

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.78-90>
УДК: 616-006.04:615.849.114



Променева терапія пухлин стовбура головного мозку у дітей

Северин Ю.П.^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9667-3490, e-mail: yulseveryn75@gmail.com
Вінцевич Л.В.¹, ORCID: 0000-0001-7419-9882, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
Стасюк М.Б.¹, ORCID: 0000-0002-1744-5124, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
Ребенков С.О.¹, ORCID: 0000-0001-8116-5277, e-mail: rebenkov@gmail.com
Русин А.Г.¹, ORCID: 0000-0002-3407-3895, e-mail: nastyarusyn@gmail.com
Карнаухов С.А.¹, ORCID: 0000-0002-2314-1637, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
Попадьянець О.Р.¹, ORCID: 0000-0001-7450-4509, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»
Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

Radiation therapy for brain stem tumor in children

Severyn Y.P.^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9667-3490, e-mail: yulseveryn75@gmail.com
Vintsevych L.V.¹, ORCID: 0000-0001-7419-9882, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
Stassiuk M.B.¹, ORCID: 0000-0002-1744-5124, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
Riebienkov S.O.¹, ORCID: 0000-0001-8116-5277, e-mail: rebenkov@gmail.com
Rusyn A.H.¹, ORCID: 0000-0002-3407-3895, e-mail: nastyarusyn@gmail.com
Karnaukhov S.A.¹, ORCID: 0000-0002-2314-1637, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
Popadiynets O.P.¹, ORCID: 0000-0001-7450-4509, e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com

¹National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT»
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine
²Shupyk National Healthcare University of Ukraine
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

пухлини стовбурових відділів головного мозку, дифузна гліома моста, лікування, променева терапія.

Для кореспонденції:

Северин Юлія Петрівна
Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України, Центр радіології; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135;
e-mail: yulseveryn75@gmail.com

© Северин Ю.П., Вінцевич Л.В.,
Стасюк М.Б., Ребенков С.О.,
Русин А.Г., Карнаухов С.А.,
Попадьянець О.Р., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Пухлини центральної нервової системи посідають перше місце у структурі причин летальності від злоякісних пухлин серед дітей. Пухлини стовбурових відділів головного мозку складають від 10,0 до 15,0% всіх внутрішньочерепних новоутворень у цій віковій групі. Етіологія таких пухлин остаточно невідома. Діагностування патології базується на клінічних проявах та магнітно-резонансній візуалізації. Отримання матеріалу для гістологічних досліджень при цій локалізації пов'язане з ризиком розвитку тяжких неврологічних порушень. Попри клінічні дослідження в пошуках таргетної терапії лікування даної патології базується на хіміопроменевої терапії.

Мета роботи – проаналізувати ефективність променевої терапії в монорежимі та у пацієнтів з пухлинами стовбурових відділів головного мозку без фонового прийому темозоломіду, згідно з результатами клінічних досліджень, проведених на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України.

Матеріали та методи. На базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України, у відділенні променевої терапії Центру радіології за час 3-річного існування проліковано на лінійному прискорювачі електронів Elekta Sinergy S 22 особи, які мали діагноз: пухлина стовбурових відділів головного мозку. За гендерним розподілом: 12 хлопчиків віком 3–10 років (54%), 10 дівчаток віком 3–11 років (46,0%). Середній вік склав 6 ± 4 роки. Діагноз у більшості випадків був виставлений радіологічно, але у 4 пацієнтів (18,0%) мав гістологічне підтвердження. Променеву терапію (ПТ) здійснювали згідно з протоколом Highgradeglioma із СОД до 54 Гр за 30 фракцій. Двоє пацієнтів отримали повторну променеву терапію на підставі погіршення неврологічної симптоматики та негативної динаміки за МРТ дослідженням. Планування методик опромінення 3D-CRT, IMRT, VMAT виконували на планувальній системі Мопасо з використанням розрахункового алгоритму MonteCarlo.

Результати та їх обговорення. Застосування ПТ з відповідним протинабряковим медикаментозним супроводом забезпечило значне покращення неврологічного статусу дитини через 5–14 днів від початку. Протягом 4–6-тижневого контролю у 21 пацієнта відмічалось зменшення патологічного вогнища порівняно з первинними розмірами на 17–70%. У 5 пацієнтів спостерігалось розповсюдження

пухлини у великі півкулі чи/або спинний мозок після променевого лікування. Двоє пацієнтів отримали повторну променево терапію через 1 рік та 1 рік і 1 місяць після попередньої, на підставі погіршення неврологічної симптоматики та негативної динаміки за МРТ дослідженням. Середня тривалість життя складала 13 ± 7 міс., у дівчаток була довшою та перевищувала рік в порівнянні з хлопчиками.

Висновки. Пухлини стовбурових відділів головного мозку/дифузні гліоми стовбуру мозку – основна причина дитячої смертності серед пацієнтів із пухлинами центральної нервової системи. Натепер не існує методу радикального лікування хворих із таким діагнозом. Променево терапія є основним стандартом лікування пухлин стовбурових відділів головного мозку, що покращує якість та тривалість життя дитини.

Для цитування:

Северин Ю.П., Вінцевич Л.В., Стасюк М.Б., Ребенков С.О., Русин А.Г., Карнаухов С.А., Попадянecь О.Р. Променево терапія пухлин стовбура головного мозку у дітей. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 1. С. 78–90. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.78-90>

Key words:

brain stem tumors, diffuse intrinsic pontine glioma, treatment, radiation therapy.

For correspondence:

Severyn Yuliia Petrivna
National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, Center of Radiology; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135; e-mail: yulseveryn75@gmail.com

© Severyn Y.P., Vintsevych L.V., Stasiuk M.B., Riebienkov S.O., Rusyn A.H., Karnaukhov S.A., Popadiynets O.P., 2022

ABSTRACT

Background. Tumors of the central nervous system occupy the first place in the structure of causes of death from malignant tumors among children. The tumors of brain stem structures account for 10 to 15% of all intracranial neoplasms in this age group. The etiology of these tumors is not completely known. Diagnosis of pathology is based on clinical manifestations and magnetic resonance imaging. Obtaining material for histological examination at this location is associated with the risk of severe neurological disorders. Despite clinical trials in search of targeted therapy, the treatment of this pathology is based on chemoradiation therapy.

Purpose – to analyze the effectiveness of radiation therapy in mono-mode and in patients with the tumors of brain stem structures without intake of Temozolomide, according to the results of clinical studies conducted on the basis of National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine.

Materials and Methods. On the basis of the National Children's Specialized Hospital «OKHMATDYT» of the Ministry of Health of Ukraine, in the Department of Radiation Therapy of the Radiology Center during the 3-year existence, 22 people with brain stem tumor were treated on a linear electron accelerator Elekta Sinergy S. By gender: 12 boys aged 3–10 (54%), 10 girls aged 3–11 (46%). The average life expectancy of girls was longer and exceeded one year, compared with boys. The average age was 6 ± 4 years. The diagnosis in most cases was made radiologically, but 4 patients (18%) had histological confirmation. Radiation therapy was performed according to the High grade glioma protocol with total basic dose (TBD) of up to 54 Gy for 30 fractions. 2 patients received repeated radiation therapy due to the deterioration of neurological symptoms and negative dynamics on MRI. Planning of 3D-CRT, IMRT, VMAT irradiation techniques was performed on a Monaco planning system using the Monte Carlo calculation algorithm.

Results. The use of radiation therapy with appropriate anti-edematous drug support, provided significant improvement in the neurological status of the child in 5–14 days from the beginning. After 4–6 weeks of control in 21 patients there was a decrease in the pathological focus compared to the original size by 17–70%. In 5 patients the tumor spread to the large hemispheres and/ or spinal cord after radiation therapy. 2 patients received repeated radiation therapy in 1 year and 1 year and 1 month after the previous one, based on the deterioration of neurological symptoms and negative dynamics on MRI. The average life expectancy was 13 months ± 7 months. It was longer for girls – more than a year, compared to boys.

Conclusions. Diffuse intrinsic pontine gliomas are the leading cause of child mortality among patients with CNS tumors. Less than 10% of children live more than 2 years after diagnosis. At present, there is no method of radical treatment of patients with diffuse intrinsic point glioma. Radiation therapy still remains the main standard of treatment for DIPG, which improves the quality and duration of a child's life.

For citation:

Severyn YP, Vintsevych LV, Stasiuk MB, Riebienkov SO, Rusyn AH, Karnaukhov SA, Popadiynets OR. Radiation therapy for brain stem tumor in children. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(1):78–90. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2022.78-90>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота не є частиною наукових програм, планів та тем. Виконана загальна аналітична робота у спеціалізованому дитячому відділенні променевої

Relationship with academic programs, plans and themes

The work is not a part of scientific programs, plans and topics. The general analytical work in the specialized children's department of radiotherapy was performed

терапії осіб до 18 років з діагнозом: пухлина стовбурових відділів головного мозку, для аналізу проведення діяльності на підставі сучасних світових рекомендацій та розробок перспективних напрямків у подальшому.

on patients under the age of 18 diagnosed with brain stem tumor for the analysis of the conducted activity on the basis of modern world recommendations and developments of perspective directions in prospect.

ВСТУП

Пухлини центральної нервової системи – це різноманітні за своєю гістологічною природою, ступенем злоякісності, локалізацією та поширеністю утворення, які слід розділяти на первинні пухлини (що виходять із тканин, складових оболонки і речовини головного мозку) та вторинні (віддалене метастатичне ураження головного та/або спинного мозку, та/або їх оболонок в умовах дисемінації різних злоякісних пухлин людини) [1–3].

Згідно з Національним канцер-реєстром України за 2019 рік пухлини центральної нервової системи (ЦНС) посідають друге місце у структурі вперше виявленої онкологічної патології у дітей та підлітків і перше – у структурі причин летальності від злоякісних пухлин [4].

За останні 20 років досягнуто істотних успіхів у лікуванні таких злоякісних пухлин ЦНС як герміноми і медулобластоми. Проте стосовно лікування пухлин стовбурових відділів головного мозку (ПСВГМ), що складають від 10 до 15% всіх внутрішньочерепних новоутворень у цій віковій групі, успіху досягають значно повільніше [3, 5].

Приблизно 90% дітей помирають протягом 18 міс. після встановленого діагнозу, а середня виживаність складає близько 9 місяців [6].

Етіологія даних пухлин остаточно невідома, однак велику увагу надають генетичним змінам певних генів, хоча невідомо чи є ці зміни первинними, чи вони виникають вже як наслідок даної патології [1, 7–9].

Діагностування патології базується на клінічних проявах та магнітно-резонансній візуалізації (МРТ). Клінічні прояви ПСВГМ залежно від локалізації пухлини в межах стовбура можуть розвиватися за двома напрямками: шлях ураження нервових центрів та провідних шляхів, які розташовані в стовбурі, чи шлях порушення ліквородинаміки за рахунок компресії водопроводу мозку (aqueductus cerebri Sylvii) пухлиною, що росте. Виходячи з цього можуть спостерігатися симптоми порушення функції черепно-мозкових нервів, порушення статичної та координаційної, підвищення внутрішньочерепного тиску.

Наразі основним методом діагностики ПСВГМ є МРТ з контрастним підсиленням [2, 5]. Хоча критерії візуалізації, що використовуються для визначення класичної або «типової» ПСВГМ (tDIPG) певною мірою відрізняються і існують суперечності в інтерпретації зображень, загальні консенсусні радіологічні особливості tDIPG включають T1-гіпоінтенсивний та T2-гіперінтенсивний сигнал від пухлини із залученням принаймні 50% мосту на аксіальному зрізі. В деяких випадках може супроводжуватись ділянками крововиливу та некрозу. У багатьох лікувальних центрах Сполучених Штатів запланована біопсія для пацієнтів з клінічним діагнозом «атипової» ПСВГМ (aDIPG), тобто пухлин стовбура, в яких ознаки зображення, про які йдеться, відсутні або неповні. Такі пацієнти традиційно вважалися окремими від пацієнтів з tDIPG для терапевтичних або дослідницьких цілей. Молекулярне профілювання tDIPG призвело до нововиявленої патологічної

INTRODUCTION

Tumors of the central nervous system are diverse in their histological nature, degree of malignancy, location and prevalence of incidence, which should be divided into primary tumors (arising from tissues, components of the meninges and substances of the brain) and secondary (distant metastatic lesions of the brain and/ or spinal cord and/or their membranes under dissemination of various malignant human tumors) [1–3].

According to the National Cancer Registry of Ukraine for 2019, tumors of the central nervous system occupy the second place in the structure of the first detected cancer in children and adolescents and the first – in the structure of causes of death from malignant tumors [4].

Over the past 20 years, significant progress has been made in the treatment of CNS malignancies such as germinomas and medulloblastomas. But regarding the treatment of diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG), which account for 10 to 15% of all intracranial neoplasms in this age group, the progress is much slower [3, 5].

Nearly 90% of children die within 18 months after the diagnosis and an average median survival is around 9 months [6].

The etiology of these tumors is not completely known, but much attention is paid to genetic changes in certain genes, although it is unclear whether these changes are primary, or they occur as a consequence of this pathology [1, 7–9].

Pathology diagnostics is based on clinical manifestations and magnetic resonance imaging (MRI). Clinical manifestations of DIPG, depending of the tumor location within the stem can develop in two directions: the path of damaging nerve centers and conductive pathways located in the stem, or the path of disruption of cerebrospinal fluid flow due to the compression of the aqueductus cerebri (Sylvii) by the growing tumor. Based on this, there may be symptoms of impaired cranial nerve function, impaired statics and coordination, increased intracranial pressure.

The main method of diagnosing DIPG, at present, is MRI with contrast enhancement [2, 5]. Although the imaging criteria, which are used to define a classical or «typical» DIPG (tDIPG), vary to some extent, and there are inconsistencies in the interpretation of the images, the general consensual radiographic features of tDIPG include a T1-hypointense and T2-hyperintense tumor involving at least 50% of the pons by cross-sectional area. In some cases, the areas of necrosis or hemorrhage are also present. In many centers in the United States, biopsy is reserved for patients with clinical diagnosis of «atypical» DIPG (aDIPG), i.e., pontine tumors in which the imaging features mentioned above are absent or incomplete. These patients have traditionally been considered separate from patients with tDIPG for therapy or research purposes. Molecular profiling of tDIPG has resulted in a newly defined pathologic entity, H3 K27M-mutant diffuse midline glioma (DMG), which represents approximately 80% of radiographically recognized tDIPG. However, the clinical entity «aDIPG» has not been systematically studied, the attendant risks

сутності, H3K27M – мутантної дифузної серединної гліоми (ДСГ/DMG), що становить приблизно 80% рентгенологічно визначеного tDIPG. Однак клінічна сутність «aDIPG» не була систематично вивчена, супутні ризики біопсії у цих пацієнтів не були офіційно оцінені, а також те, наскільки біологічно і клінічно відмінність ДСГ, виявляється як aDIPG, біологічно та клінічно відрізняється від tDIPG, погано визначена [2].

Отримання матеріалу для гістологічних досліджень при цій локалізації пов'язане з ризиком розвитку тяжких неврологічних порушень, тому більшість клінік віддає перевагу ставити діагноз за клініко-рентгенологічними даними. Втім, згідно з консенсусом 2011 року, складеним у Парижі [10], біопсія при ПСВГМ виправдана з метою проведення наукових досліджень та планування можливої таргетної терапії. Як свідчать результати операцій та аутопсій, у більшості випадків це гліоми різного ступеня злоякісності [9–11].

Згідно з отриманими сучасними даними, час від часу оновлюється Класифікація пухлин центральної нервової системи Всесвітньою організацією охорони здоров'я. В 2021 році вийшло п'яте видання, яке є шостою версією міжнародного стандарту класифікації пухлин головного та спинного мозку.

Дифузні гліоми низького ступеня злоякісності у дітей:

- дифузна астроцитома, зумовлена MYB- або MYBL1-змінками;
- ангіоцентрична гліома;
- поліморфна нейроепітеліальна пухлина низького ступеня злоякісності в пацієнтів молодого віку;
- дифузна гліома низького ступеня злоякісності, зумовлена MAPK змінами.

Дифузні гліоми високого ступеня злоякісності у дітей:

- дифузна серединна гліома, зумовлена H3K27 змінами;
- дифузна гліома півкуль, H3G34-мутант;
- дифузна гліома високого ступеня злоякісності у дітей, H3-дикий тип та IDH-дикий тип;
- гліома півкулі новонароджених [8].

Попри клінічні дослідження в пошуках таргетної терапії, лікування даної патології базується на хіміопроменевої терапії [2, 3, 5–7, 9].

Променеву терапію у дітей зазвичай здійснюють згідно з протоколом лікування High grade glioma (HGG) із СОД до 54 Гр за 30 фракцій (РОД=1,8 Гр) [10, 11].

Мета роботи – проаналізувати ефективність ПТ в монорежимі та у пацієнтів з ПСВГМ без фонового прийому темозоломіду, згідно з результатами клінічних досліджень, проведених на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України.

Попри клінічні дослідження в пошуках таргетної терапії, лікування даної патології базується на хіміопроменевої терапії [2, 3, 5–7, 9].

Променеву терапію у дітей зазвичай здійснюють згідно з протоколом лікування High grade glioma (HGG) із СОД до 54 Гр за 30 фракцій (РОД=1,8 Гр) [10, 11].

Мета роботи – проаналізувати ефективність ПТ в монорежимі та у пацієнтів з ПСВГМ без фонового прийому темозоломіду, згідно з результатами клінічних досліджень, проведених на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України.

of biopsy in these patients have not been formally evaluated, and the extent to which pontine DMG manifesting as aDIPG is biologically and clinically distinct from tDIPG is poorly defined [2].

Obtaining material for histological examinations at this location is associated with the risk of severe neurological disorders, so most clinics prefer to make a diagnosis based on clinical and radiological data. But in accordance with the consensus of 2011 in Paris [10], a biopsy for DIPG is justified in order to conduct research and plan possible targeted therapy. According to the results of operations and autopsies, in most cases these are gliomas of varying degrees of malignancy [9–11].

According to the current data, the Classification of Central Nervous System Tumors is updated from time to time by the World Health Organization. The fifth edition of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (WHO CNS5) is the sixth version of the international standard for the classification of brain and spinal cord tumors, following the prior publications from 1979, 1993, 2000, 2007, and 2016.

Pediatric-type diffuse low-grade gliomas:

- diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered;
- angiocentric glioma;
- holomorphic low-grade neuroepithelial tumor of the young;

– diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered.

Pediatric-type diffuse high-grade gliomas:

- diffuse midline glioma, H3 K27-altered;
- diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant;
- diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype;
- infant-type hemispheric glioma [8].

Despite clinical studies in search of targeted therapy, the treatment of this pathology is based on chemoradiation therapy [2, 3, 5–7, 9].

Radiation therapy (RT) in children is usually performed according to the treatment protocol of High grade glioma (HGG) with TBD up to 54 Gy for 30 fractions (1.8 Gy per fraction) [10, 11].

The objective was to analyze the effectiveness of radiation therapy in mono-mode and in patients with the tumors of brain stem structures without intake of Temozolomide, according to the results of clinical studies conducted on the basis of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Досліджували 22 дитини з діагнозом: пухлина стовбурових відділів головного мозку, які проходили ПТ на лінійному прискорювачі електронів Elekta Sinergy S на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України, у відділенні променевої терапії Центру радіології за час трирічного існування. План лікування, спостереження та прогноз формували на підставі публікацій, знайдених у базах даних Scopus, Web of Science Core Collection та Pub Med за період 2007–2020 рр.

22 children diagnosed with brain stem tumor were studied. They underwent radiation therapy on a linear electron accelerator Elekta Sinergy S on the basis of the National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, in the Department of Radiation Therapy during its 3-year existence. The treatment plan, observation and prognosis were formed on the basis of publications found in the databases Scopus, Web of Science Core Collection and PubMed for the period 2007–2020.

Серед 22 пролікованих пацієнтів з ПСВГМ за гендерним розподілом було: 12 хлопчиків віком 3–10 років (54%), 10 дівчаток віком 3–11 років (46%). Середній вік склав 6 ± 4 роки.

Діагноз у більшості випадків був виставлений радіологічно, але у 4 пацієнтів (18%) був гістологічно підтверджений: субependимома (G I), анапластична астроцитома (G III), гліобластома (G IV), дифузна серединна гліома (G IV).

Рішення стосовно проведення ПТ прийняли згідно з висновком Нейроонкологічного консиліуму Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України, до складу якої, окрім променевого терапевта, входять нейрохірург, невролог, дитячий онколог, радіолог.

Топометричну підготовку проводили на 16-зрізовому комп'ютерному томографі Toshiba Aquilion, з належною фіксацією голови термопластичною маскою відповідно до протоколу сканування, прописаного для певної вікової категорії. Для точності та якості опромінення контуринг-мішені та критичних структур проводили поєднання КТ-зображень, отриманих під час топометричної підготовки, та зображень попередньо зробленої МРТ (рис. 1, 4). МРТ-зображення, які використовували для ф'юзу, були зроблені не пізніше 10-денного терміну.

Оконтурювання мішені: як GTV визначали ділянку стовбура мозку з патологічним сигналом, зареєстрованим при МРТ (T1/T2/FLAIR послідовності), $CTV = GTV + 1$ см з урахуванням анатомічних меж стовбура мозку (1,5 см CTV у деяких випадках), $PTV = CTV + 3-5$ мм [12–14] (рис. 2).

Among the 22 treated patients with DIPG, distribution by gender was the following: 12 boys aged 3–10 years (54%), 10 girls aged 3–11 years (46%). The average age was 6 ± 4 years.

Diagnosis in most cases was established radiologically, but 4 patients (18%) were histologically confirmed: Subependymoma (G I), Anaplastic astrocytoma (G III), Glioblastoma (G IV), Diffuse middle glioma (G IV).

The decision to perform RT was made according to the conclusion of the Neurooncological Concilium of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, which, in addition to radiation oncologist, includes: neurosurgeon, neurologist, pediatric oncologist and radiologist.

Topometric training was performed on a 16-slice Toshiba Aquilion computed tomograph, with proper fixation of the head with a thermoplastic mask in accordance with the scanning protocol prescribed for a certain age category. For the accuracy and quality of irradiation, the delineation of the target and critical structures was performed by fusing CT images obtained during topometric preparation and images of previously performed MRI (Fig. 1, Fig. 4). MRI images used for the fusion were taken no later than 10 days. Target delineation: GTV determined the area of brain stem with pathological signal, registered on MRI (T1/T2/FLAIR), $CTV = GTV + 1$ cm including anatomical borders of the brain stem (1.5 cm CTV in some cases), $PTV = CTV + 3-5$ mm [12–14] (Fig. 2).

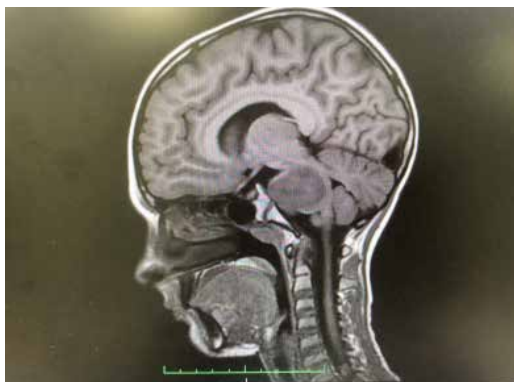


Рис. 1. Пацієнтка М., 4 роки. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. Гіпоінтенсивний сигнал від стовбура мозку у T1 33 МРТ. Променеву терапію здійснювали на лінійному прискорювачі електронів Elekta Sinergy S

Fig.1. Patient M., 4 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. Hypointensive signal from the brainstem in T1 33 MRI. Radiation therapy was performed on a linear electron accelerator Elekta Sinergy S

Планування методик опромінення 3D-CRT, IMRT, VMAT здійснювалось медичними фізиками на планувальній системі Мопасо з використанням розрахункового алгоритму Monte Carlo (рис. 3), з урахуванням толерантності здорових оточуючих тканин відповідно до критеріїв QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) (табл. 1). Хоча мішень опромінення знаходиться відносно недалеко від критичних структур, сучасні методики планування, можливості обладнання та професіоналізм спеціалістів дозволяють не перевищувати рекомендовані дози на критичні органи.

Ще два пацієнти отримали повторну променеву терапію, на підставі погіршення неврологічної симптоматики та негативної динаміки за МРТ дослідженням (рис. 5, 6, 8). Використовували РОД=1,8 Гр до СОД=36,0 Гр (20 фракцій).

The planning of 3D-CRT, IMRT, VMAT irradiation methods was performed by medical physicists on the Monaco planning system using the Monte Carlo calculation algorithm (Fig. 3), taking into account the tolerance of healthy sensory tissues according to QUANTEC criteria (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) (Table 1). Although the target of irradiation is relatively close to critical structures, modern planning techniques, features of equipment and professionalism of specialists allow the recommended doses to critical organs not to be exceeded.

Another 2 patients had received repeated RT, based on the deterioration of neurological symptoms and negative dynamics on MRI (Fig. 5, 6, 8). 1.8 Gy was used per fraction; TBD = 36.0 Gy (20 fractions).

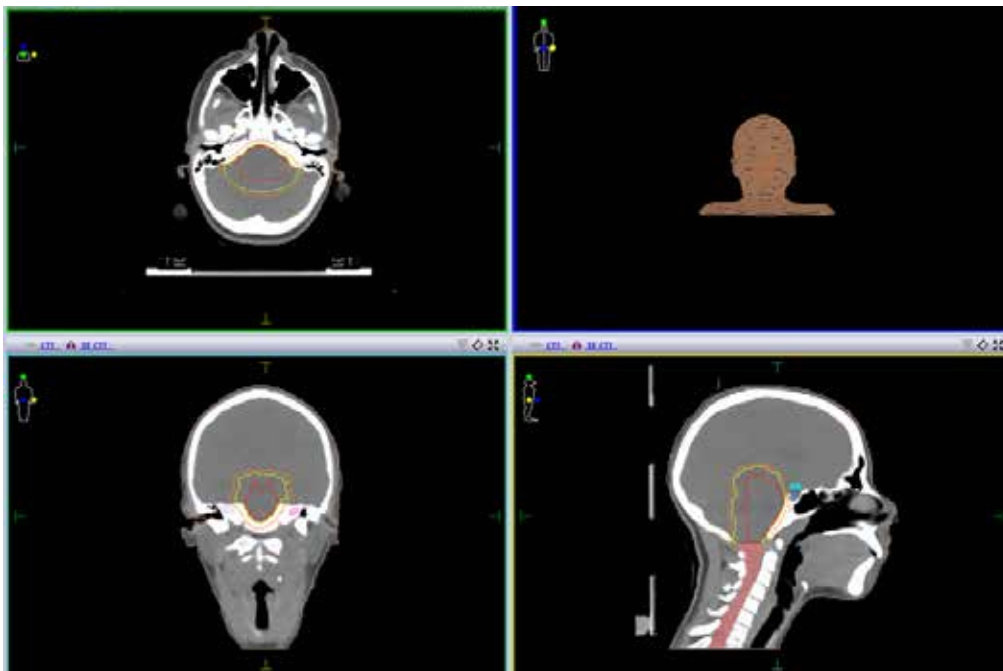


Рис. 2. Пацієнтка М., 4 роки. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. Контуринг на планувальній системі Monaco
Fig.2. Patient M., 4 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. Delineation on the planning system Monaco

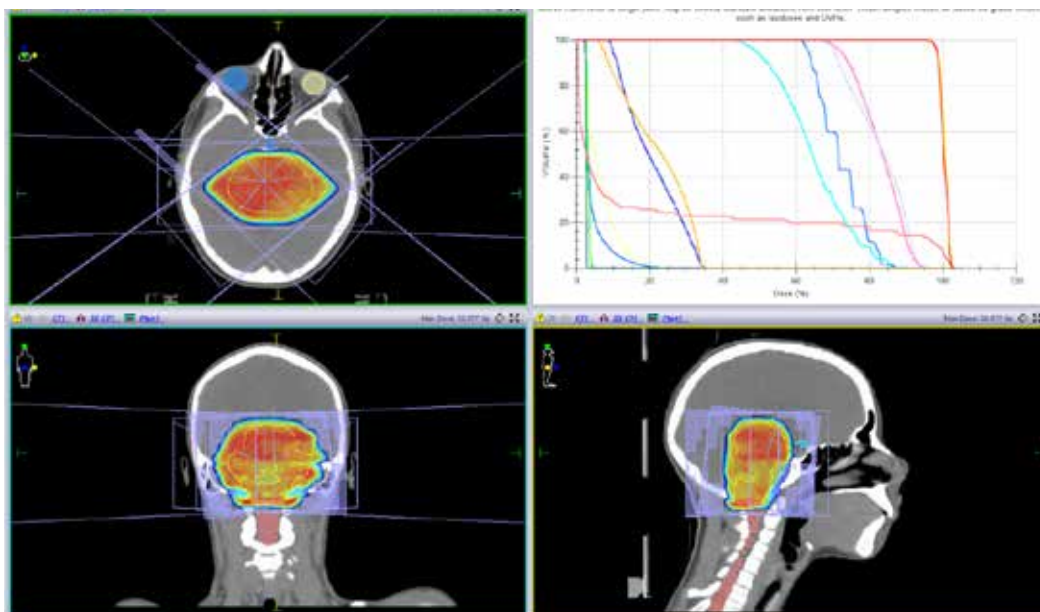


Рис. 3. Пацієнтка М., 4 роки. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. Планування методики опромінення 3D-CRT
Fig. 3. Patient M., 4 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. Planning of 3D-CRT irradiation technique

Таблиця 1. Загальні дозові рекомендації для критичних органів [12–14]
Table 1. General dosage recommendations for critical organs [12–14]

Орган / Organ	Об'єм / Volume %	Доза, Гр / Dose, Gy
Оптичний нерв/Хіазма / Optic nerve / Chiasm	Максимальна точкова доза / D _{max}	54,0
Кришталік / Lens	Максимальна точкова доза / D _{max}	14,4
Око/ очне яблуко / Eye / eyeball	Максимальна точкова доза / D _{max}	45,0
Рогівка / Cornea	100	41,4
Гіпофіз / Pituitary	Максимальна точкова доза / D _{max}	42,0
Кохлеа / Cochlea	100	40,0
Спинний мозок / Spinal cord	Максимальна точкова доза / D _{max}	45,0

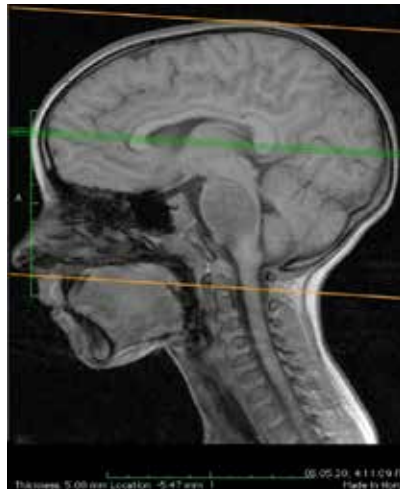


Рис. 4. Пацієнтка Р., 7 років. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. МРТ за 04.09.20 через 4 тижні після 1-го курсу ПТ СОД до 54 Гр без темозоламідю. Розмір пухлини 36x30x41 мм
Fig. 4. Patient R., 7 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. MRI from 04.09.20 in 4 weeks after 1st course of PT, TBD of 54 Gy without TMZ. Tumor size: 36x30x41 mm

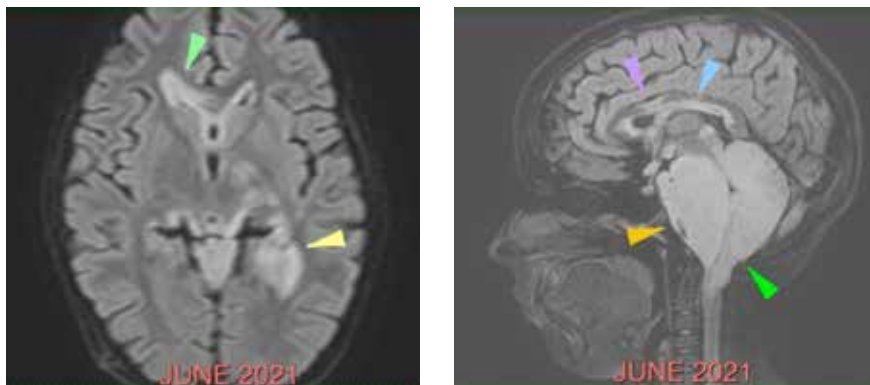


Рис. 5. Пацієнтка Р., 7 років. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. МРТ за 29.06.21. Пухлина дифузного характеру. Розмір разом з мостом та хробаком мозочка в аксіальній площі на рівні задньої черепної ямки 80x61 мм, по вертикалі – 74 мм. Вторинні ураження в мозолистому тілі до 9 мм в поперечному розмірі (супратенторіально), дифузні ураження в базальних ядрах. Пройшла 3 курси темозоломідю по 150 мг/м² №5 (15.03.21–23.03.21, 01.06.21–07.06.21) та 200 мг/м² №5 (12.04.21–20.04.21)
Fig.5. Patient R., 7 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. MRI from 29.06.21. Tumor of diffuse nature. The size together with the stem and the vermis cerebelli in the axial area at the level of the posterior cranial fossa is 80x61 mm, vertically – 74 mm. Secondary lesions of the corpus callosum are up to 9 mm in transverse size (supratentorial), diffuse lesions in the basal ganglia. She had 3 courses of TMZ 150 mg/m² №5 (15.03.21–23.03.21, 01.06.21–07.06.21) and 200 mg/m² №5 (12.04.21–20.04.21)

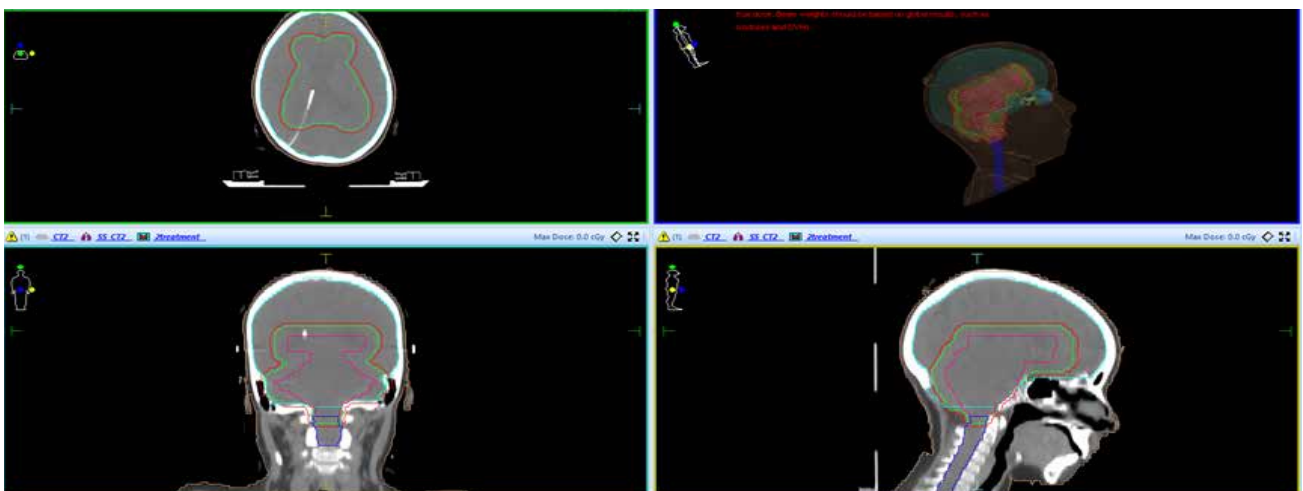


Рис. 6. Пацієнтка Р., 7 років. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. Контуринг на планувальній системі Monaco для повторної променевої терапії
Fig.6. Patient R., 7 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. Delineation on the planning system Monaco for repeated RT

Нейроонкологічним консилиумом було прийняте рішення про повторний курс ПТ.

Через 2,5 місяці після ПТ відмічалось зменшення об'ємного утворення (рис. 7).

The Neurooncological Concilium decided to repeat the course of RT.

The tumor regression was observed in 2.5 months after RT (Fig. 7).

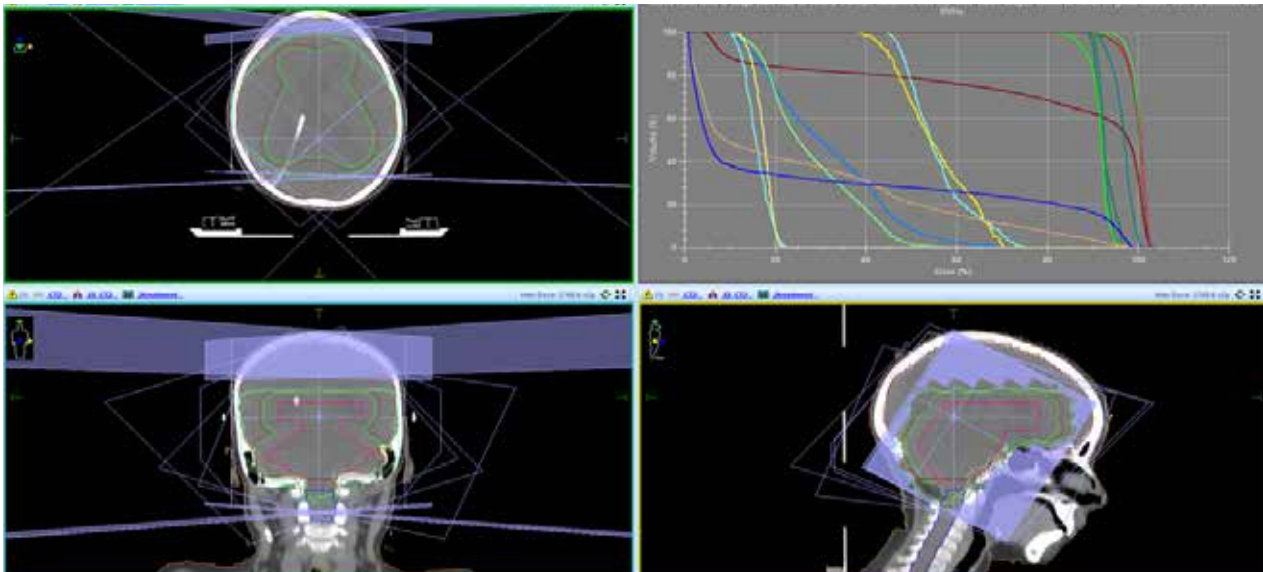


Рис. 7. Пацієнтка Р., 7 років. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. Планування методики опромінення 3D-CRT
Fig.7. Patient R., 7 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. Planning of 3D-CRT irradiation technique

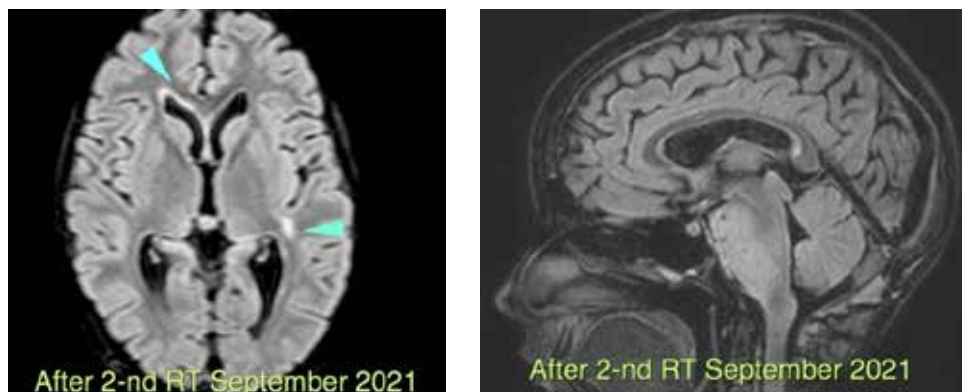


Рис. 8. Пацієнтка Р., 7 років. Діагноз: дифузна гліома стовбура головного мозку. МРТ за 08.09.21.

Утворення фрагментувалось на рівні моста. Розмір пухлини на рівні моста в аксіальній площі на рівні задньої черепної ямки 30x34 мм, по вертикалі – до 42 мм. Розмір пухлини на рівні хробака в аксіальній площі – 30x15 мм, по вертикалі – до 4 мм. Вторинні ураження в мозолистому тілі до 4 мм у поперечному розмірі

Fig. 8. Patient R., 7 years old. Diagnosis: Diffuse glioma of the brain stem. MRI from 08.09.21.

The mass was fragmented at the level of the stem. The size of the tumor at the level of pontine in the axial area at the level of the posterior cranial fossa is 30x34 mm, vertically – up to 42 mm. The size of the tumor at the level of the vermis cerebelli in the axial area – 30x15 mm, vertically – up to 4 mm. Secondary lesions in the corpus callosum are up to 4 mm in transverse size

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Використання променевої терапії з відповідним протинабряковим медикаментозним супроводом забезпечило значне покращення неврологічного статусу дитини через 5–14 днів від початку. Через 4–6-тижневий контроль у 21 пацієнта відмічалось зменшення патологічного вогнища в порівнянні з первинними розмірами на 17–70%.

У 13 пацієнтів спостерігали локальне прогресування росту пухлини та значне погіршення неврологічного статусу пацієнта залежно від локалізації пухлини в межах стовбура. У 10 з цих пацієнтів проявилися симптоми порушення функції черепно-мозкових нервів, порушення статики та координації. А у 3 осіб, за

The use of radiation therapy with appropriate anti-edematous drug support, provided a significant improvement in the neurological status of the child in 5–14 days from the beginning. After 4–6 weeks of control in 21 patients there was a decrease in the pathological focus compared to the original size by 17–70%.

Local progression of the tumor and significant deterioration of the patient's neurological status were observed in 13 patients depending on the location of the tumor within the stem. 10 of these patients showed symptoms of craniocerebral nerve dysfunction, impaired statics and coordination. And in 3 people, due to the violation of cerebrospinal fluid flow caused by compression of

рахунок порушення ліквородинаміки через компресію водопроводу, ще додатково виявилось підвищення внутрішньочерепного тиску та виникла необхідність у нейрохірургічному втручанні.

Приблизно у 1/3 пацієнтів з дифузними гліомами стовбура мозку спостерігається лептоменінгеальне розповсюдження пухлини та по трактам білої речовини у великі півкулі та/або спинний мозок [15, 16].

В нашому відділенні схожі випадки зафіксовані у 5 пацієнтів через 3–6 місяців після променевої терапії. Двоє з них отримали повторну променевоу терапію через 1 рік та 1 рік і 1 місяць після попередньої внаслідок погіршення неврологічної симптоматики та негативної динаміки за МРТ дослідженням. На фоні ПТ спостерігалось поліпшення загального стану обох пацієнтів на 3–4 місяці (рис. 9).

the aqueduct, intracranial pressure increased and led to neurosurgical intervention.

Approximately 1/3 of DIPG patients had leptomeningeal spread of their tumor to supratentorial white matter tracts in the large hemispheres and/ or spinal cord [15, 16].

In our department, this was recorded in 5 patients 3–6 months after RT. 2 of them had received repeated radiation therapy in 1 year and 1 year and 1 month after the previous one due to the deterioration of neurological symptoms and negative dynamics on MRI. Against the background of radiation therapy, the general condition of both patients improved by 3–4 months (Fig. 9).

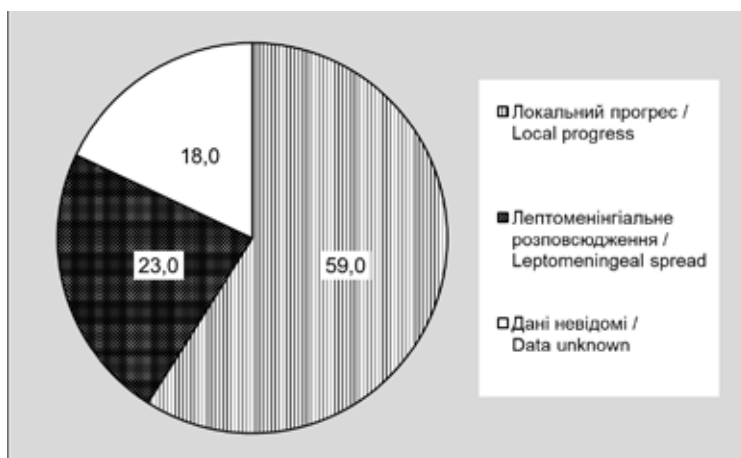


Рис. 9. Контроль пролікованих пацієнтів через 3–12 місяців
Fig. 9. Control of the treated patients after 3–12 months

Середня тривалість життя складала 13 ± 7 міс., у дівчаток була довшою та перевищувала рік, у порівнянні з хлопчиками.

Слід зазначити, що згідно з HGG протоколом лікування, рекомендують паралельне введення темозоломиду (TMZ) денною дозою 75 mg/m^2 кожного сеансу ПТ на підставі доведеної ефективності у дорослих [6, 17].

Лікування темозоломідом призводить до виснаження Об-метилгуанін метилтрансферази (MGMT), білка репарації ДНК, що викликає переважний цитотоксичний ефект, а також зменшує час для його поповнення, яке відбуватиметься між дозами темозоломиду. На підставі цього зроблено припущення, що такий самий ефект можна спостерігати в пухлинних клітинах. Доведено, що режим тривалого дозування є можливим і безпечним для педіатричної популяції [6, 17–19].

Темозоломід є стандартом лікуванням для дорослих пацієнтів з HGG, але не існує стандартної основи хімотерапії, загально визнаної в умовах педіатричної HGG. Зокрема, для DIPG немає встановленої ролі хімотерапії, отже ПТ є стандартним лікуванням даної патології [17, 18, 20].

Результати клінічних досліджень, таких як United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04), не підтвердили ефективність схеми тривалого прийому TMZ у виснаженні MGMT при дифузних гліомах стовбура мозку через можливу високу експресію цього білка чи інші механізми резистентності, пов'язані з недостатністю концентрації препарату через більшу цілісність гематоенцефалічного бар'єру при ПСВГМ [6, 18].

The average life expectancy was 13 months \pm 7 months. It was longer for girls – more than a year, compared to boys.

It should be noted that according to the protocol, concomitant administration of Temozolomide (TMZ) is recommended daily at the dose of 75 mg/m^2 per every fraction of RT based on proven efficacy in adults [6, 17].

Treatment with TMZ results in the depletion of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT), a DNA repair protein, which causes dominant cytotoxic effect, and also shortens time for its replenishment, which occurs between the doses of TMZ. Thus, an assumption was made that the same effect may be seen in tumor cells. A prolonged dosing regime has been shown to be feasible and safe in a pediatric population [6, 17–19].

TMZ is the standard treatment for adult patients with HGG, but there is no standard chemotherapy backbone that is universally acknowledged in the setting of pediatric HGG. For DIPG in particular, there is no established role for chemotherapy, and radiation therapy is the standard treatment. [17, 18, 20].

The results of clinical trials, such as the United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04), did not confirm the efficacy of the long-term regimen of TMZ in MGMT depletion in DIPG due to possible high expression of this protein or other resistance mechanisms associated with insufficient drug concentration integrity of the blood-brain barrier in DIPG [6, 18].

Similar studies have shown that the administration of TMZ does not improve the prolongation of median survival in children with diffuse brain glioma [6, 9, 17–19].

В подібних дослідженнях доведено, що введення TMZ не покращує пролонгації середньої виживаності у дітей з дифузною гліомою мозку [6, 9, 17–19].

В даному дослідженні спостерігали 4 пацієнтів, яким проводили паралельне введення TMZ денною дозою 75 мг/м² кожного сеансу ПТ, але загального подовження виживаності більше 2 років не спостерігалась.

Отже, спираючись на дані клінічних досліджень, в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України лікують без фонового прийому темозоломіду, щоб зменшити вплив токсичності на самопочуття дитини.

Оскільки продовжують досліджувати нові варіанти лікування, можна також розглянути повторне опромінення. Американсько-європейські дослідження продемонстрували середню виживаність від 5 до 7 місяців після повторного опромінення, хоча проспективних рандомізованих досліджень фази 2 немає, і стандартів не існує. СОД повторного опромінення коливались у межах 18–36 Гр при РОД 1,8 – 2 Гр, і чітких рекомендацій не існує через малу когорту досліджуваних [21].

У 2 пацієнтів з досліджуваної когорти після повторної радіотерапії відмічалось покращення протягом 3–4 міс., після чого були виявлені розповсюдження по лептоменінгеальним оболонкам та ураження спинного мозку. На момент лютого 2022 року ці пацієнти були живі, але під наглядом суміжних спеціалістів.

У разі прогресування захворювання та перед вирішенням питання повторного опромінення, згідно з нашими спостереженнями, рекомендуємо робити МРТ контроль не тільки головного мозку, але і МРТ вертебрального каналу. При своєчасному виявленні патологічних змін у спинному мозку будемо робити краніоспінальне опромінення з бустом.

In this study, 4 patients were observed who were receiving concomitant administration of TMZ at a daily dose of 75 mg/m² each RT session, but an overall prolongation of survival of more than 2 years was not observed.

Therefore, based on clinical trials, in National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, patients are treated without background intake of Temozolomide to reduce the influence of toxicity on the child's condition.

As new treatment options continue to be explored, re-irradiation may also be considered. American-European studies have shown a median survival of 5 to 7 months after re-irradiation, although there are no prospective randomized phase 2 studies, as well as no standards. TBD of re-irradiation ranged from 18–36 Gy at 1.8–2 Gy by fraction, and there are no clear recommendations due to the small cohort of the patients [21].

In 2 patients from the studied cohort, improvement was observed for 3–4 months after repeated radiotherapy, followed by spreading to leptomeningeal membranes and spinal cord injury. In February 2022 – these patients were still alive, but under the supervision of related specialists.

According to our observations, in case of disease progression and before resolving the issue of re-irradiation, we recommend performing MRI control not only of the brain, but also of the vertebral canal. At timely detection of pathological changes in a spinal cord we will do craniospinal irradiation with a boost.

ВИСНОВКИ

Дифузні гліоми стовбура мозку – основна причина дитячої смертності серед пацієнтів з пухлинами ЦНС. На теперешній час не існує методу радикального лікування хворих з таким діагнозом. Променева терапія залишається основним стандартом лікування ПСВГМ, що дозволяє покращити якість та тривалість життя дитини. Враховуючи не доведену ефективність темозоломіду [6, 18, 20], ризик виникнення гематологічної токсичності та поганого самопочуття (нудота, головний біль, атаксія) [6], не виключає прогресування росту пухлини на тлі ПТ. Дітей з локалізованими ПСВГМ в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України лікують без фонового прийому темозоломіду, а використовують тільки ПТ з відповідним протинабряковим медикаментозним супроводом. Для своєчасного виявлення метастатичного розповсюдження у спинний мозок рекомендуємо робити МРТ вертебрального каналу.

Безумовно, що 22 дитини це маленька група для того щоб зробити висновки, наближені до більших досліджень, але в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит» перебуває найбільша кількість таких дітей з України.

Однак з ростом розуміння молекулярної генетики цієї патології, зростанням кількості перспективних доклінічних моделей та новими методами подолання обмежень ефективної доставки ліків через гематоенцефалічний бар'єр, ми сподіваємось, що майбутнє терапії DIPG кардинально зміниться за короткий час, що принесе велику користь дітям з вищеописаною патологією [6, 21, 22].

CONCLUSIONS

Diffuse intrinsic point gliomas are the leading cause of child mortality among patients with CNS tumors. At present, there is no method of radical treatment of patients with this diagnosis. RT is the main standard of treatment for DIPG, which improves the quality and life expectancy of the child. Given the unproven efficacy of Temozolomide [6, 18, 20], the risk of hematological toxicity and malaise (nausea, headache, ataxia) [6], does not exclude the progression of tumor growth against the background of radiation therapy. Children with localized DIPG in National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine are treated without Temozolomide. Instead, only radiation therapy with appropriate anti-edematous medication is used. For timely detection of metastatic spread to the spinal cord, we recommend doing an MRI of the vertebral canal.

Of course, 22 children make up a group too small to draw conclusions which are close to larger studies, but National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine has the largest number of such children from Ukraine.

However, with an increasing understanding of molecular genetics of this pathology, a growing number of promising preclinical models, and novel techniques to overcome the limitations of effective drug delivery across the blood-brain barrier, we hope that the future of DIPG therapy will change dramatically in a relatively short time, and it will benefit a lot of children with this devastating brain tumor described above [6, 21, 22].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Коблякова Г.Л., Абсальямова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. *Вопросы нейрохирургии*. 2018. № 3. С. 88–96. DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro201882388>
2. Chiang J., Diaz A. K., Makepeace L. et al. Clinical, imaging, and molecular analysis of pediatric pontine tumors lacking characteristic imaging features of DIPG. *Acta neuropathologica communications*. 2020. Vol. 8(1). 57 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00930-9>
3. Hoffman L. M., Veldhuijzen van Zanten S. E. M., Colditz N., Baugh J., Chaney B., Hoffmann M. Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *Journal of Clinical Oncology*. 2018. Vol. 36. P. 1963–1972. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9308>
4. Бюлетень національного канцер-реєстру України № 22. 2021. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
5. Щербенко О. И. Диффузно растущие опухоли ствола мозга у детей и подростков: изменили ли результаты изменяющаяся тактика лечения? *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015. № 1. С. 43–51.
6. Bailey S., Howman A., Wheatley K., Wherton D., Boota N. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy – Results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *European Journal of Cancer*. 2013. Vol. 49(18). P. 3856–3862. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.006>
7. Rashed W. M., Maher1 E., Adel M., Saber O., SaadZaghloul M. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019. Vol. 38. P. 759–770. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09824-2>
8. Louis D. N., Perry A., Wesseling P., Brat D. J., Cree I. A. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021. Vol. 23(8). P. 1231–1251. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
9. Janssens G. O., Gandola L., Bolle S., Mandeville H., Ramos-Albiac M. et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontineglioma (DIPG) undergoing re-irradiation at firstprogression: A matched-cohort analysis on behalf of theSIOP-E-HGG/DIPG working group. *European Journal of Cancer*. 2017. Vol. 73. P. 38–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.007>
10. Napieralska A., Krzywon A., Mizia-Malarz A., Sosna-Zielinska J., Pawlowska E. et al. High-Grade Gliomasin Children – A Multi-Institutional Polish Study. *Cancers*. 2021. Vol. 13. 2062 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13092062>
11. MacDonald T. J., Aguilera D., Kramm C. M. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro-oncology*. 2011. Vol. 13(10). P. 1049–1058. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor092>
12. 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 Oncology*. 2013. Vol. 15(4). P. 462–468. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos330>
13. Rechberger J. S., Lu V. M., Zhang L., Power E. A., Daniels D. J. Clinical trials for diffuse intrinsic pontine glioma: the current state of affairs. *Child's Nervous System*. 2020. Vol. 36(1). P. 39–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04363-1>
14. Stupp R., Hegi M. E., Thierry G. et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014. Vol. 15. P. 1100–1108. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70379-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70379-1)
15. Childhood Brain Stem Glioma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. *National Cancer Institute Updated*. 2021. URL: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-glioma-treatment-pdq>
16. Terezakis S. A., MacDonald S. M. Target Volume Delineation for Pediatric Cancers. *Springer*. 2019. 285 p.
17. DrEmami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. *Springer*. 2013. Vol. 1(1). P. 35–48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2032882/>
18. Olch J. Pediatric radiotherapy. Planning and treatment. *Taylor & Francis Group*. 2013. 365 p.
19. Buczkowicz P., Bartels U., Bouffet E., Becher O., Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontineglioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta neuropathologica*. 2014. Vol. 128(4). P. 573–581. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1319-6>
20. Lu V. M., Brown D. A., Daniels D. J. Rare Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Metastasis Throughout the Brain and Spine. *World neurosurgery*. 2020. Vol. 140. P. 301–302. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.205>
1. Koblyakova GL, Absalyamova OV, Poddubsky AA, Lodygina KS, Kobyakova EA. 2016 WHO classification of primary tumors of the central nervous system: a clinician's view. *Questions of neurosurgery*. 2018;3:88–96. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro201882388>
2. Chiang J, Diaz AK, Makepeace L et al. Clinical, imaging, and molecular analysis of pediatric pontine tumors lacking characteristic imaging features of DIPG. *Acta neuropathologica communications*. 2020;8(1):57. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40478-020-00930-9>
3. Hoffman LM, Veldhuijzen van Zanten SEM, Colditz N, Baugh J, Chaney B, Hoffmann M. Clinical, Radiologic, Pathologic, and Molecular Characteristics of Long-Term Survivors of Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): A Collaborative Report From the International and European Society for Pediatric Oncology DIPG Registries. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;19:1963–72. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9308>
4. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine № 22. 2021. (In Ukrainian). URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm
5. Shcherbenko OI. Diffusely growing brainstem tumors in children and adolescents: did changing treatment tactics change the results? *Bulletin of radiology and radiology*. 2015;1:43–51. (In Russian).
6. Bailey S, Howman A, Wheatley K, Wherton D, Boota N et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy – Results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *European Journal of Cancer*. 2013;49(18):3856–62. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.08.006>
7. Rashed WM, Maher1 E, Adel M, Saber O, SaadZaghloul M. Pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: where do we stand? *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019;38:759–70. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09824-2>
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*. 2021;23(8):1231–51. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
9. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontineglioma (DIPG) undergoing re-irradiation at firstprogression: A matched-cohort analysis on behalf of theSIOP-E-HGG/DIPG working group. *European Journal of Cancer*. 2017;73:38–47. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.007>
10. Napieralska A, Krzywon A, Mizia-Malarz A, Sosna-Zielinska J, Pawlowska E et al. High-Grade Gliomasin Children – A Multi-Institutional Polish Study. *Cancers*. 2021;13:2062. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13092062>
11. MacDonald TJ, Aguilera D, Kramm CM. Treatment of high-grade glioma in children and adolescents. *Neuro-oncology*. 2011;13(10):1049–58. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor092>
12. Walker DA, 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 Oncology*. 2013;15(4):462–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos330>
13. Rechberger JS, Lu VM, Zhang L, Power EA, Daniels DJ. Clinical trials for diffuse intrinsic pontine glioma: the current state of affairs. *Child's Nervous System*. 2020;36(1):39–46. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04363-1>
14. Stupp R, Hegi ME, Thierry G et al. Cilengitide combined with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CENTRIC EORTC 26071-22072 study): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15:1100–8. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70379-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70379-1)
15. Childhood Brain Stem Glioma Treatment (PDQ®) – Health Professional Version. *National Cancer Institute Updated*. 2021. (In English). URL: <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-glioma-treatment-pdq>
16. Terezakis SA, MacDonald SM. Target Volume Delineation for Pediatric Cancers. *Springer*. 2019;285. (In English).
17. DrEmami B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. *Springer*. 2013;1(1):35–48. (In English). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2032882/>
18. Olch J. Pediatric radiotherapy. Planning and treatment. *Taylor & Francis Group*. 2013;365. (In English).
19. Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontineglioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta neuropathologica*. 2014;128(4):573–81. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1319-6>
20. Lu VM, Brown DA, Daniels DJ. Rare Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Metastasis Throughout the Brain and Spine. *World neurosurgery*.

21. Srikanthan D., Taccone M. S., Van Ommeren R. et al. Diffuse intrinsic pontine glioma: current insights and future directions. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2021. Vol. 7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41016-020-00218-w>

2020;140:301–2. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.205>
21. Srikanthan D, Taccone MS, Van Ommeren R et al. Diffuse intrinsic pontine glioma: current insights and future directions. *Chinese Neurosurgical Journal*. 2021;7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s41016-020-00218-w>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Планується спостереження за якістю та тривалістю життя педіатричних пацієнтів з ПСВГМ, після променевої лікування з метою удосконалення згідно із сучасними вимогами.

It is planned to monitor the quality and life expectancy of pediatric patients after radiation therapy for the purpose of improvement according to modern requirements.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Financed by the State Budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Северин Юлія Петрівна – кандидат медичних наук, лікар з радіонуклідної діагностики та променевої терапії Центру радіології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135; доцент кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: yulseveryn75@gmail.com
моб.: +38 (050) 383-88-78

Внесок автора: розробка концепції аналізу, написання тексту, огляд літератури, збір та аналіз інформації, безпосередня участь у лікувальному процесі.

Вінцевич Людмила Василівна – завідувачка відділення променевої терапії Центру радіології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135; e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
моб.: +38 (095) 661-41-49

Внесок автора: розробка концепції аналізу, безпосередня участь у розробці лікувального процесу, огляд літератури, збір та аналіз інформації.

Стасюк Марія Борисівна – лікар-рентгенолог, лікар променевої терапії відділення променевої терапії Центру радіології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135; e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
моб.: +38 (068) 788-78-01

Внесок автора: безпосередня участь у розробці лікувального процесу, огляд літератури, збір та аналіз інформації.

Ребенков Станіслав Олегович – завідувач Центру радіології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135; e-mail: rebenkov@gmail.com
моб.: +38 (093) 207-60-88

Внесок автора: безпосередня участь у діагностичному процесі, аналіз інформації.

Severyn Yuliia Petrivna – Candidate of Medical Sciences, Doctor of Radionuclide Diagnostics and Radiation Therapy of the of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine, Center of Radiology; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135; Associate Professor of the Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9, Dorogozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: yulseveryn75@gmail.com
tel.: +38 (050) 383-88-78

Author's contribution: development of the concept of analysis, text writing, literature review, collection and analysis of information, direct participation in treatment process.

Vintsevych Lyudmyla Vasyilivna – Head of the Radiation Therapy Department of the Radiology Center of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135; e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
tel.: +38 (095) 661-41-49

Author's contribution: development of the concept of analysis, direct participation in the development of the treatment process, literature review, collection and analysis of information.

Stassiuk Maria Borysivna – Radiologist, Radiotherapist of the Radiation Therapy Department of the Radiology Center of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135; e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
tel.: +38 (068) 788-78-01

Author's contribution: direct participation in the development of the treatment process, literature review, collection and analysis of information.

Riebienkov Stanislav Olehovych – Head of the Radiology Center of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135; e-mail: rebenkov@gmail.com
tel.: +38 (093) 207-60-88

Author's contribution: direct participation in the diagnostic process, analysis of information.

Русин Анастасія Георгіївна – завідувачка відділення променевої діагностики Центру радіології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135;

e-mail: nastyarusyn@gmail.com
моб.: +38 (093) 406-49-36

Внесок автора: *безпосередня участь у діагностичному процесі, аналіз інформації.*

Карнаухов Сергій Анатолійович – медичний фізик відділення променевої терапії Центру радіології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135;

e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
моб.: +38 (097) 263-22-51

Внесок автора: *безпосередня участь у розрахунку лікувального плану, аналіз інформації.*

Попадянець Олена Романівна – медичний фізик відділення променевої терапії Центру радіології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Чорновола, буд. 28/1, м. Київ, Україна, 01135;

e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
моб.: +38 (050) 197-00-70

Внесок автора: *безпосередня участь в розрахунку лікувального плану, аналіз інформації.*

Rusyn Anastasia Heorgiivna – Head of the Radiation Diagnostics Department of the Radiology Center of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135;

e-mail: nastyarusyn@gmail.com
tel.: +38 (093) 406-49-36

Author's contribution: *direct participation in the diagnostic process, analysis of information.*

Karnaukhov Serhiy Anatoliyovych – Medical Physicist of the Radiation Therapy Department of the Radiology Center of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135;

e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
tel.: +38 (097) 263-22-51

Author's contribution: *direct participation in estimation of the treatment plan, analysis of information.*

Popadyanets Olena Romanivna – Medical Physicist of the Radiation Therapy Department of the Radiology Center of National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine; 28/1, Chornovola Str., Kyiv, Ukraine, 01135;

e-mail: radiotherapy.okhmatdyt@gmail.com
tel.: +38 (050) 197-00-70

Author's contribution: *direct participation in the estimation of the treatment plan, analysis of information.*

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.11.2021

Отримано після рецензування
Received after review
01.02.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
29.03.2022

Опубліковано
Published
31.03.2022