

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОВТОРНОМ ОБЛУЧЕНИИ ДИФFUЗНОЙ ОПУХОЛИ СТВОЛА МОЗГА У ДЕТЕЙ

Ю. Д. Удалов<sup>1</sup>, Е. Л. Слобина<sup>1</sup> ✉, Л. А. Данилова<sup>1</sup>, О. Г. Желудкова<sup>2</sup>, В. А. Киселев<sup>1,4</sup>, А. В. Незвецкий<sup>1</sup>, А. М. Демидова<sup>1,4</sup>, А. В. Иванов<sup>1</sup>, А. В. Дыкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии Федерального медико-биологического агентства, Дмитровград, Россия

<sup>2</sup> Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого, Москва, Россия

<sup>3</sup> Российский научный центр рентгенодиагностики, Москва, Россия

<sup>4</sup> Дмитровградский инженерно-технологический институт национального исследовательского ядерного университета «МИФИ», Дмитровград, Россия

В настоящее время полное и стойкое излечение диффузных опухолей ствола мозга (СМ) у детей невозможно. Современная лучевая терапия диффузных опухолей СМ, включая терапию протонами, является важным элементом комплексного лечения, особенно у пациентов детского возраста с отягощенным анамнезом. В статье обсуждены вопросы специального противоопухолевого лечения диффузных опухолей ствола мозга у детей и представлен сложный клинический случай повторной лучевой терапии рецидива неverified диффузной опухоли СМ у девятилетнего мальчика с применением протонной терапии (ПТ). Проведение повторной лучевой терапии протонами при диффузных опухолях СМ является эффективным методом сохранения, а иногда улучшения качества жизни у детей и увеличения ее продолжительности.

**Ключевые слова:** диффузная опухоль ствола головного мозга, повторная лучевая терапия, протонная терапия

**Финансирование:** публикация подготовлена в рамках НИР «Создание и сопровождение базы данных пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России» в соответствии с Государственным заданием № 388-00141-21-00 от 24.12.2020.

**Вклад авторов:** Ю. Д. Удалов — инициатор публикации; Е. Л. Слобина — ответственный автор за написание статьи, лечение пациента на первом этапе специального противоопухолевого лечения; Л. А. Данилова — председатель консилиума по определению тактики лечения пациентов, определение тактики лечения пациента; О. Г. Желудкова — определение тактики лечения пациента, общее курирование лечения пациента; В. А. Киселев — расчеты суммарных очаговых доз на всех этапах лучевого лечения и их распределение в пространстве и времени; А. В. Незвецкий — проведение противоопухолевого лечения с применением протонной терапии; А. М. Демидова, А. В. Дыкина — планирование протонной терапии; А. В. Иванов — проведение лучевой терапии.

✉ **Для корреспонденции:** Елена Леонидовна Слобина  
ул. Курчатова, д. 5В, г. Дмитровград, 433507, Россия; slobina@fvcmmail.ru

**Статья получена:** 04.10.2021 **Статья принята к печати:** 12.11.2021 **Опубликована онлайн:** 07.12.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.039

## PROTON THERAPY FOR RE-IRRADIATION OF PEDIATRIC DIFFUSE BRAIN STEM TUMORS

Udalov YuD<sup>1</sup>, Slobina EL<sup>1</sup> ✉, Danilova LA<sup>1</sup>, Zheludkova OG<sup>2</sup>, Kiselev VA<sup>1,4</sup>, Nezvetzky AV<sup>1</sup>, Demidova AM<sup>1,4</sup>, Ivanov AV<sup>1</sup>, Dykina AV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology of FMBA, Dimitrovgrad, Russia

<sup>2</sup> Voino-Yasensky Research and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Scientific Center for Roentgenoradiology, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Dimitrovgrad Institute of Engineering and Technology of the National Research Nuclear University MEPhI, Dimitrovgrad, Russia

Currently, there is no cure for pediatric diffuse brain stem (BS) tumors. Radiotherapy, including proton therapy, is an important component of combination treatment for this cancer, especially in children with a complicated medical history. The article addresses the issues of therapy for pediatric BS tumors and reports the use of proton re-irradiation in a 9-year-old boy with unverified diffuse BS tumor. Proton re-irradiation is an effective treatment option that can sustain and improve the quality of life and prolong survival in children with diffuse BS tumors.

**Keywords:** diffuse brainstem tumor, re-irradiation, proton therapy

**Funding:** the article is part of the research project on *Creating and maintaining a database of patients undergoing proton therapy for cancer for FMBA, Russia* and was conducted under the State Assignment 388-00141-21-00 dated December 24, 2020.

**Author contribution:** Udalov YuD initiated the publication; Slobina EL delivered medical care and photon irradiation at the first stage of treatment and was responsible for writing the manuscript; Danilova LA chairman of the medical council that proposed treatment strategy; Zheludkova OG pediatric oncologist, that proposed treatment strategy and supervised all stages of treatment; Kiselev VA calculated total radiation doses and their temporal and spatial distribution at all treatment stages; Nezvetzky AV delivered medical care and proton irradiation at the second stage of treatment; Demidova AM planned proton therapy; Ivanov AV responsible for the anesthetic support of the patient's radiation therapy sessions; Dykina AV planned photon therapy.

✉ **Correspondence should be addressed:** Elena L. Slobina  
Kurchatova, 5V, Dimitrovgrad, 433507, Russia; slobina@fvcmmail.ru

**Received:** 04.10.2021 **Accepted:** 12.11.2021 **Published online:** 07.12.2021

**DOI:** 10.47183/mes.2021.039

Лечение диффузных опухолей ствола мозга (СМ) у детей до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Их радикальное удаление невыполнимо ввиду анатомической особенности этой области головного мозга (ГМ), наличия в ней жизненно важных центров, отвечающих за процессы жизнедеятельности организма. Чаще всего, по данным аутопсий, опухоли СМ представлены астроцитарными образованиями различной степени дифференцировки и эпендимомы [1]. Эффективных препаратов для лекарственного лечения опухолей СМ у детей также пока

не создано [2–6]. Основным методом лечения опухолей СМ является лучевая терапия (ЛТ), при применении которой удается сдержать на какое-то время развитие опухоли и сохранить или улучшить качество жизни ребенка. ЛТ опухолей СМ увеличивает продолжительность жизни и улучшает неврологический статус пациентов [7, 8]. В то же время излечение таких пациентов с помощью ЛТ невозможно, несмотря на имеющееся современное радиотерапевтическое оборудование, различные источники излучения, разработку новых методик

планирования и лечения с учетом радиобиологических и молекулярных прогностических факторов [8–12]. Эффект от лечения опухолей СМ у детей временный и непродолжительный, что обусловлено в первую очередь степенью злокачественности образования или агрессивным сценарием его развития. В связи с этим перспективна разработка методов лечения опухолей СМ, связанных с целевым воздействием на генетический аппарат опухоли как таргетной терапией, так и индивидуальными противоопухолевыми вакцинами [13]. Одной из главных причин неуспешного специального противоопухолевого лечения этих опухолей является повторный рост первичной опухоли в области СМ и, крайне редко, метастазирование. Повторная ЛТ остается одним из немногих методов помощи детям с опухолями СМ при продолженном росте опухоли или ее рецидиве [14–16]. На сегодняшний день у детей с диффузными опухолями СМ главной целью лечения является сохранение или улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности, что может быть обеспечено применением самых современных методов ЛТ, включая ПТ [17, 18].

### Описание клинического случая

Ниже представлен один из клинических примеров повторной ЛТ диффузной опухоли СМ у ребенка с применением ПТ в Федеральном научно-клиническом центре медицинской радиологии и онкологии ФМБА России (Димитровград, Россия) [19].

Пациент Г., 9 лет. Клинический диагноз: С71.7 диффузная глиома СМ (июль 2019 г.), неверифицированная. В декабре 2020 г. произошел рецидив, в сентябре 2021 г. — стабилизация. Осложнение диагноза: окклюзионная гидроцефалия.

У мальчика в возрасте 9 лет появились головные боли, нарушение походки, косоглазие, рвота в утренние часы. При МРТ ГМ, проведенной 10.07.2019, выявлено диффузное образование СМ размерами 58 × 34 × 40 мм с распространением на правые отделы моста, правую ножку и гемисферу мозжечка (рис. 1).

Пациенту 24.07.2019 выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ).

С 02.08.2019 по 12.09.2019 проведена 3D-конформная ЛТ фотонами диффузной опухоли СМ, разовая очаговая доза (РОД) составила 1,8 Гр, суммарная

очаговая доза (СОД) — 54 Гр (рис. 2).

Через два месяца после завершения ЛТ 05.11.2019 при МРТ ГМ опухоль не выявлена, зон накопления контрастного вещества нет (рис. 3).

При ПЭТ/КТ с 11С-метионином ГМ 05.11.19. признаков метаболически активной опухоли в структурах ГМ не выявлено.

В течение 15 месяцев проводили динамическое наблюдение пациента.

В декабре 2020 г. при МРТ ГМ (08.12.2020) и ПЭТ/КТ с 11С-метионином (11.01.2021) была обнаружена отрицательная динамика: появились диффузные изменения СМ, продолженный рост опухоли — в варолиевом мосту возник очаг повышенного накопления радиофармпрепарата (индекс накопления (ИН) = 2,2) размерами 21 × 15 × 22 мм, который совпадает с изменениями на МРТ (рис. 4).

По заключению врачебного консилиума с учетом диагноза, сроков ранее проведенной ЛТ и рецидива опухоли СМ пациенту назначено проведение повторной ЛТ рецидива опухоли СМ методом ПТ.

С 26.01.2021 по 05.03.2021 в ФНКЦРиО ФМБА России пациенту проведена ПТ области метаболически активного рецидивного роста диффузной опухоли СМ с дозиметрическим планированием по ПЭТ/КТ с 11С-метионином на системе ПТ ProteusPlus 235 (IBA; Бельгия) с использованием методики оптимизированной протонной терапии с модуляцией интенсивности дозы IMPT (Intensity-Modulated Proton Therapy) [17] в режиме ежедневного фракционирования дозы РОД 1,8 Гр, СОД 50,4 Гр на фоне сопроводительной противоотечной терапии кортикостероидами ежедневно с полной регрессией опухоли СМ. Число фракций ПТ — 28, покрытие мишени — D98% = 98% Гр (рис. 5). За время лечения побочных эффектов ПТ отмечено не было.

Пациент выписан домой под наблюдение детским онкологом и профильными специалистами. На протяжении шести месяцев идет динамическое наблюдение пациента. Признаки опухолевого роста и неврологического дефицита с функционирующим ВПШ отсутствуют (сентябрь 2021 г.).

### Обсуждение клинического случая

Основной причиной смерти детей от злокачественных новообразований ЦНС являются диффузные внутренние

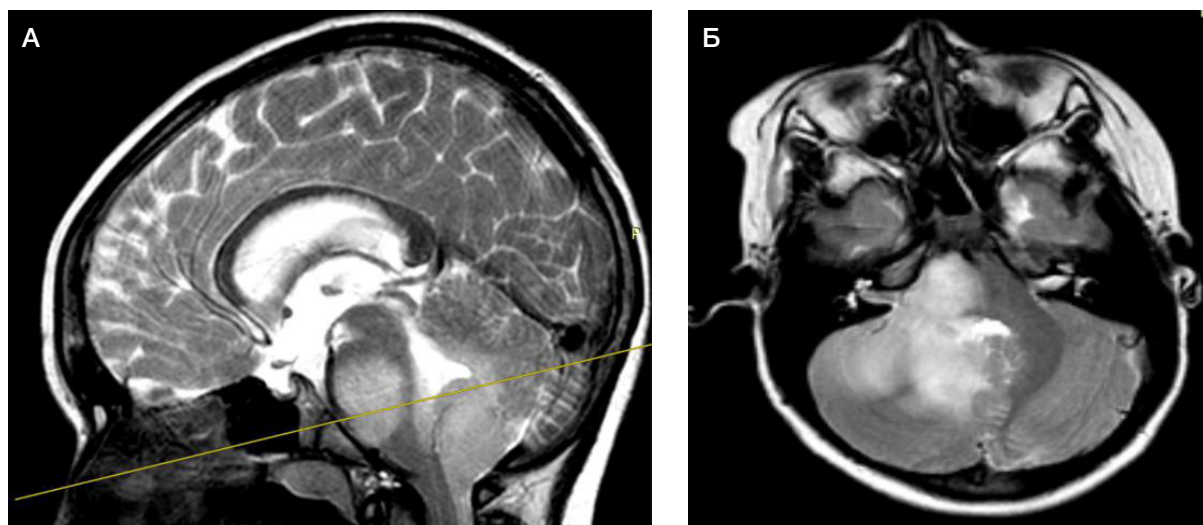


Рис. 1. МРТ головного мозга, проведенная 10.07.2019 до начала ЛТ в сагитальной (А) и аксиальной (Б) плоскостях

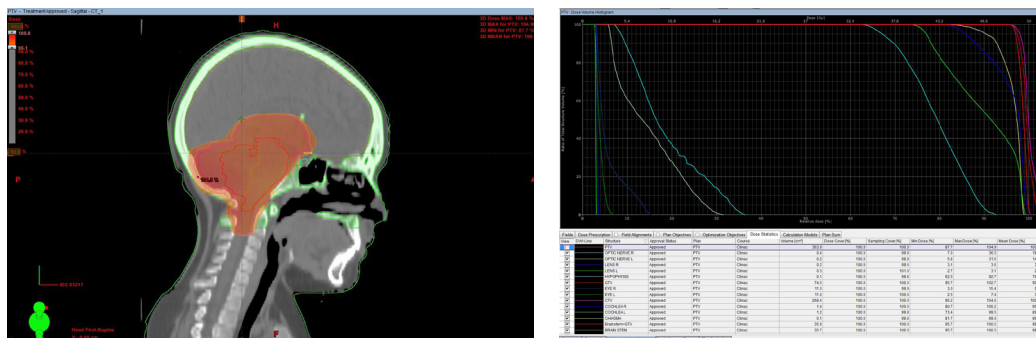


Рис. 2. Дозное распределение фотонной 3D-конформной ЛТ диффузной опухоли СМ в сагиттальной плоскости и гистограмма «доза-объем» (DVH)

глиомы моста (diffuse intrinsic pontine glioma, или DIPG). Это агрессивные опухоли, которые составляют 75–80% опухолей СМ у детей и до 10% всех опухолей ЦНС у детей [20–22]. Прогноз для детей с DIPG значительно хуже, чем при других опухолях СМ и злокачественных глиомах с учетом их локализации, потому что мост содержит структуры, отвечающие за функции организма, критически важные для поддержания жизни, такие как дыхание, сердцебиение, поддержание артериального давления [22]. Несмотря на многочисленные клинические испытания препаратов химиотерапии (ХТ) и модификаторов биологической реакции, средняя выживаемость у детей с опухолями СМ не превышает одного года с момента постановки диагноза [16, 20–24]. Не существует эффективного лечения для рецидивирующей/прогрессирующей опухоли СМ после ЛТ, а время до смерти после рецидива составляет примерно три месяца [25]. Различные подходы к лечению, включая повторную ЛТ и применение системных агентов, используют без каких-либо стандартов лечения таких пациентов в рефрактерных и повторяющихся условиях. ЛТ является единственным методом лечения, который, как было показано, продлевает выживаемость после установления диагноза рецидивирующей/прогрессирующей DIPG [26, 27]. С увеличением числа доказательств безопасности такого подхода в лечении опухолей ЦНС у детей, повторную ЛТ все чаще используют в лечении детей с рецидивирующими/прогрессирующими DIPG [28–30].

ЛТ остается важным компонентом комплексного лечения для многих детских опухолей ЦНС, в том числе DIPG. Повторную ЛТ безопасно используют при лечении

рецидивирующих эпендимом и медуллобластом с увеличением срока выживаемости и, несмотря на то что было проведено только одно нерандомизированное исследование фазы 2, было показано: это безопасный подход в лечении прогрессирующих DIPG, который может продлить выживаемость [26, 29, 30]. До настоящего времени в практике повторной ЛТ опухолей ЦНС у детей отсутствуют закономерности и стандарты лечения. Большинство радиотерапевтов и детских онкологов рассматривают СОД, равную 20–36 Гр, как лечебную дозу при повторной ЛТ опухолей СМ, однако число сеансов повторной ЛТ, использование системных агентов в комплексе с повторной ЛТ и показаниями или противопоказаниями к проведению таких лечебных опций различаются.

Несколько исследовательских групп провели ретроспективные исследования результатов повторной ЛТ небольших когорт пациентов детского возраста с рецидивирующими/прогрессирующими DIPG.

В MD Anderson онкологическом центре Техасского университета пяти пациентам детского возраста была проведена повторная ЛТ (у одного пациента СОД — 18 Гр, РОД — 1,8 Гр; у четырех пациентов СОД — 20 Гр, РОД — 2 Гр) с одновременной ХТ при второй или последующих прогрессиях DIPG. Пациенты этой когорты перенесли повторную ЛТ с минимальными побочными эффектами (не выше 2 ст. по классификации RTOG). Медиана времени до прогрессирования — 5 месяцев [31].

Итальянская группа исследователей использовала повторную ЛТ вместе с нимотозумабом и винорельбином в испытании фазы 2 для пациентов с впервые

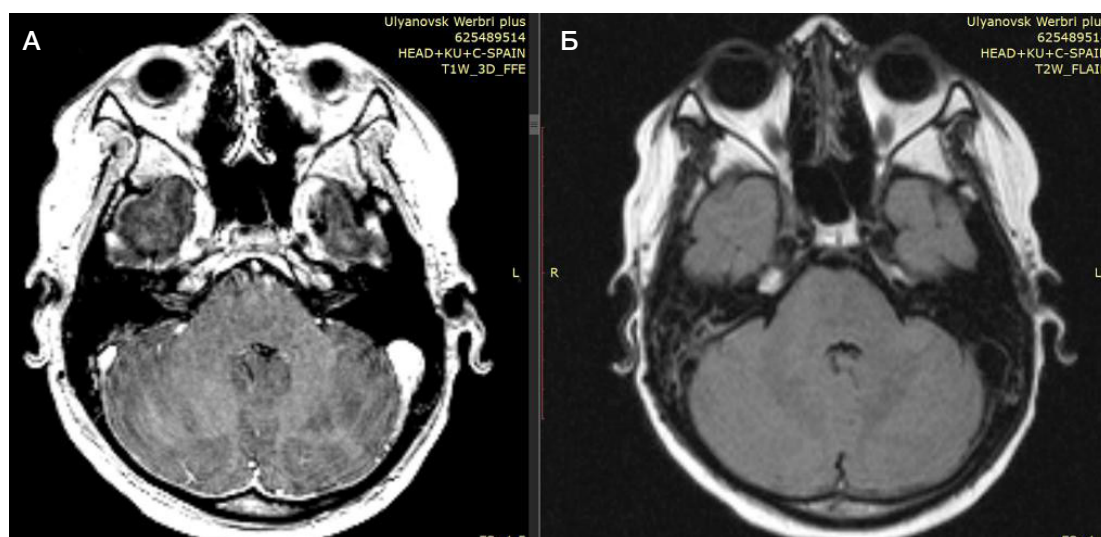


Рис. 3. Через 1,5 месяца после завершения ЛТ (31.10.2019). Изображения МРТ ГМ в аксиальной плоскости: T1W (А) и T2W FLAIR (Б)



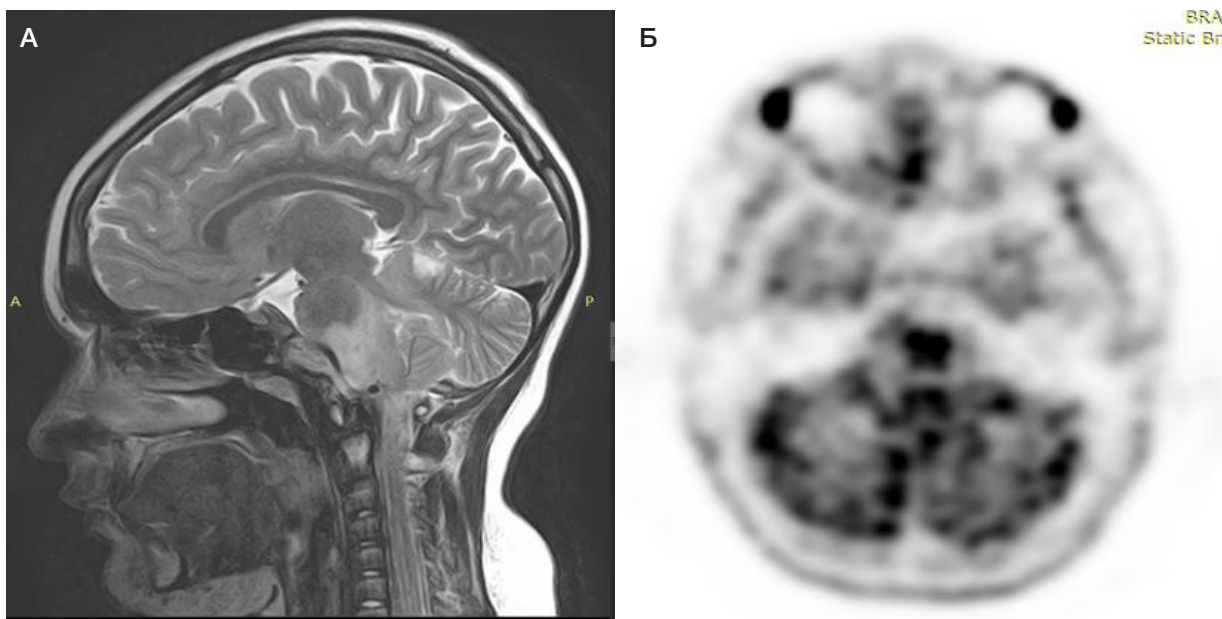


Рис. 4. А. МРТ ГМ в сагитальной плоскости (08.12.2020). Б. ПЭТ/КТ с 11С-метионином в аксиальной плоскости (11.01.2021)

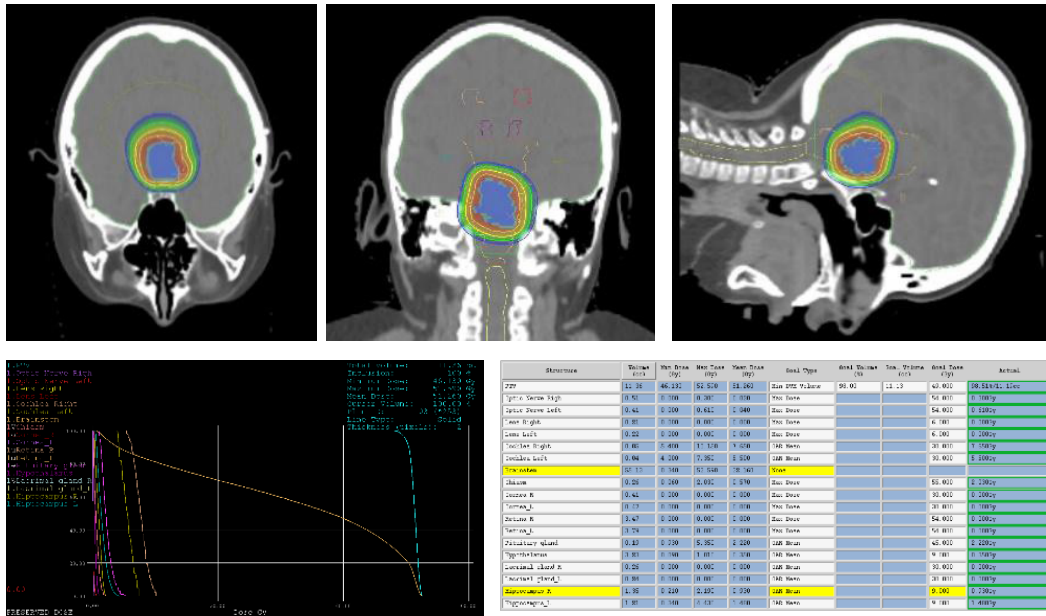
установленным диагнозом DIPG; при прогрессировании они применяли повторную ЛТ. У 20 пациентов была отмечена прогрессия опухоли, из которых у 16 — ее локальное прогрессирование. Локальную повторную ЛТ (СОД — 19,8 Гр, РОД — 1,8 Гр) провели 11 пациентам. Из пяти пациентов с диссеминацией опухоли четверым была проведена локальная повторная ЛТ как первичного, так и метастатического опухолевых очагов. Такой подход хорошо переносили пациенты без каких-либо неожиданных побочных эффектов или ухудшения неврологического статуса. Средняя выживаемость после повторной ЛТ составила 6 месяцев (6 недель — 14 месяцев) [32].

Ретроспективный обзор европейских исследователей случаев DIPG включал анализ результатов лечения 31 пациента, которые были повторно облучены при первой прогрессии (РОД — 1,8 Гр, СОД — 30 Гр), некоторым пациентам проводили сопутствующую ХТ. Клиническое улучшение было отмечено у 77% пациентов и их состояние после повторной ЛТ не представляло угрозы для жизни. В этом исследовании сообщается о смертельной токсичности комплексной терапии. Средняя выживаемость в этом исследовании составила 6,4 месяца после повторной ЛТ по сравнению с тремя месяцами в историческом контроле, когда не проводили повторную ЛТ при прогрессировании опухоли [15].

Еще один ретроспективный обзор был представлен канадскими коллегами. Повторную ЛТ при прогрессировании опухоли проводили 16 пациентам с DIPG. Локальная повторная ЛТ была проведена 14 пациентам (СОД — 21,6–36 Гр). Двум пациентам — ЛТ всего ГМ (СОД — 30,6 Гр) по поводу диссеминации опухоли. Дозы ЛТ в этом исследовании варьировали, средняя СОД — 24 Гр (12–36 Гр). Средняя РОД при повторном облучении DIPG составила 2 Гр (1–9 Гр). Среднее время от момента установления диагноза до прогрессирования — 10,5 месяца (4–37 месяцев). Одному пациенту провели третий курс ЛТ через 6 месяцев после повторной ЛТ (СОД — 21,6 Гр). Еще одному — одновременно системную терапию бевацизумабом; всех остальных пациентов лечили только ЛТ. Семь пациентов прошли системную противоопухолевую терапию после повторной ЛТ различными препаратами, включая темозоломид, вальпроовую кислоту, нимотузумаб,

бевацизумаб. Повторную ЛТ хорошо переносили все пациенты, за исключением одного — у него развился некроз моста, прогрессирующий до дисфункции мозжечка с развитием тетрапареза после СОД — 30 Гр и РОД — 3 Гр. Стероиды не применяли у шести пациентов и их прием был прекращен у четырех пациентов в конце повторной ЛТ в этой когорте пациентов. Несмотря на медиану времени наблюдения от момента постановки диагноза, достигающую 19,2 месяца, все пациенты умерли с медианой выживаемости после повторной ЛТ 6,48 месяца (3,8–13,3 месяца) по сравнению с тремя месяцами (3,8–13,9 месяца) в группе исторического контроля из 46 пациентов с прогрессирующей DIPG, которых повторно не облучали ( $p = 0,0001$ ) [16].

Российские исследователи ретроспективно проанализировали результаты повторной ЛТ 20 детей с разными опухолями СМ в период 2001–2011 гг. Всем им ранее проводили ЛТ опухоли (СОД = 50–55 Гр) и у семи детей — в сочетании с ХТ темозоломидом. Поводом для повторного лечения стало возобновление роста опухоли, подтвержденное клинически и рентгенологически. Интервал между окончанием первичного лечения и началом повторной ЛТ составлял 5–32 месяца, средний интервал — 12 месяцев. Повторную ЛТ сочетали с адъювантной системной терапией: темозоломид — у 10 пациентов и бевацизумаб — у трех. СОД повторной ЛТ составила менее 30 Гр у 10 пациентов, 31–45 Гр — у девяти и 50 Гр — у одного пациента. В процессе лечения состояние пяти пациентов, имевших рентгенологические признаки разрушения опухоли, ухудшилось, лечение было прекращено. Средняя выживаемость составила 3,5 месяца. У всех остальных на МРТ ГМ не было признаков деструкции опухоли и отмечены положительные субъективные эффекты в виде полного или частичного регресса неврологических нарушений. В этой группе 93% выжили 6 месяцев от начала второго курса лечения, 53% — 1 год, 40% — 1,5 года, 20% — 2 года. Один пациент выжил более 5 лет, он прожил 13 лет. В одном случае через 5 месяцев после повторной ЛТ (СОД = 50 Гр) были выявлены симметричные очаги некроза полушарий мозжечка, сочетающиеся со стойким ростом опухоли [2, 3, 8, 14].



**Рис. 5.** Дозное распределение ПТ рецидива диффузной опухоли СМ и гистограмма «доза–объем»

Анализ литературы и клинический опыт показали, что в настоящее время полное и стойкое излечение диффузных опухолей СМ у детей невозможно. Максимальный эффект комплексной терапии при использовании современных методик ЛТ и существующих препаратов лекарственной терапии — стабилизация роста опухоли СМ. Несмотря на то что до настоящего времени в практике повторной ЛТ опухолей ЦНС у детей отсутствуют закономерности и стандарты лечения, повторная ЛТ при диффузных опухолях СМ у

детей является эффективным методом сохранения, а иногда улучшения качества жизни пациентов детского возраста и увеличения ее продолжительности [34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная ЛТ диффузных опухолей СМ, включая повторную терапию протонами, является важным элементом комплексного лечения, особенно у пациентов детского возраста с отягощенным анамнезом.

## Литература

1. Хухлаева Е. А., Коновалов А. Н., Пронин И. Н., Корниенко В. Н., Гаврюшин А. В. Нейрорадиология и принципы классификации опухолей ствола головного мозга. Медицинская визуализация. 2011; 6: 62–74.
2. Щербенко О. И., Пархоменко Р. А., Зелинская Н. И., Антоненко Ф. Ф. Лучевая и химиолучевая терапия диффузно растущих опухолей ствола мозга у детей: влияет ли адъювантная химиотерапия на результаты? Онкопедиатрия. 2015; 2 (3): 188–192. DOI 10.15690/onco.v2.i3.1396.
3. Shcherbenko OI, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. The role of adjuvant chemotherapy for radiation therapy of diffusely growing tumors of the brain stem in children. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016; 5: 95.
4. Щербенко О. И., Кумирова Э. В. К вопросу о возможностях персонализации применения химиотерапии опухолей мозга на примере темозоломида. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (2): 84–90. DOI 10.24287/1726-1708-2017-16-2-84-90.
5. Guillamo JS, Doz F, Delattre JY. Brain stem gliomas. Current opinion in neurology. 2001; 14: 711–5.
6. Veldhuijzen van Zanten SEM, El-Khouly FE, Jansen MHA, Bakker DP, Aliaga ES, Haasbeek CJA. et al. A phase I/II study of gemcitabine during radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. J Neurooncol. 2017; 135 (2): 307–315. DOI 10.1007/s11060-017-2575-9.
7. Залущий И. В., Жаврид Э. А., Машевский А. А., Крутилина Н. И., Минайло И. И., Артемова Н. А. и др. Лучевая терапия опухолей центральной нервной системы. Український радіологічний журнал. 2007; 2 (25): 150–153.
8. Щербенко О. И., Пархоменко Р. А., Зелинская Н. И., Современные возможности консервативного лечения неоперабельных глиом головного мозга у детей на примере диффузно растущих опухолей ствола мозга. Онкопедиатрия. 2014; 3: 85.
9. Слюбина Е. Л., Антоненко Ф. Ф., Зелинская Н. И. Применение технологии VMAT в лечении опухолей у детей. Исследования и практика в медицине. 2017; 4 (S1): 97.
10. Русакова А. Д., Вельчева А. И., Лушников А. Н. Новые методы лучевого лечения опухолей головного мозга. Университетская медицина Урала. 2021; 7 (2): 25–26.
11. Slobina E, Abbasova E, Zheludkova O, Smyslov A, Dykina A, Vasilyev V, et al. PET-CT for Radiotherapy Planning of Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors. Book of Abstracts: International Conference on Clinical PET-CT and Molecular Imaging in the Era of Theranostics (IPET-2020), Vienna, Austria, 2020 24–26 Nov. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2020. p. 131–132.
12. Слюбина Е. Л. Основы фракционирования дозы лучевой терапии. Онкологический журнал. 2008; 2 (6): 173–86.
13. Arnone CM, Polito VA, Mastronuzzi A, Carai A, Diemedi FC, Antonucci L, et al. Oncolytic adenovirus and gene therapy with EphA2- BiTE for the treatment of pediatric high-grade gliomas. Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021; 9: e001930. DOI 10.1136/jitc-2020-001930.
14. Shcherbenko OI, Zheludkova OG, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. Reirradiation treatment of diffuse brain stem tumors in children. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016; S: 97.
15. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M, van Beek K, et al. Survival benefit for patients with

- diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. *Eur J Cancer*. 2017; 73: 38–47. DOI 10.1016/j.ejca.2016.12.007.
16. Lassaletta A, Strother D, Laperriere N, Hukin J, Vanan MI, Goddard K, et al. Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: The Canadian experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65 (6): e26988. DOI: 10.1002/pbc.26988.
  17. Климанов В. А., Самойлов А. С., Удалов Ю. Д., Гаджинов А. Э., Пешкин Я. А. Физика планирования протонной лучевой терапии. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019; 64 (2): 23–32. DOI: 10.12737/article\_5ca5e2677a1a06.60363700.
  18. Щербенко О. И. Ускоренные протоны в лечении опухолей ЦНС у детей: обзор литературы. Практическая онкология. 2017; 18 (3): 298–306.
  19. Удалов Ю. Д., Крючко Д. С., Слобина Е. Л., Степанюченко Е. М., Данилова Л. А., Киселев В. А., Васильева И. В., авторы; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ФНКЦРиО ФМБА России), правообладатель. База данных пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России. Свидетельство о государственной регистрации базы данных РФ №2021620627. 02.04.2021.
  20. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez AE, Heymans MW, Warmuth-Metz M, Hargrave D, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. *Neuro Oncol*. 2015; 17 (1): 160–6. DOI: 10.1093/neuonc/nou104.
  21. Pierre-Aurélien B, Alexandru S, Federico DR, Justyna K, Carmine M, Didier F. Diffuse intrinsic pontine glioma in children: document or treat? *World Neurosurg*. 2016; 93: 485.e11–485.e14.
  22. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. *Front Oncol*. 2012; 2: 205.
  23. Sison J, Tran H, Margol A, Tiwari N, Garcia KM, Cotter J, et al. Palliative care options for a young adult patient with a diffuse intrinsic pontine glioma. *Cureus*. 2017; 9 (8): e1580.
  24. Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in children — what can we learn from the past? *Front Oncol*. 2015; 5: 237.
  25. Kline C, Liu SJ, Duriseti S, Banerjee A, Nicolaidis Th, Raber Sh, et al. Reirradiation and PD-1 inhibition with nivolumab for the treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: a single-institution experience. *J Neurooncol*. 2018; 140 (3): 629–38. DOI: 10.1007/s11060-018-2991-5.
  26. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol*. 2006; 7 (3): 241–8.
  27. Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77 (1): 113–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.031.
  28. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK., Schoenhoff N, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83 (5): 1541–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.039.
  29. Tsang DS, Murray L, Ramaswamy V, Zapotocky M, Tabori U, Bartels U, et al. Craniospinal irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent intracranial ependymoma. *Neuro Oncol*. 2019 Mar 18; 21 (4): 547–57. DOI: 10.1093/neuonc/noy191. PMID: 30452715; PMCID: PMC6422429.
  30. Bakst RL, Dunkel LJ, Gilheeny S, Khakoo Y, Becher O, Souweidane MM, et al. Reirradiation for recurrent medulloblastoma. *Cancer*. Nov 1 2011; 117 (21): 4977–82. DOI: 10.1002/cncr.26148. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21495027.
  31. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, Woo SY, Vats TS, Rytting ME, et al. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Am J Clin Oncol*. Feb 2012; 35 (1): 51–57. DOI: 10.1097/COC.0b013e318201a2b7. PMID: 21297433.
  32. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavella E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neurooncol*. Jun 2014; 118 (2): 305–12. DOI: 10.1007/s11060-014-1428-z.
  33. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavella E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Correction to: Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *Journal of Neuro-Oncology*. 2018; 138 (3): 679–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2893-6>.
  34. Cacciotti C, Liu KX, Haas-Kogan DA, Warren KE. Reirradiation practices for children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neurooncol Pract*. 2020 Oct 6; 8 (1): 68–74. DOI: 10.1093/nop/npaa063. PMID: 33664971; PMCID: PMC7906270.

## References

1. Huhlaeva EA, Kononov AN, Pronin IN, Kornienko VN, Gavryushin AV. Nejroradiologija i principy klassifikacii opuholej stvola golovnog mozga. Medicinskaja vizualizacija. 2011; 6: 62–74. Russian.
2. Shcherbenko OI, Parhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. Luchevaja i himioluchevaja terapija diffuzno rastushhih opuholej stvola mozga u detej: vlijaet li ad"juvantnaja himioterapija na rezul'taty? *Onkopediatrija*. 2015; 2 (3): 188–192. DOI 10.15690/onco.v2.i3.1396. Russian.
3. Shcherbenko OI, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. The role of adjuvant chemotherapy for radiation therapy of diffusely growing tumors of the brain stem in children. *The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 5: 95.
4. Shcherbenko OI, Kumirova EV. K voprosu o vozmozhnostjah personalizacii primenenija himioterapii opuholej mozga na primere temozolomida. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017; 16 (2): 84–90. DOI 10.24287/1726-1708-2017-16-2-84-90. Russian.
5. Guillemo JS, Doz F, Delattre JY. Brain stem gliomas. *Current opinion in neurology*. 2001; 14: 711–5.
6. Veldhuijzen van Zanten SEM, El-Khouly FE, Jansen MHA, Bakker DP, Aliaga ES, Haasbeek CJA, et al. A phase I/II study of gemcitabine during radiotherapy in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol*. 2017; 135 (2): 307–315. DOI 10.1007/s11060-017-2575-9.
7. Zalucky IV, Zhavrid EA, Mashevsky AA, Krutikina NI, Minailo II, Artemova NA, i dr. Luchevaja terapija opuholej central'noj nervnoj sistemy. *Ukrains'kij radiologichnij zhurnal*. 2007; 2 (25): 150–153.
8. Shcherbenko OI, Parhomenko RA, Zelinskaya NI. Sovremennye vozmozhnosti konservativnogo lechenija neoperabel'nyh gliom golovnog mozga u detej na primere diffuznorastushhih opuholej stvola mozga. *Onkopediatrija*. 2014; 3: 85. Russian.
9. Slobina EL, Antonenko FF, Zelinskaya NI. Primenenie tehnologii VMAT v lechenii opuholej u detej. *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2017; 4 (S1): 97. Russian.
10. Rusakova AD, Velcheva AI, Lushnikova NE. Novye metody luchevogo lechenija opuholej golovnog mozga. *Universitetskaja medicina Urala*. 2021; 7 (2): 25–26. Russian.
11. Slobina E, Abbasova E, Zheludkova O, Smyslov A, Dykina A, Vasilyev V, et al. PET-CT for Radiotherapy Planning of Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors. *Book of Abstracts: International Conference on Clinical PET-CT and Molecular Imaging in the Era of Theranostics (IPET-2020)*, Vienna, Austria, 2020 24–26 Nov. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2020. p. 131–132.
12. Slobina EL. Osnovy frakcionirovaniya dozy luchевой terapii. *Onkologicheskij zhurnal*. 2008; 2 (6): 173–86. Russian.
13. Arnone CM, Polito VA, Mastronuzzi A, Carai A, Diomedei FC, Antonucci L, et al. Oncolytic adenovirus and gene therapy with EphA2- BITE for the treatment of pediatric high-grade gliomas.

- Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021; 9: e001930. DOI 10.1136/jitc-2020-001930.
14. Shcherbenko OL, Zheludkova OG, Parkhomenko RA, Zelinskaya NI, Antonenko FF. Reirradiation treatment of diffuse brain stem tumors in children. The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016; S: 97.
15. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M, van Beek K, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. Eur J Cancer. 2017; 73: 38–47. DOI 10.1016/j.ejca.2016.12.007.
16. Lassaletta A, Strother D, Laperriere N, Hukin J, Vanan MI, Goddard K, et al. Reirradiation in patients with diffuse intrinsic pontine gliomas: The Canadian experience. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65 (6): e26988. DOI: 10.1002/pbc.26988.
17. Klimanov VA, Samojlov AS, Udalov YuD, Gadzhinov AE, Peshkin YA. Fizika planirovaniya protonnoj luchevoj terapii. Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2019; 64 (2): 23–32. DOI: 10.12737/article\_5ca5e2677a1a06.60363700. Russian.
18. Shcherbenko OL. Uskorennyye protony v lechenii opuholej CNS u detej: obzor literatury. Prakticheskaja onkologija. 2017; 18 (3): 298–306. Russian.
19. Udalov YuD, Kryuchko DS, Slobina EL, Stepanyuchenko EM, Danilova LA, Kiselev VA, Vasileva IV, avtory: Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe uchrezhdenie «Federal'nyj nauchno-klinicheskij centr medicinskoj radiologii i onkologii» Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva (FGBU FNKCRiO FMBA Rossii), pravoobladatel'. Baza dannyh pacientov, poluchavshih protonnuju terapiju po povodu onkologicheskikh zabolevanij v sisteme FMBA Rossii. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii bazy dannyh RF #2021620627. 02.04.2021. Russian.
20. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez AE, Heymans MW, Warmuth-Metz M, Hargrave D, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. Neuro Oncol. 2015; 17 (1): 160–6. DOI: 10.1093/neuonc/nou104.
21. Pierre-Aurélien B, Alexandru S, Federico DR, Justyna K, Carmine M, Didier F. Diffuse intrinsic pontine glioma in children: document or treat? World Neurosurg. 2016; 93: 485.e11–485.e14.
22. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. Front Oncol. 2012; 2: 205.
23. Sison J, Tran H, Margol A, Tiwari N, Garcia KM, Cotter J, et al. Palliative care options for a young adult patient with a diffuse intrinsic pontine glioma. Cureus. 2017; 9 (8): e1580.
24. Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in children — what can we learn from the past? Front Oncol. 2015; 5: 237.
25. Kline C, Liu SJ, Duriseti S, Banerjee A, Nicolaides Th, Raber Sh, et al. Reirradiation and PD-1 inhibition with nivolumab for the treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: a single-institution experience. J Neurooncol. 2018; 140 (3): 629–38. DOI: 10.1007/s11060-018-2991-5.
26. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. Lancet Oncol. 2006; 7 (3): 241–8.
27. Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 77 (1): 113–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.031.
28. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK., Schoenhoff N, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; 83 (5): 1541–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.10.039.
29. Tsang DS, Murray L, Ramaswamy V, Zapotocky M, Tabori U, Bartels U, et al. Craniospinal irradiation as part of re-irradiation for children with recurrent intracranial ependymoma. Neuro Oncol. 2019 Mar 18; 21 (4): 547–57. DOI: 10.1093/neuonc/noy191. PMID: 30452715; PMCID: PMC6422429.
30. Bakst RL, Dunkel LJ, Gilheeny S, Khakoo Y, Becher O, Souweidane MM, et al. Reirradiation for recurrent medulloblastoma. Cancer. Nov 1 2011; 117 (21): 4977–82. DOI: 10.1002/cncr.26148. Epub 2011 Apr 14. PMID: 21495027.
31. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, Woo SY, Vats TS, Rytting ME, et al. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. Am J Clin Oncol. Feb 2012; 35 (1): 51–57. DOI: 10.1097/COC.0b013e318201a2b7. PMID: 21297433.
32. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavella E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. J Neurooncol. Jun 2014; 118 (2): 305–12. DOI: 10.1007/s11060-014-1428-z.
33. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavella E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Correction to: Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. Journal of Neuro-Oncology. 2018; 138 (3), 679–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-018-2893-6>.
34. Cacciotti C, Liu KX, Haas-Kogan DA, Warren KE. Reirradiation practices for children with diffuse intrinsic pontine glioma. Neurooncol Pract. 2020 Oct 6; 8 (1): 68–74. DOI: 10.1093/nop/npaa063. PMID: 33664971; PMCID: PMC7906270.