

УДК 617.73

**ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ОПТИЧЕСКИХ ГЛИОМ
ПРИ НЕЙРОФИБРОМАТОЗЕ 1 ТИПА:
ФАКТОРЫ РИСКА И ПРЕДИКТОРЫ**

Гончаренко В.А.

старший преподаватель,

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Гончаренко А.В.

Кандидат медицинских наук, доцент

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Федосеева И.Ф.

Кандидат медицинских наук, доцент

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Попонникова Т.В.

Доктор медицинских наук, профессор

Кемеровский государственный медицинский университет,

г. Кемерово, Россия.

Аннотация. Проведен анализ современных представлений о прогнозировании течения глиом зрительного пути при нейрофиброматозе 1 типа. В литературе подчеркиваются преимущества и потенциал междисциплинарных подходов, объединяющих фундаментальные и клинические аспекты данной патологии. Опыт применения хирургических методов и химиотерапии при оптических глиомах продемонстрировал возможности сдерживания роста опухоли. Стабилизация онкологического процесса в большинстве случаев не сопровождается восстановлением зрительных функций, существенно ограничивая качество жизни

пациентов. Современные исследования направлены на поиск персонализированных стратегий оценки факторов риска, новых подходов к оптимизации мониторинга опухолей и тактики ведения таких пациентов. Сохранение зрения рассматривается как приоритетная цель.

Ключевые слова: нейрофиброматоз, оптическая глиома, глиома зрительного пути, факторы риска

PROGNOSIS OF THE COURSE OF OPTICAL GLIOMA IN NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: RISK FACTORS AND PREDICTORS

Goncharenko V.A.

Senior Lecturer

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Goncharenko A.V.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Fedoseeva I.F.

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Poponnikova T.V.

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Kemerovo State Medical University

Kemerovo, Russia

Abstract. An analysis of modern concepts on the prognosis of the course of optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1 was conducted. The literature emphasizes the advantages and potential of interdisciplinary approaches that combine fundamental and

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМН ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

clinical aspects of this pathology. Experience with surgical methods and chemotherapy for optic gliomas has demonstrated the ability to contain tumor growth. Stabilization of the oncological process in most cases is not accompanied by restoration of visual functions, significantly limiting the quality of life of patients. Current research is aimed at finding personalized strategies for assessing risk factors, new approaches to optimizing tumor monitoring and patient management tactics. Preservation of vision is considered a priority goal.

Keywords: neurofibromatosis, optic glioma, optic pathway glioma, risk factors

Значительная часть глиом зрительного пути ассоциирована с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1) – аутосомно-доминантным заболеванием, которое имеет распространенность 1:3000 новорожденных, характеризуется предрасположенностью к развитию новообразований и полисистемностью клинических проявлений [6, 9, 23]. В последние годы медицинские и социальные аспекты НФ1 рассматриваются с позиций перспектив профилактики развития и роста новообразований, молекулярной таргетной терапии, нейропротекторных терапевтических стратегий, направленных на сохранение когнитивных и зрительных функций. Для обоснования выбора тактики лечения и наблюдения риск потери зрения является одним из наиболее важных факторов, наряду с неврологическими и эндокринными синдромами [5, 22].

Поздние рецидивы, вторичные злокачественные новообразования и цереброваскулярные заболевания являются тяжелыми поздними осложнениями, приводящими к снижению продолжительности жизни. В этой связи повышается значимость факторов риска, которые необходимо изучать и учитывать для повышения качества долгосрочного наблюдения [11,17]. На фоне недостаточной изученности патогенеза оптических глиом при НФ1 и отсутствия унифицированных подходов к лечению комплексная проблема сохранения адаптационного потенциала, продолжительности и качества жизни у пациентов с данной патологией является приоритетной [1, 3].

В условиях расширения возможностей молекулярной диагностики и потенциальных преимуществ применения патогенетической терапии вопросы поиска потенциальных прогностических маркеров, терапевтических целей, комплексной оценки факторов риска развития и неблагоприятного течения глиом зрительного пути, ассоциированных с НФ1, актуальны и имеют практическую направленность [4, 21].

С целью обобщения современных представлений о прогнозировании течения глиом зрительного пути при НФ1 проведен анализ посвященной данному вопросу научной литературы с использованием реферативных баз данных РИНЦ, PudMed, Scopus.

Глиомы зрительного пути встречаются у 15–20 % лиц с НФ1 и могут поражать зрительные нервы, хиазму, зрительные тракты, что приводит к нарушению зрения у 35–50%. В процесс могут вовлекаться близко расположенные анатомические структуры, в частности, гипоталамус [13]. Клинические проявления оптических глиом обусловлены их локализацией, возрастом на момент появления, стадией роста и развития нервных и орбитальных костных тканей [6, 10].

Мутация в гене *NF1* активирует различные эффекторные пути, которые опосредуют опухолеобразование глиомы. Кроме того, как показали экспериментальные исследования, неопухолевые клетки из микроокружения опухоли также способствуют развитию опухоли [6]. Разработка эффективных методов лечения требует понимания молекулярных характеристик опухоли, а также обоснования многоэтапных вмешательств, нацеленных как на неопластические клетки, так и на неопухолевые клетки [5, 14, 16].

Для глиом зрительного пути при НФ1 характерно медленное, преимущественно доброкачественное развитие и длительная стадия субклинического течения с нормальными зрительными функциями, отсутствием видимых изменений при офтальмоскопии, что затрудняет раннюю диагностику и оценку рисков при отсутствии надежных биомаркеров [5, 6]. Для оптических глиом не харак-

терна злокачественная трансформация, но они могут приводить к дислокационному синдрому и угрожать жизни, особенно у детей раннего возраста, из-за прогрессирующего поражения опухолью зрительных путей. Кроме того, вовлечение в процесс гипоталамуса может привести к развитию диэнцефального синдрома в младенчестве и гипопитуитаризму в более позднем возрасте [7, 9]. Опухоли, появляющиеся в более старшем возрасте, могут спонтанно останавливаться в росте и после периодов стабильного состояния впоследствии прогрессировать. Необходимо отметить, что в отношении пациентов с манифестной клинической картиной до настоящего времени не разработано оптимальной тактики ведения, обеспечивающей сохранность зрительных функций [12].

Многофакторный анализ, проведенный A.Azizi с соавт., показал, что прогностическое значение в отношении стойкой и прогрессирующей утраты зрения имеют множественные симптомы поражения органа зрения, аномальное зрительное поведение, появление новых зрительных симптомов в динамике заболевания, атрофия зрительного нерва. Такие признаки, как косоглазие, постхиазмальная локализация опухоли, двусторонне поражение зрительных путей показали пограничную значимость. Положительная динамика зрительных функций на фоне лечения наблюдалась только в 25% случаев. В качестве наиболее значимого неблагоприятного прогностического фактора выделена атрофия зрительного нерва [5].

Аналогичные выводы представлены С.Kotch с соавт. по результатам ретроспективного когортного исследования исходных факторов риска резистентного к лечению и/или рецидивирующего течения глиом с необратимой утратой зрительных функций у детей с оптическими глиомами при НФ1, которое наблюдалось у 44% с данной патологией [8]. Отмечено, что почти у трети пациентов химиотерапия первой линии на основе карбоплатина оказалась неэффективной. Рефрактерное и рецидивирующее течение глиом, ассоциированных с НФ1, определяет необходимость двух или более схем лечения. Результаты многофакторного анализа показали, что возраст менее двух лет на момент начала лечения, Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМН ЭЛ № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

аномалии диска зрительного нерва, постхиазмальная локализация опухоли и отягощенный по НФ1 генеалогический анамнез были связаны с рефрактерным или рецидивирующим течением оптических глиом и утратой зрительных функций в долгосрочной перспективе [8]. Однако L.Segal с соавт. полагают, что расположение глиом не может использоваться в качестве прогностического индикатора, и скрининг с клиническими офтальмологическими обследованиями имеет более значимое прогностическое значение в сравнении с магнитно-резонансной томографией. Основой для такого вывода стали результаты ретроспективного анализа 331 случая НФ1. Скрининговая визуализация проводилась всем пациентам, средний период наблюдения составил 7 лет. У 44 пациентов (13%) была диагностирована оптическая глиома. У 8 пациентов была обнаружена хиазмальная и/или ретрохиазмальная опухоль в дополнение к поражению нерва [15]. Ретроспективный анализ серии 45 длительных клинических наблюдений, проведенных M.Kinori с соавт., показал, что острота зрения и внешний вид диска зрительного нерва, а именно - его бледность, которая наблюдается в 62% случаев, являются надежным прогностическим критерием. Снижение зрительных функций в более тяжело пораженном глазу отмечено у 36% пациентов, в обоих глазах - у 11% наблюдавшихся пациентов [7].

Основную сложность представляет вопрос дифференцированного подхода к необходимости химиотерапии и обоснованию преимуществ наблюдения без лечения. Целью химиотерапии является сохранение зрения, но потеря зрения при прогрессировании оптической глиомы, связанной с НФ1, может быть непредсказуемой [22].

В исследовании L.Lohkamp с соавт. наблюдалось 1337 детей с оптической глиомой различного генеза. Из них у 15% был диагностирован НФ1. У 41,3% пациентов наблюдалось стабильное состояние при отсутствии активных лечебных мероприятий, 58,7% пациентам потребовался как минимум один курс лечения. Общая выживаемость составила 23,6 года. Авторы исследования подчерки-

вают важность многопрофильного командного подхода в организации наблюдения и уход за детьми с НФ1 [9]. Однако наблюдение с частыми офтальмологическими обследованиями не позволяют гарантировать благоприятное течение, у некоторых детей наблюдается прогрессирующая потеря зрения до лечения [21, 24]. Показания к химиотерапии обычно основаны на комплексной количественной оценке зрения. Важным аспектом является сложность оценки зрения у детей раннего возраста, что увеличивает значение результатов офтальмологических и электрофизиологических методов исследований [2, 3, 18].

А. Marjańska с соавт. с целью ретроспективного анализа течения и эффектов терапии оптических глиом, ассоциированных с НФ1, проанализировали демографические, клинические и генетические данные, а также параметры нейровизуализации и офтальмологических методов исследования у 92 пациентов [10]. У 55,4% из них глиомы были односторонними, у 44,6% - двусторонними. В 67,4% случаев выявлены характерные для НФ1 очаги гиперинтенсивности при магнитно-резонансной томографии. Значимыми прогностически неблагоприятными факторами, связанными с необходимостью онкологического лечения, были амблиопия, экзофтальм, страбизм в сочетании с симптоматической эпилепсией, двусторонним поражением и толщиной зрительного нерва более 8 мм. Первая линия онкологического лечения включала винкристин и карбоплатин или монотерапию винбластином. Использование последующих линий онкологического лечения потребовалось у 46,7% пациентов [10]. Авторы предлагают изменение подхода к ведению пациентов с оптической глиомой, ассоциированной с НФ1. В частности, рекомендуют проводить первую магнитно-резонансную томографию в возрасте после одного года и сократить частоту повторных исследований в первый год наблюдения у пациентов с изолированным поражением интраокулярных и/или интраорбитальных сегментов зрительного нерва. По мнению исследователей, если у пациентов с сопутствующей задержкой психомоторного развития или

симптоматической эпилепсией наблюдается ухудшение остроты зрения без прогрессирования по данным оптической когерентной томографии и зрительных вызванных потенциалов, проведение химиотерапии нецелесообразно [10].

D.Walker с соавт. отмечают, что прогрессирование когнитивных и поведенческих нарушений может быть обусловлено развитием поражения головного мозга при НФ1, а также наблюдаться в спорадических случаях, когда объемные опухоли сдавливают соседние структуры. Постоянно прогрессирующие опухоли предполагают проведение повторных вмешательств с целью контроля потери зрения, эндокринных нарушений, других очаговых повреждений мозга [22]. Возможность прогнозирования потери зрительных функций может потенциально повлиять на выбор тактики ведения и результаты лечения с помощью хирургии, радиотерапии, химиотерапии и молекулярно-направленной лекарственной терапии [19, 20, 25].

В современной литературе подчеркиваются преимущества и потенциал междисциплинарных подходов, объединяющих фундаментальные и клинические аспекты НФ1. Опыт применения хирургических методов и химиотерапии при оптических глиомах, ассоциированных с НФ1, продемонстрировал возможности сдерживания роста опухоли. Однако стабилизация онкологического процесса в большинстве случаев не сопровождается восстановлением зрительных функций, существенно ограничивая дееспособность. В связи с неоднозначной результативностью данных методов лечения продолжаются исследования, направленные на поиск персонализированных стратегий оценки риска, новых подходов к повышению качества мониторинга опухолей, оптимизации тактики ведения таких пациентов, а сохранение зрения рассматривается как приоритетная цель.

Библиографический список

1. Визило Т.Л., Федосеева И.Ф., Гончаренко В.А., Гончаренко А.В. Роль психологической адаптации в формировании качества жизни при нейрофиброматозе. В сб.: Арт-терапия. Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации. Кемерово, 2025. С. 207-216.
2. Гончаренко В.А., Громакина Е.В., Басова Г.Г. Эффективность лечения частичной атрофии зрительного нерва у детей. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021. № 2 (37). С. 128-131.
3. Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Гончаренко В.А. Преимущества междисциплинарного подхода к интерпретации нейроофтальмологических синдромов при орфанной патологии. В сб.: Современный мир, природа и человек. сборник материалов XXIII Международной научно-практической конференции. Кемерово, 2024. С. 537-547.
4. Федосеева И.Ф., Гончаренко А.В., Гончаренко В.А., Попонникова Т.В., Пиневиц О.С., Бедарева Т.Ю. Клинический случай нейрофиброматоза 1 типа, ассоциированного с редким генотипом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(6):128-132.
5. Azizi A.A., Walker D.A., Liu J.F., et al. NF1 optic pathway glioma: analyzing risk factors for visual outcome and indications to treat. *Neuro Oncol*. 2021;23(1):100-111.
6. Chen Y., Yu J., Ge S., et al. An Overview of Optic Pathway Glioma With Neurofibromatosis Type 1: Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Strategies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024;65(6):8.
7. Kinori M., Armarnik S., Listernick R., et al. Neurofibromatosis Type 1-Associated Optic Pathway Glioma in Children: A Follow-Up of 10 Years or More. *Am J Ophthalmol*. 2021;221:91-96.
8. Kotch C., Avery R., Getz K.D., et al. Risk factors for treatment-refractory and relapsed optic pathway glioma in children with neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol*. 2022;24(8):1377-1386.

9. Lohkamp L.N., Parkin P., Puran A., et al. Optic Pathway Glioma in Children with Neurofibromatosis Type 1: A Multidisciplinary Entity, Posing Dilemmas in Diagnosis and Management Multidisciplinary Management of Optic Pathway Glioma in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Surg.* 2022;9:886697.
10. Marjańska A., Styczyńska J., Jatzak-Gaca A., et al. Predictors in Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: A Single Center Study. *Cancers (Basel).* 2025;17(9):1404.
11. Morin A., Allodji R., Kariyawasam D., et al. Very long-term outcomes of pediatric patients treated for optic pathway gliomas: A longitudinal cohort study. *Neuro Oncol.* 2024;26(7):1310-1324.
12. Piotrowski A.F., Jackson S. Identifying risk factors for recurrence/relapse in NF1 optic pathway gliomas: Moving forward by looking back. *Neuro Oncol.* 2022;24(8):1387-1388.
13. Romo C.G., Piotrowski A.F., Campian J.L., et al. Clinical, histological, and molecular features of gliomas in adults with neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol.* 2023;25(8):1474-1486.
14. Sharif S., Upadhyaya M., Ferner R., et al. A molecular analysis of individuals with neurofibromatosis type 1 (NF1) and optic pathway gliomas (OPGs), and an assessment of genotype-phenotype correlations. *J Med Genet.* 2011;48(4):256-260.
15. Segal L., Darvish-Zargar M., Dilenge M.E., et al. Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1: follow-up of 44 patients. *J AAPOS.* 2010;14(2):155-158.
16. Siegel B.I., Duke E.S., Kilburn L.B., Packer R.J. Molecular-targeted therapy for childhood low-grade glial and glioneuronal tumors. *Childs Nerv Syst.* 2024;40(10):3251-3262.
17. Tang Y., Gutmann D.H. Neurofibromatosis Type 1-Associated Optic Pathway Gliomas: Current Challenges and Future Prospects. *Cancer Manag Res.* 2023;15:667-681.

18. Tekavčič Pompe M., Pečarič Meglič N., Šuštar Habjan M. The role of visual electrodiagnostics in management of children with neurofibromatosis type 1. *Doc Ophthalmol.* 2023;146(2):121-136.
19. Thomas S., Bikeyeva V., Abdullah A., et al. Systematic Review of Pediatric Brain Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Status of Gene Therapy. *Cureus.* 2022;14(8):e27963.
20. Tovani-Palone M.R., Bistagnino F., Shah P.A. Multidisciplinary team for patients with neurocutaneous syndromes: The little discussed importance of dentistry. *Clinics (Sao Paulo).* 2024;79:100332.
21. Vagge A., Camicione P., Pellegrini M., et al. Role of visual evoked potentials and optical coherence tomography in the screening for optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type I. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(2):698-703.
22. Walker D.A., Aquilina K., Spoudeas H., et al. A new era for optic pathway glioma: A developmental brain tumor with life-long health consequences. *Front Pediatr.* 2023;11:1038937.
23. Wang W, Wei CJ, Cui XW, et al. Impacts of NF1 Gene Mutations and Genetic Modifiers in Neurofibromatosis Type 1. *Front Neurol.* 2021;12:704639.
24. Zimmermann C.M., Singh S., Cardakli N., Kraus C.L. Ophthalmologic Findings in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Neuroophthalmology.* 2024;48(1):19-26.
25. Zhou WT, Niu JH, Liao C, et al. Visual deterioration outcomes following optic pathway glioma treatment: a 12-year single institution retrospective study. *J Neurooncol.* 2024;170(2):363-375.

Оригинальность 79%