M., Vezina L.G., Holmes E., Berger M.S. et al. Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20 (16): 3431–7.
  37. Broniscer A., Gajjar A., Bhargava R., Langston J.W., Heideman R., Jones D. et al. Brain stem involvement in children with neurofibromatosis type 1: role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in the distinction from diffuse pontine glioma. *Neurosurgery.* 1997; 40(2): 331–7.
  38. Bouffet E., Raquin M., Doz F., Gentet J.C., Rodary C., Demeocq F. et al. Radiotherapy followed by high dose busulfan and thiopeta: a prospective assessment of high dose chemotherapy in children with diffuse pontine gliomas. *Cancer.* 2000; 88 (3): 685–92.
  39. Porkholm M., Valanne L., Lönnqvist T., Holm S., Lannering B., Riikonen P. et al. Radiation therapy and concurrent topotecan followed by maintenance triple anti-angiogenic therapy with thalidomide, etoposide, and celecoxib for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2014; 61 (9): 1603–9.
  40. Felix F.H., de Araujo O.L., da Trindade K.M., Trompieri N.M., Fontenele J.B. Potential role for valproate in the treatment of high-risk brain tumors of childhood—results from a retrospective observational cohort study. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2011; 28 (7): 556–70.
  41. Chuba P.J., Zamarano L., Hamre M., Bhambhani K., Canady A., Guys M.B. et al. Permanent I-125 brain stem implants in children. *Childs. Nerv. Syst.* 1998; 14 (10): 570–7.
  42. Broniscer A., Laningham F.H., Kocak M., Krasin M.J., Fouladi M., Merchant T.E. et al. Intratumoral hemorrhage among children with newly diagnosed, diffuse brainstem glioma. *Cancer.* 2006; 106 (6): 1364–71.
  43. Nelson M.D., Soni D., Baram T.Z. Necrosis in pontine gliomas: radiation induced or natural history? *Radiology.* 1994; 191 (1): 279–82.
  44. Griebel M., Friedman H.S., Halperin E.C., Wiener M.D., Marks L.,



- Oakes W.J. et al. Reversible neurotoxicity following hyperfractionated radiation therapy of brain stem glioma. *Med. Pediatr. Oncol.* 1991; 19 (3): 182–6.
45. Ko C., Kaushal A., Hammoud D.A., Steffen-Smith E.A., Bent R., Citrin D. et al. Role of early postradiation magnetic resonance imaging scans in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 83 (4): 1252–6.
46. Combs S.E., Steck I., Schulz-Ertner D., Welzel T., Kulozik A.E., Behnisch W. et al. Long-term outcome of high-precision radiotherapy in patients with brain stem gliomas: results from a difficult-to-treat patient population using fractionated stereotactic radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2009; 91 (1): 60–6.
47. Klimo P. Jr, Pai Panandiker A.S., Thompson C.J. Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2013; 11 (3): 274–81.
48. Jackson S., Patay Z., Howarth R., Pai Panandiker A.S., Onar-Thomas A., Gajjar A. et al. Clinico-radiologic characteristics of long-term survivors of diffuse intrinsic pontine glioma. *J. Neurooncol.* 2013; 114 (3): 339–44.
49. Fried I., Hawkins C., Scheinmann K., Tsangaris E., Hesselson L., Bartels U. et al. Favorable outcome with conservative treatment for children with low grade brainstem tumors. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 58 (4): 556–60.
50. Pollack I.F., Shultz B., Mulvihill J.J. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Neurology.* 1996; 46 (6): 1652–60.
51. Gururangan S., Chi S.N., Young Poussaint T., Onar-Thomas A., Gilbertson R.J., Vajapeyam S. et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J. Clin Oncol.* 2010; 28 (18): 3069–75.
52. Wolff J.E., Rytting M.E., Vats T.S., Zage P.E., Ater J.L., Woo S. et al. Induction treatment for diffuse intrinsic pontine glioma, experience of M.D. Anderson Cancer Center. *Anticancer. Res.* 2011; 31 (6): 2265–9.
53. Dunkel I.J., O'Malley B., Finlay J.L. Is there a role for high-dose chemotherapy with stem cell rescue for brain stem tumors of childhood? *Pediatr. Neurosurg.* 1996; 24 (5): 263–6.
54. Buczkowicz P., Hoeman C., Rakopoulos P., Pajovic S., Letourneau L., Dzamba M. et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat. Genet.* 2014; 46 (5): 451–6.
55. Ballester L.Y., Wang Z., Shandilya S., Miettinen M., Burger P.C., Eberhart C.G. et al. Morphologic characteristics and immunohistochemical profile of diffuse intrinsic pontine gliomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (9): 1357–64.

Поступила 18.11.2014