

Diagnostyka i leczenie glejaków drogi wzrokowej. Przegląd piśmiennictwa

Diagnosis and therapy of optic pathway gliomas. Literature review

Zuzanna Paluch^{1, 2}, Michał Szymoniuk², Michalina Pytka³, Paweł Kozyra⁴, Anna Drelich-Zbroja⁵

¹Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska (Student Research Group at the Department of Interventional Radiology and Neuroradiology, Medical University of Lublin, Poland)

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Neurochirurgii i Neurochirurgii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska (Student Scientific Association of Neurosurgery, Department of Neurosurgery and Pediatric Neurosurgery, Medical University of Lublin, Poland)

³Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska (Student Research Group at the Department of Experimental Hematooncology, Medical University of Lublin, Poland)

⁴Samodzielna Pracownia Radiofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska (Independent Radiopharmacy Unit, Faculty of Pharmacy, Medical University of Lublin, Poland)

⁵Zakład Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska (Department of Interventional Radiology and Neuroradiology, Medical University of Lublin, Poland)

Streszczenie

Glejak drogi wzrokowej (OPGs, *optic pathway gliomas*) to pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego o niskim stopniu złośliwości, występujące najczęściej u dzieci oraz u młodych dorosłych. OPG może pojawiać się sporadycznie lub w przebiegu neurofibromatozy typu 1. Obraz kliniczny może różnić się w zależności od lokalizacji i wielkości guza. OPG może zarówno przebiegać bezobjawowo, jak i dawać objawy okulistyczne, takie jak jednostronny wytrzeszcz lub zaburzenia widzenia. Chociaż glejaki drogi wzrokowej są guzami o niskim stopniu złośliwości, mogą być agresywne, a ich leczenie często stanowi wyzwanie. Postępowanie w przypadku tych guzów jest wysoce zindywidualizowane. Zależy ono od charakteru i rozległości zmiany oraz funkcji wzrokowej. Może obejmować obserwację zachowawczą, chemioterapię, radioterapię lub interwencję chirurgiczną.

Słowa kluczowe: glejak nerwu wzrokowego; neurofibromatoza typu 1; diagnostyka; leczenie

Chirurgia Polska 2023, 25, 1–2, 38–47

Abstract

Optic pathway gliomas (OPGs) are low-grade primary neoplasms of the central nervous system, most common in children and young adults. OPG may occur sporadically or in the course of neurofibromatosis type 1. The clinical image may vary depending on the location and size of the tumor. OPG can be asymptomatic as well as give ophthalmic symptoms such as single-sided extortion or visual disturbances. Although gliomas of the visual pathway are low-grade tumors, their behavior can be aggressive and their treatment is often challenging. The treatment for these tumors is highly individualized, depending on the nature and extent of the lesion and the visual function. May include conservative observation, chemotherapy, radiotherapy or surgical intervention.

Keywords: optic nerve glioma; neurofibromatosis 1; diagnosis; treatment

Chirurgia Polska 2023, 25, 1–2, 38–47

Wstęp

Glejaki drogi wzrokowej (OPGs, *optic pathway gliomas*) to pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego o niskim stopniu złośliwości, występujące najczęściej u dzieci oraz u młodych dorosłych [1]. Stanowią zaledwie około 1% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych i 3–5% wszystkich guzów mózgu u dzieci. Około 75% tych guzów diagnozuje się w pierwszej dekadzie życia, przy czym 60% pacjentów otrzymuje diagnozę przed ukończeniem 5 roku życia [2, 3, 4].

Glejaki drogi wzrokowej mogą zajmować różne regiony anatomiczne wzdłuż drogi wzrokowej. Rozwijają się w obrębie nerwu wzrokowego, skrzyżowania wzrokowego oraz rzadziej promienistości, ale mogą również przybierać postać większych guzów egzofitycznych z rozszerzeniem do podwzgórza, przysadki, komory trzeciej i międzymózgowia [5, 6]. Ze względu na lokalizację glejaki drogi wzrokowej dzielimy na typ przedni oraz tylny. Typ przedni obejmuje jedynie nerw wzrokowy, z kolei typ tylny pozostałą część drogi wzrokowej — od skrzyżowania wzrokowego do podwzgórza [6]. Ogólnie 25% OPG ogranicza się jedynie do tarczy nerwu wzrokowego oraz nerwu wzrokowego, podczas gdy 40–75% obejmuje skrzyżowanie wzrokowe; z tego 33–60% uważa się za zmiany tylne i obejmuje również podwzgórze lub komorę trzecią [3].

Glejaki drogi wzrokowej mogą występować sporadycznie lub niekiedy rodzinie. U większości pacjentów z glejakami nerwu wzrokowego występuje neurofibromatoza typu 1 (NF1) [4]. Jest to najczęstszy wrodzony zespół predyspozycji nowotworowych występujący z częstością 1 na 2500–3000 ludzi na całym świecie. Zarówno dzieci, jak i dorośli z NF1 są narażeni na rozwój nowotworów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). U dorosłych są to glejaki o wysokim stopniu złośliwości, zaś u dzieci — o niskim stopniu złośliwości, tj. I stopień według klasyfikacji WHO (gwiaździatek pilocytarne), który charakteryzuje się niskim wskaźnikiem mitotycznym oraz proliferacji [1, 5]. U 10–15% dzieci z NF1 rozwija się glejak drogi wzrokowej, ale tylko u 30–50% wystąpią objawy związane z obecnością guza oraz jedynie 1/3 dzieci dotkniętych chorobą będzie wymagała interwencji terapeutycznej. Najczęściej glejaki drogi wzrokowej występują u dzieci poniżej 7 roku życia. Przypadki pacjentów z NF1, u których OPG rozwinął się w okresie dojrzewania, są rzadko spotykane. OPG związane z NF1 są częściej łagodne, mogą być wieloogniskowe i obustronne i zwykle znajdują się w obrębie nerwu wzrokowego [5]. Uważa się również, że u pacjentów z nerwiakowłóknikowatością typu 1 występuje najczęściej OPG typu przedniego, a w przypadku guzów, w tym skrzyżowania nerwu wzrokowego, stanowią one 73% przypadków. W przypadkach uznanych za sporadyczne (niezwiązane z NF1) najczęściej występuje typ tylny [6]. Dodge i wsp. [6, 7] sklasyfikowali glejaki drogi wzrokowej w następujących trzech stadiach:

- A: ograniczone do nerwu wzrokowego;
- B: zajęcie skrzyżowania wzrokowego (z rozszerzeniem nerwu wzrokowego lub bez);
- C: zajęcie podwzgórza i innych struktur.

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny różni się w zależności od lokalizacji i wielkości guza. Może być zarówno bezobjawowy, jak i obejmować objawy okulistyczne, takie jak: jednostronny wytrzeszcz, utrata ostrości widzenia, ubytki pola widzenia, zez z ograniczeniem ruchliwości mięśni pozagałkowych, oczopląs, względna aferentna wada źrenicy oraz obrzęk tarczy nerwu wzrokowego (brodawkowatość) lub atrofia [4, 5]. Objawy te są często spowodowane upośledzeniem dróg wzrokowych lub międzymózgowia przez bezpośrednią inwazję guza lub kompresję [3]. Jednak niezależnie od lokalizacji utrata wzroku jest zdecydowanie najczęstszym objawem obserwowanym u pacjentów z OPG. Ponadto nie ma wyraźnej korelacji między utratą wzroku a wielkością guza [8]. Wytrzeszcz gałki ocznej występuje częściej u pacjentów chorych na NF1. W wielu przypadkach jest on niewielki, ale może również występować w znacznym stopniu, co w konsekwencji wiąże się z niepełnym zamknięciem powieki oraz powikłaniami takimi jak owrzodzenia rogówki [8]. Objawy nieokulistyczne mogą obejmować zaburzenia endokrynologiczne, problemy poznawcze i zaburzenia behawioralne. Objawy endokrynologiczne, takie jak przedwczesne dojrzewanie i zespół międzymózgowia, wskazują, że OPG wpływa na pośredkowe struktury podwzgórza. Objawy podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego (ICP) z wodogłowiem w postaci wymiotów czy bólów głowy mogą również wystąpić, jeśli guz utrudnia przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego przez komorę trzecią [3, 5]. Wywołany zmianą przewlekły ucisk może prowadzić do niedrożności żyły środkowej siatkówki (CRVO, *central retinal vein occlusion*). W rezultacie dochodzi do żylnego zastoinowego retinopatii. Ponadto może to prowadzić do rubeozy tęczówki, a nawet jaskry neowaskularnej [4].

Diagnostyka obrazowa glejaka nerwu wzrokowego

Badania przesiewowe

Ze względu na częste występowanie glejaka nerwu wzrokowego u młodych osób z NF1 w tej grupie chorych zaleca się przeprowadzanie okresowych badań przesiewowych, aby wcześniej wykryć znamiona nowotworowe. Dzieci w wieku do 8 lat chorujące na NF1 powinny być poddawane corocznej kontroli okulistycznej, zaś następnie do ukończenia 18 roku życia — raz na dwa lata. Badania przesiewowe dorosłych z NF1 nie są zalecane, gdyż całkowite ryzyko rozwoju guza w wieku późniejszym jest niskie. Większość nowotworów rozwija się w dzieciństwie i rzadko ulega progresji po 10 roku życia [9]. Według grupy zadaniowej NF1 Optic Pathway Glioma Task Force wy-

konywanie kontrolnego rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w tej grupie chorych nie ma uzasadnienia, gdyż: a) pojedynczy negatywny wynik nie może wykluczyć późniejszego wystąpienia choroby, b) leczenie nie jest zalecane przy braku postępujących zaburzeń widzenia lub objawów takich jak wytrzeszcz, c) kontrola MRI wymaga niejednokrotnie sedacji i powtórzenia badania, aby pokazać progresję zmian, d) większość glejaków nerwu wzrokowego nie rozwija się i nie wymaga leczenia, zaś ich wykrycie może budzić lęki u rodziców lub klinicystów. Wczesne wdrożenie leczenia — przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych — nie zmniejsza istotnie częstości utraty wzroku pacjentów [5, 9–15]. Istnieją jednak doniesienia przeczące powyższemu wynikom, tj. zawierające informację o zmniejszeniu odsetka osób z pogorszeniem jakości widzenia po wczesnym wykryciu nowotworu i zastosowaniu terapii [16]. Niemniej okazało się to kwestią kontrowersyjną, gdyż przytoczone wyżej doniesienie nie wskazało jednoznacznie na związek między brakiem utraty wzroku a procesem nowotworowym. Prada i wsp. [16] podkreślają, że zastosowanie MRI w screeningu zmian w obrębie skrzyżowania i za nim jest niezwykle istotne ze względu na możliwość wykrycia nacieków, które prowadzą do progresji oraz negatywnych skutków zdrowotnych ze strony narządu wzroku. Wdrożenie MRI jako screeningu jest opcją diagnostyczną dla pacjentów z zaburzeniami neurorozwojowymi oraz będących w młodym wieku, gdzie przeprowadzenie wiarygodnej kontroli wzroku może być trudne [5].

Obraz tomografii komputerowej

W tomografii komputerowej (TK) istnieje możliwość zobrazowania kształtu, rozmiaru i zakresu zajęcia okolicznych tkanek przez OPG. Zauważalne jest wrzecionowate poszerzenie nerwu i kanału wzrokowego, niekiedy wywołujące jego kręty przebieg. Guz jest izodensyjny do hipodensyjnego. Rzadziej jest to ekscentryczna masa wyrastająca z nerwu z drobnymi zwapnieniami i nadżerkami [9, 17, 18]. W TK może być również dość dobrze zobrazowany remodeling kości, zwłaszcza powiększenie kanału wzrokowego [2]. Ze względu na brak możliwości oceny rozległości nacieku nowotworowego zastosowanie tomografii komputerowej nie ma wartości diagnostycznej ani prognostycznej w procesie terapeutycznym [19, 20]. W przypadku podejrzenia zmian patologicznych w obrębie nerwu wzrokowego złotym standardem jest badanie MRI, gdyż charakteryzuje się lepszym zobrazowaniem rozprzestrzenienia guza w obrębie podwzgórza i skrzyżowania wzrokowego [4].

Obraz rezonansu magnetycznego

Podstawą diagnostyki glejaka nerwu wzrokowego jest obrazowanie mózgu i oczodołów w MRI z zastosowaniem paramagnetycznych środków kontrastowych (gadolinu) techniką *thin-section* z saturacją tłuszczu. Jest to obrazowanie z wyboru, które służy do oceny rozległości nacieku nowotworowego w obrębie czaszki — zwłaszcza okolicy skrzyżowania wzrokowego i podwzgórza [2, 18, 21]. Obrazowanie T1-zależne jest wykorzystywane do oceny

wielkości i kształtu glejaka (który jest izointensywny) oraz rozmiaru i przebiegu nerwu wzrokowego. Nowotwór jest hiperintensywny w obrazowaniu T2-zależnym. Obserwujemy poszerzenie nerwu (który przyjmuje kształt wrzecionowaty) i kanału wzrokowego po stronie zmiany [10]. Rzadko współistnieją obszary krwotoku i zwapnień [18].

Wzmocnienie kontrastowe

Nowotwór ulega wzmocnieniu kontrastowemu, które jest szczególnie zauważalne w przypadku zmian o charakterze agresywnym, ze względu na ich wysoką aktywność metaboliczną [14, 19, 22]. Obserwujemy dwa typy wzmocnienia kontrastowego po dożylnym podaniu gadolinu: typ rozproszony (*diffuse* — rozwijający się głównie w mięszu nerwu), powodujący poszerzenie nerwu i zatarcie otaczającej go przestrzeni, oraz typ, w którym dochodzi do wzmocnienia kontrastowego guza uciskającego na niepowiększony nerw w przestrzeni podpajęczynówkowej. Guzy torbielowate wykazują wzmocnienie kontrastowe w obrębie ściany torbieli. U osób z NF1 glejaki mogą wykazywać podwójną intensywność z hiperintensywnym rdzeniem i otaczającym sygnałem o niższej intensywności w sekwencjach T1-zależnych. Istnieją doniesienia o glejakach nerwu wzrokowego związanych ze zwapnieniem wewnątrzczaszkowym wzdłuż przedniej drogi wzrokowej. Często mają one zmienny wzór wzmocnienia kontrastu i czasami zauważalne jest rozszerzenie nadsiodłowe [23, 24].

Obrazowanie tensora dyfuzji i traktografia tensora dyfuzji

Szczególną rolę w obrazowaniu MRI odgrywają obrazowanie tensora dyfuzji (DTI, *diffusion tensor imaging*) i traktografia tensora dyfuzji (DTT, *diffusion tensor tractography*), które ukazują wzajemną orientację wiązek włókien istoty białej (a więc drogi wzrokowej), co ułatwia postępowanie operacyjne chirurgom [25, 26].

Nacieki sąsiednich struktur

Zmiany zobrazowane w T2/FLAIR mogą pomóc zidentyfikować zakres nacieku guza w stosunku do otaczających struktur i tkanek [17]. Zajęcie części śródkanałowej i zakanalowej nerwu wzrokowego przez nacieki nowotworowy jest możliwe do zobrazowania wyłącznie po podaniu kontrastu [18]. Rzadko guz może rozciągać się na ciała kolankowate boczne i promienistość wzrokową [27].

Różnicowanie: ektazja, zmiany niedokrwienne, glejaki złośliwe, hiperplazja, zapalenie, „niezidentyfikowane jasne obiekty”

Nacieki przestrzeni podpajęczynówkowej u pacjentów z NF1 należy różnicować z ektazją opony twardej, gdzie intensywność powiększonej przestrzeni jest podobna do sygnału z PMR i nie ulega wzmocnieniu — w przeciwieństwie do nacieku nowotworowego [28]. Główny nerw wzrokowego występujący u osób dorosłych może w MRI przypominać zmiany niedokrwienne. W różnicowaniu z użyciem kontrastu w przypadku glejaka zauważalne jest niewielkie poszerzenie przedniej drogi wzrokowej, co nie występuje w przypadku niedokrwienia. Wraz ze

wzrostem guza jego charakterystyka przypomina obraz innych agresywnych glejaków złośliwych [27]. Cechy neuroobrazowe w glejakach wieku dorosłego mogą nie być specyficzne na początkowych etapach. Obraz ten może przypominać zapalenie nerwu wzrokowego, ze względu na występowanie rozlanego wzmocnienia, z późniejszym powiększeniem nerwu, skrzyżowania i dróg wzrokowych, w miarę wzrostu guza i ciągłego nacisku. W takim przypadku ostateczne rozstrzygnięcie i rozpoznanie ułatwi terapia kortykosteroidami, która spowoduje zejście zapalenia w krótkim czasie. W przypadku glejaka reakcja ta może być łagodna do umiarkowanej i może spowodować pogorszenie stanu pacjenta [29, 30]. Poszerzony kanał wzrokowy po stronie zmiany może przypominać hiperplazję pajęczynówki [10]. Problematyczne w diagnostyce są również „niezidentyfikowane jasne obiekty” (UBOs, *unidentified bright objects*), które mogą być trudne do różnicowania z nowotworami o niskim stopniu złośliwości. Po wykryciu wymagają one corocznej kontroli [9].

Optyczna koherentna tomografia dna oka

Optyczna koherentna tomografia dna oka (OCT, *optical coherence tomography*) umożliwia szybki i precyzyjny pomiar grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL, *retinal nerve fiber layer*) w glejaku nerwu wzrokowego związanego z neurofibromatozą typu 1. Grubość ta jest markerem uszkodzenia drogi wzrokowej — koreluje ujemnie z objętością przedniej drogi wzrokowej [31]. Obecność nowotworu powoduje trwałą utratę RNFL, która następuje jeszcze przed klinicznym pogorszeniem ostrości wzroku, stąd wczesne wykrycie zmian może pozwolić uniknąć negatywnych skutków choroby dla pacjenta — takich jak utrata wzroku [32]. Jeśli grubość włókien nerwowych siatkówki jest powyżej normy, można odroczyć leczenie do czasu pojawienia się bezpośrednich oznak upośledzenia ostrości wzroku wtórnego od obecności guza [33]. Redukcja (zwłaszcza nagła) RNFL o ponad 10% jest silnym czynnikiem predykcyjnym pogorszenia jakości wzroku u pacjentów z OPG [34].

Ze względu na swój niemalże patognomoniczny wygląd w badaniach obrazowych biopsja glejaków nerwu wzrokowego nie jest wymagana do potwierdzenia charakteru zmiany [10]. Poprawa obrazu radiologicznego nie musi oznaczać poprawy funkcji wizualnej u chorych [2].

Leczenie chirurgiczne glejaka drogi wzrokowej

Rola chirurgii w terapii glejaka drogi wzrokowej

Standardy leczenia glejaków drogi wzrokowej zmieniły się wraz z postępowaniem medycyny. W przeszłości metodą z wyboru było leczenie chirurgiczne, które wraz z rozwojem chemioterapeutyków, technik obrazowania i radioterapii straciło na wartości.

Obecne metody leczenia obejmują obserwację, chemioterapię, radioterapię i leczenie chirurgiczne [35].

W ostatnich latach chemioterapia jest rekomendowana jako leczenie pierwszego rzutu glejaków drogi wzroko-

wej [2, 36–38]. Jednakże niesie za sobą ryzyko wystąpienia zarówno tymczasowych, jak i przewlekłych skutków ubocznych [39], a czasem nie jest wystarczająca, aby osiągnąć odpowiednią kontrolę nad wzrostem guza oraz zapobiec zaburzeniom wzroku [40, 41].

Zatem leczenie chirurgiczne powinno być rozważone jako element złożonej terapii u dzieci z glejakiem drogi wzrokowej. Z powodu wysokiego ryzyka komplikacji w postaci uszkodzeń ważnych struktur nerwowych będących w bliskim kontakcie z drogą wzrokową nie jest to standardowe leczenie [42–44]. Natomiast w terapii pierwszego rzutu rola chirurgii ogranicza się do biopsji guza i odbarczenia wodogłowia, jeśli takie występuje [45, 46].

Leczenie chirurgiczne może być metodą z wyboru w przypadku guzów współwystępujących z poważnym uszkodzeniem wzroku, wytrzeszczem lub zwyrodnieniem rogówki [47]. Stosowane jest także, gdy nowotwór ulega progresji pomimo leczenia chemioterapią [48]. Głównym celem leczenia chirurgicznego powinno być przeżycie pacjenta i zapobiegnięcie jatrogennym uszkodzeniom neurologicznym [49].

Stopień złośliwości guza powinien być jednym z najważniejszych czynników w doborze odpowiedniej metody leczenia [50]. Wskaźnik przeżycia u dzieci z guzami drogi wzrokowej jest bardzo wysoki, zatem niezwykle ważnym celem leczenia jest maksymalne zachowanie funkcji neurologicznych i zapewnienie jak najlepszej jakości życia pacjentów [51].

Zachowanie kliniczne glejaków drogi wzrokowej jest różnorodne i trudne do przewidzenia. Guzy te mogą szybko wzrastać, stabilnie utrzymywać rozmiary, a także spontanicznie ulegać regresji [38]. W związku z tym uniwersalny schemat leczenia nie został ustalony, a rodzaj terapii powinien być rozważany indywidualnie. Według wielu autorów terapia powinna obejmować zarówno leczenie chirurgiczne, jak i onkologiczne [49, 52, 53]. Ponadto u pacjentów, którzy stracili wzrok po stronie zajętej przez guz, zapobiegnięcie utracie wzroku w przeciwstronnym oku i prewencja nawrotu guza powinny być najważniejszymi celami terapii.

Próby stworzenia klinicznie użytecznego systemu klasyfikacji glejaków drogi wzrokowej podjęli się Stella i wsp. [51] Na podstawie wyników badań rezonansu magnetycznego podzielili pacjentów na cztery grupy (ryc. 1). Do każdej z grup przypisana jest odpowiednia metoda leczenia. Według autorów resekcja guza powinna być wykonywana w przypadku pacjentów z grup trzeciej i czwartej. Natomiast metoda leczenia pacjentów z grupy drugiej powinna być dobierana po wcześniejszej wielospecjalistycznej dyskusji.

Skuteczność leczenia chirurgicznego

Wskaźniki przeżycia i przeżycia wolnego od progresji choroby

Retrospektywne badanie Liu i wsp. [35] obejmujące 125 dzieci z OPG wykazało, że wskaźnik całkowitego 5-letniego przeżycia (OS, *overall survival*) po leczeniu chirurgicznym wyniósł 84,1%, natomiast wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, *progression-free*

Tabela 1. System klasyfikacji według Stella i wsp. (opracowano na podstawie [51])

TYP 1	TYP 2	TYP 3		TYP 4
		A	B	
Zmiana ograniczona do nerwu wzrokowego (zlokalizowana przed skrzyżowaniem wzrokowym, wewnątrzczodołowo lub wewnątrz-czaszkowo)	Zmiana okolicy podwzgórzowo-skrzyżowaniowej, do przodu w stosunku do bruzdy podwzgórzowej	Zmiana naciekająca komorę trzecią, do tyłu w stosunku do bruzdy podwzgórzowej Bez wodogłowia	Zmiana naciekająca komorę trzecią, do tyłu w stosunku do bruzdy podwzgórzowej Z wodogłowiem	Zmiana naciekająca okolicę czołowo-skroniową, jedno- lub obustronna

survival rate) — 70,6%. Ponadto u pacjentów, u których zastosowano radioterapię po zabiegu usunięcia guza, wskaźniki OS i PFS były wyższe niż u pacjentów, którzy jej nie otrzymali ($p < 0,001$). W badaniach Goodden i wsp. [46] wśród 22 badanych pacjentów wskaźnik całkowitego przeżycia wyniósł 93%. Ponadto według badań El Beltagy i wsp. [45] 4-letnie przeżycie całkowite po resekcji chirurgicznej wyniosło 86,3%. Dodatkowo według Ahn i wsp. [54] PFS u pacjentów z OPG po resekcji chirurgicznej w ciągu 5 lat od zabiegu wyniosło 52,4%.

Czynniki wpływające na wskaźniki przeżycia

Według wielu autorów największy wpływ na prognozę leczenia ma wiek pacjenta [45, 46]. Według badań Liu i wsp. [35] pacjenci, którzy w momencie diagnozy byli w wieku co najmniej 3 lat, mieli lepsze wskaźniki PFS niż młodsi pacjenci ($p < 0,001$). Dane te potwierdzają inne badania, w których pacjenci w wieku poniżej 1 roku życia w momencie diagnozy wykazywali się niższymi wskaźnikami PFS niż inni pacjenci [11, 55].

Wpływ rozległości resekcji na skuteczność leczenia

Obecnie istnieje niewiele badań wykazujących związek rozległości resekcji ze skutecznością leczenia operacyjnego. Jednak dostępne publikacje sugerują, że rozległość resekcji nie ma istotnego wpływu na wskaźnik całkowitego przeżycia pacjentów z glejakiem drogi wzrokowej. Według Liu i wsp. [35] resekcja poniżej 50% objętości guza skutkowała lepszą prognozą choroby niż u pacjentów z resekcją powyżej 90% objętości guza. Nie ma także dowodu na związek między rozległością resekcji, a dłuższym przeżyciem wolnym od nawrotu [51]. Ponadto radykalna resekcja glejaka drogi wzrokowej wiąże się z wysokim ryzykiem uszkodzenia narządu wzroku, podwzgórza, przysadki oraz struktur naczyniowych, co może prowadzić do nieodwracalnej utraty wzroku oraz zaburzeń endokrynologicznych [35]. Zatem rozległość resekcji nie jest głównym celem leczenia chirurgicznego, a całkowita resekcja w wielu przypadkach jest niemożliwa do osiągnięcia.

Częstość nawrotu po resekcji

Pośród glejaków drogi wzrokowej największą tendencję do nawrotu wykazują gwiaździki włosowatokomórkowe. Pomimo niewielkiego stopnia złośliwości (II stopień według klasyfikacji WHO) guzy te mają tendencję do nawrotu nawet po wcześniejszej agresywnej resekcji. Częstość lokalnego nawrotu guza po resekcji waha się od 55% do 76% w przypadku gwiaździków pilomyksoidnych, będących odmianą gwiaździków włosowatokomórkowych [38].

Techniki leczenia chirurgicznego

Technika leczenia chirurgicznego glejaka drogi wzrokowej zależy w dużej mierze od lokalizacji guza. Obecnie stosowanymi dostęпами chirurgicznymi są: orbitotomia przednia, orbitotomia boczna, dostęp przezczaszkowy oraz endoskopowy dostęp przeznosowy.

Glejak nerwu wzrokowego zlokalizowane w części oczodołowej nerwu mogą być usunięte z dostępu orbitotomii przedniej lub bocznej. Dostęp poprzez orbitotomię boczną jest mniej inwazyjny i skraca hospitalizację w porównaniu z dostępem przezczaszkowym [50]. Jednakże pole operacyjne jest stosunkowo węższe i głębsze w przypadku dostępu poprzez orbitotomię boczną. Mimo to guz może być skutecznie usunięty z zastosowaniem tego dostępu.

Podczas tradycyjnej resekcji *en-bloc* stosowanej w przypadku glejaków nerwu wzrokowego przebiegający w tej okolicy nerw oczny jest zazwyczaj uszkodzany, co prowadzi do pooperacyjnej ptozy [56]. Mohammad i wsp. [47] zaproponowali technikę resekcji guzów części oczodołowej polegającą na nacięciu torebki guza, a następnie odessaniu jej zawartości, aby zmniejszyć rozmiar guza dla lepszego uwidocznienia jego końca proksymalnego i bezpieczniejszego usunięcia. W przeciwieństwie do resekcji *en-bloc* metoda ta nie wywołuje pooperacyjnej ptozy i upośledzenia ruchomości gałki ocznej. Zarówno metoda *en-bloc*, jak i technika zaproponowana przez Mohammada i wsp. nie chroni przed nawrotem guza. Natomiast Kondo i wsp. [50] opisali bardziej inwazyjną metodę polegającą na przecięciu nerwu wzrokowego, mającą również zastosowanie w leczeniu chirurgicznym glejaków części oczodołowej nerwu wzrokowego. Metoda ta zapobiega nawrotom i dalszemu szerzeniu się guza wzdłuż nerwu wzrokowego aż do skrzyżowania wzrokowego, co chroni przed utratą widzenia w oku, którego nerw wzrokowy jest niezajęty procesem chorobowym. Może być zatem stosowana w przypadkach glejaków wykazujących szybką progresję oraz wtedy, gdy wzrok po stronie wzrostu guza został nieodwracalnie uszkodzony. Ponadto według niektórych autorów przecięcie nerwu wzrokowego jest skutecznym leczeniem glejaka nerwu wzrokowego, po którym nawroty nie występują [55].

Jeżeli glejak nerwu wzrokowego zajmuje jego część wewnątrzkanalową lub wewnątrzczaszkową, rekomendowany jest dostęp przezczaszkowy [56].

Dostęp przezczaszkowy wymaga trepanacji czaszki oraz odsunięcia płata czołowego mózgu, co sprawia, że jest to rozległa operacja [57]. Według Borghei-Razavi

i wsp. [38] przeprowadzenie zabiegu przecięcia nerwu wzrokowego w odcinku wewnątrzczaszkowym jest metodą zapobiegającą wzrostowi guza przez skrzyżowanie wzrokowe, a w następstwie uszkodzenia wzroku po przeciwnej stronie. W ich badaniu retrospektywnym obejmującym pięciu pacjentów żaden z badanych nie wykazywał objawów upośledzenia widzenia w zdrowym oku podczas okresu obserwacji. Dodatkowo u żadnego z nich nie zaobserwowano progresji ani nawrotu nowotworu. W przeciwieństwie do przecięcia nerwu w odcinku oczodołowym metoda ta chroni przed uszkodzeniem pierścienia Zinna i upośledzeniem funkcji mięśni oka oraz pozostałych struktur oczodołu.

Ostatnie serie przypadków donoszą także o skuteczności endoskopowego dostępu przeznosowego w leczeniu chirurgicznym glejaka nerwu wzrokowego [58–60]. Ten minimalnie inwazyjny dostęp zapewnia bezpośrednią wizualizację wybranej okolicy podstawy czaszki oraz pozwala uniknąć manipulowania i odciągania tkanki mózgowej [60]. Dodatkowo skutkuje krótszą hospitalizacją oraz lepszym efektem kosmetycznym zabiegu [61, 62]. Jednakże dostęp ten wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia płynotoku nosowego [60]. Ponadto wskaźniki wystąpienia płynotoku są wyższe u dzieci niż u dorosłych i wahają się między 4,7% a 15,7% [63–65].

Powikłania leczenia chirurgicznego

Jednymi z najistotniejszych powikłań, z którymi należy liczyć się podczas leczenia chirurgicznego, są zaburzenia osi przysadka-podwzgórze. Zoli i wsp. [58] odnotowali wysoką częstość tych zaburzeń u pacjentów z OPG leczonych chirurgicznie (czterech na pięciu pacjentów). Przy zastosowaniu różnorodnych technik operacyjnych częstość pooperacyjnych zaburzeń osi przysadka-podwzgórze wynosi 72% [54].

W związku z możliwością szybkiej progresji guza w niektórych przypadkach przyczyna zaburzeń osi przysadka-podwzgórze jest niejasna, gdyż może być spowodowana zarówno zabiegiem, jak i wzrostem guza [60].

Przy zastosowaniu dostępu przeznosowego wzrasta ryzyko wystąpienia płynotoku. Młody wiek, wystąpienie wodogłowia przed zabiegiem i obecność przetok tętniczo-żylnych są znanymi czynnikami ryzyka pooperacyjnego wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego [58].

Chemioterapia

Postępująca choroba, tj. znaczna progresja guza w obrazie MRI lub pogorszenie ostrości wzroku, jest wskazaniem do leczenia chemioterapią. Leki pierwszego rzutu w przypadku glejaka izolowanego nerwu wzrokowego (ONG) to kombinacja winkrystyny i karboplatyny (VC) [1]. 40% pacjentów może doświadczyć reakcji nadwrażliwości na karboplatynę, jednakże kombinacja VC jest na ogół dobrze tolerowana. W przypadku rzadkich ciężkich reakcji alergicznych po karboplatynie może zaistnieć konieczność zmiany schematu na alternatywny. Z innych

działań niepożądanych wymienić można toksyczność hematologiczną, neuropatię obwodową i anatomiczną po winkrystynie, a także ototoksyczność i nefrotoksyczność po karboplatynie. Schemat pozwala na długoterminową kontrolę guza oraz znacząco zwiększa przeżywalność [9]. Nie zaobserwowano śmiertelności i wtórnych nowotworów złośliwych związanych z tym schematem leczenia [66]. Czas leczenia to 12–18 miesięcy, z 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wolnego od progresji (PFS) odpowiednio $69\% \pm 4\%$ i $71\% \pm 6\%$ [5, 67]. Schemat VC u ponad 1/3 dzieci z NF1-OPG wykazał stabilizację ostrości wzroku, a poprawę u niecałej 1/3. U mniej niż 1/3 pacjentów występowała gorsza ostrość wzroku podczas lub po chemioterapii. Warto dodać, że około połowa pacjentów rozpoczęła leczenie z już upośledzonym widzeniem w jednym oku lub obu oczach [11].

Innym schematem jest cotygodniowe podawanie winblastyny, co pozwala uzyskać PFS na poziomie 70–75%. Schemat ten jest stosowany z wyprzedzeniem oraz w przypadku nawrotu choroby. Ma korzystny profil toksyczności w porównaniu z VC [68, 69].

Ater i wsp. [66] proponują inny schemat, w skład którego wchodzi tioguanina, prokarbazyna, lomustyna (CCNU) i winkrystyna (TPCV). Jednakże zarówno w przypadku CCNU, jak i prokarbazyny [1, 70–72] istnieje ryzyko rozwoju białaczki wtórnej, a pacjenci z NF1 są dodatkowo predysponowani do białaczki [1, 73–76].

W leczeniu OPG u pacjentów z NF1 oraz bez NF1 stosowano również połączenie cisplatyny i etopozydu [77, 78]. Trzyletni PFS wyniósł 78% [78]. Ze względu na ototoksyczność cisplatyny i ryzyko rozwoju wtórnej białaczki po zastosowaniu etopozydu trzeba kierować się stosunkiem korzyści do ryzyka [1]. W ostatnich latach w chorobie postępującej bądź odpornej na dotychczasowe leczenie stosowano monoterapie winblastyną [68, 69], winorelbina [79] i temozolamidem [80], jednakże ten ostatni nie powinien być stosowany u pacjentów z NF1 [1].

Nowoczesnym podejściem jest terapia celowana. W przypadku ONG są to inhibitory MEK, czyli szlaku kinaz białkowych aktywowanych mitogenami [1]. Ich działanie skutkuje zmniejszeniem poziomu RAS, co zapobiega konstytutywnej aktywacji MAPK. Selumetynib, refametynib, trametynib i kobimetynib były stosowane u dzieci w leczeniu postępujących i nawracających glejaków o niskim stopniu złośliwości. PFS wyniósł 69% [81]. Selumetynib powodował przypadki neuropatii nerwu wzrokowego, odwarstwienia siatkówki, zapalenia błony naczyniowej oka czy niedrożności żył siatkówki [1]. Innym najczęstszym działaniem niepożądanym jest toksyczność skórna, którą można wyeliminować, zalecając pacjentowi stosowanie gęstych kremów zmiękczających [9].

Ze względu na silne unaczynienie OPG, co wpływa na gorszy PFS [82], stosuje się przeciwciała monoklonalne anty-VEGF, takie jak bewacizumab [83]. Skutkuje to zmniejszeniem przepuszczalności naczyń, a w konsekwencji guza. Stosuje się monoterapie lub połączenie z irynotekaniem [1]. PFS leczenia skojarzonego wyniósł 47,8% u pacjentów z nawracającymi glejakami o niskim

stopniu złośliwości [84]. Jednakże Hwang i wsp. [85] wskazują, że warto rozważyć monoterapię ze względu na jej niższą toksyczność i wcale nie niższą skuteczność. Działania niepożądane bewacizumabu to nadciśnienie, zmęczenie, bóle stawów, krwawienia i białkomocz, ale są one odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Bewecizumab jest stosowany w przypadku choroby odpornej na leczenie [1].

Nowe potencjalne kierunki leczenia

U 13 pacjentów z NF1-OPG, którzy po zakończonej chemioterapii regularnie otrzymywali krople z eksperymentalnym czynnikiem wzrostu nerwów (NGF, *nerve growth factor*), w randomizowanym badaniu wykazano poprawę pola widzenia, wzrokowego potencjału wywołanego (VEP, *visual evoked potential*) i innych parametrów elektrofizjologicznych [86]. W innym badaniu na genetycznie zmodyfikowanym modelu mysim (GEM) z guzami związanymi z NF1 zastosowanie inhibitora PDE4, tj. rolipramu, zmniejszyło wzrost glejaka nerwu wzrokowego poprzez podwyższenie cAMP [87].

Radioterapia

Obecnie radioterapia rzadko jest wykorzystywana w praktyce klinicznej w leczeniu glejaków drogi wzrokowej. Pomimo potencjalnie wysokiej skuteczności, tj. 70–90% 10-letnich wskaźników przeżyć bez progresji choroby, w obecnych algorytmach leczenia OPGs unika się stosowania tej metody w związku z wysokim ryzykiem powikłań [1, 6, 36]. Ze względu na postępujące pogorszenie funkcji poznawczych radioterapia jest przeciwwskazana u dzieci poniżej 3 roku życia, u których nie jest jeszcze w pełni rozwinięty układ nerwowy [52]. U starszych dzieci może prowadzić do rozwoju chorób ośrodkowego układu nerwowego z zajęciem naczyń, takich jak choroba Moyamoya, pogorszenia widzenia, długotrwałych zaburzeń endokrynologicznych, a także wtórnych nowotworów (m.in. oponiaka, glejaka wielopostaciowego), naczyniaków jamistych, glejazy popromiennej oraz martwicy istoty białej [1, 6, 36]. Im młodszy pacjent na początku radioterapii, tym poważniejsze będą późniejsze skutki leczenia. Z tego powodu najwcześniej można ją wykonać u dzieci powyżej 5 roku życia [6]. Pacjenci z NF1 są szczególnie narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju zarówno chorób naczyń mózgowych, jak i wtórnych nowotworów złośliwych [1, 36]. Zdarza się, że u niektórych chorych radioterapia stanowi ostateczną opcję terapeutyczną. U starszych dzieci bez NF1 radioterapia może okazać się skuteczna w przypadku glejaka drogi wzrokowej, opornego na chemioterapię lub nienadającego się do resekcji [36, 52]. Jest to również terapia ostatniej szansy dla pacjentów z NF1 [36].

Na ten moment trwają prace nad nowszymi technikami radioterapii w celu zminimalizowania dawki promieniowania. Należą do nich: frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna, z modulacją intensywności, radioterapia

wiązką protonów oraz radiochirurgia stereotaktyczna. Na przykład w stereotaktycznej radioterapii występuje 79% 5-letnich przeżyć bez zaburzeń funkcji poznawczych oraz endokrynologicznych, w porównaniu z konwencjonalną radioterapią. Wstępne doniesienia o nowych metodach leczenia napawają entuzjazmem, jednakże wymagane są dane z długoterminowej obserwacji, aby upewnić się, czy łagodzą toksyczność konwencjonalnej radioterapii. Obecnie radioterapia jest nadal stosowana ze szczególną ostrożnością, często w przypadku starszych dzieci i nastolatków z OPG opornymi na leczenie [1, 36].

Wnioski

Przebieg kliniczny glejaków drogi wzrokowej jest wysoce różnorodny i trudny do przewidzenia. Guzy te mogą szybko wzrastać, stabilnie utrzymywać rozmiary, a nawet spontanicznie ulegać regresji. Z tego powodu postępowanie w przypadku tych guzów jest wysoce zindywidualizowane — zależy od charakteru i rozległości zmiany oraz funkcji wzrokowej. Może obejmować obserwację zachowawczą, chemioterapię, radioterapię lub interwencję chirurgiczną.

Konflikt interesów

Nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Farazdaghi MK, Katowitz WR, Avery RA. Current treatment of optic nerve gliomas. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019; 30(5): 356–363, doi: [10.1097/ICU.0000000000000587](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000587), indexed in Pubmed: [31246635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31246635/).
2. Rasool N, Odel JG, Kazim M. Optic pathway glioma of childhood. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017; 28(3): 289–295, doi: [10.1097/ICU.0000000000000370](https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000370), indexed in Pubmed: [28257299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28257299/).
3. Park ES, Park JB, Ra YS. Pediatric glioma at the optic pathway and thalamus. *J Korean Neurosurg Soc.* 2018; 61(3): 352–362, doi: [10.3340/jkns.2018.0040](https://doi.org/10.3340/jkns.2018.0040), indexed in Pubmed: [29742884](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742884/).
4. Nair AG, Pathak RS, Iyer VR, et al. Optic nerve glioma: an update. *Int Ophthalmol.* 2014; 34(4): 999–1005, doi: [10.1007/s10792-014-9942-8](https://doi.org/10.1007/s10792-014-9942-8), indexed in Pubmed: [24736941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24736941/).
5. Campen CJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol.* 2018; 33(1): 73–81, doi: [10.1177/0883073817739509](https://doi.org/10.1177/0883073817739509), indexed in Pubmed: [29246098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246098/).
6. Aihara Y, Chiba K, Eguchi S, et al. Pediatric optic pathway/hypothalamic glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018; 58(1): 1–9, doi: [10.2176/nmc.ra.2017-0081](https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0081), indexed in Pubmed: [29118304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118304/).
7. Dodge HW, Love JG, Craig WM. Gliomas of the optic nerves. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* 1958; 79(6): 607–621, doi: [10.1001/archneurpsyc.1958.02340060003001](https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1958.02340060003001), indexed in Pubmed: [13532071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13532071/).
8. Fried I, Tabori U, Tihan T, et al. Optic pathway gliomas: a review. *CNS Oncol.* 2013; 2(2): 143–159, doi: [10.2217/cns.12.47](https://doi.org/10.2217/cns.12.47), indexed in Pubmed: [25057976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25057976/).
9. Cassina M, Frizziero L, Opocher E, et al. Optic pathway glioma in type 1 neurofibromatosis: review of its pathogenesis, diagnostic assessment, and treatment recommendations. *Cancers (Basel).* 2019; 11(11), doi: [10.3390/cancers11111790](https://doi.org/10.3390/cancers11111790), indexed in Pubmed: [31739524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739524/).

10. Shapely J, Danesh-Meyer HV, Kaye AH. Diagnosis and management of optic nerve glioma. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(12): 1585–1591, doi: [10.1016/j.jocn.2011.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.09.003), indexed in Pubmed: [22071462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22071462/).
11. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007; 61(3): 189–198, doi: [10.1002/ana.21107](https://doi.org/10.1002/ana.21107), indexed in Pubmed: [17387725](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17387725/).
12. Trevisson E, Cassina M, Opocher E, et al. Natural history of optic pathway gliomas in a cohort of unselected patients affected by Neurofibromatosis 1. *J Neurooncol*. 2017; 134(2): 279–287, doi: [10.1007/s11060-017-2517-6](https://doi.org/10.1007/s11060-017-2517-6), indexed in Pubmed: [28577031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28577031/).
13. Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-François L, et al. NF France network. Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016; 20(2): 275–281, doi: [10.1016/j.ejpn.2015.12.002](https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.002), indexed in Pubmed: [26774135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774135/).
14. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol*. 1997; 41(2): 143–149, doi: [10.1002/ana.410410204](https://doi.org/10.1002/ana.410410204), indexed in Pubmed: [9029062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9029062/).
15. Evans DG, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res*. 2017; 23(12): e46–e53, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-17-0589](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0589), indexed in Pubmed: [28620004](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28620004/).
16. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, et al. The use of magnetic resonance imaging screening for optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. 2015; 167(4): 851–856.e1, doi: [10.1016/j.jpeds.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.07.001), indexed in Pubmed: [26233602](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26233602/).
17. Purohit BS, Vargas MI, Ailianou A, et al. Orbital tumours and tumour-like lesions: exploring the armamentarium of multiparametric imaging. *Insights Imaging*. 2016; 7(1): 43–68, doi: [10.1007/s13244-015-0443-8](https://doi.org/10.1007/s13244-015-0443-8), indexed in Pubmed: [26518678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518678/).
18. Chung EM, Specht CS, Schroeder JW. From the archives of the AFIP: Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: neuroepithelial lesions of the ocular globe and optic nerve. *Radiographics*. 2007; 27(4): 1159–1186, doi: [10.1148/rg.274075014](https://doi.org/10.1148/rg.274075014), indexed in Pubmed: [17620473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620473/).
19. Becker M, Masterson K, Delavelle J, et al. Imaging of the optic nerve. *Eur J Radiol*. 2010; 74(2): 299–313, doi: [10.1016/j.ejrad.2009.09.029](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.09.029), indexed in Pubmed: [20413240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413240/).
20. Dutton JJ. Gliomas of the anterior visual pathway. *Surv Ophthalmol*. 1994; 38(5): 427–452, doi: [10.1016/0039-6257\(94\)90173-2](https://doi.org/10.1016/0039-6257(94)90173-2), indexed in Pubmed: [8009427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8009427/).
21. Sellmer L, Farschtschi S, Marangoni M, et al. Serial MRIs provide novel insight into natural history of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2018; 13(1): 62, doi: [10.1186/s13023-018-0811-9](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0811-9), indexed in Pubmed: [29685181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685181/).
22. Cummings TJ, Provenzale JM, Hunter SB, et al. Gliomas of the optic nerve: histological, immunohistochemical (MIB-1 and p53), and MRI analysis. *Acta Neuropathol*. 2000; 99(5): 563–570, doi: [10.1007/s004010051161](https://doi.org/10.1007/s004010051161), indexed in Pubmed: [10805102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805102/).
23. Pungavkar SA, Lawande MA, Patkar DP, et al. Bilateral optic pathway glioma with intracranial calcification: magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy findings. *Australas Radiol*. 2005; 49(6): 489–492, doi: [10.1111/j.1440-1673.2005.01442.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1673.2005.01442.x), indexed in Pubmed: [16351614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16351614/).
24. Pepin SM, Lessell S. Anterior visual pathway gliomas: The last 30 years. *Semin Ophthalmol*. 2006; 21(3): 117–124, doi: [10.1080/08820530500350449](https://doi.org/10.1080/08820530500350449), indexed in Pubmed: [16912009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16912009/).
25. Ge M, Li S, Wang L, et al. The role of diffusion tensor tractography in the surgical treatment of pediatric optic chiasmatic gliomas. *J Neurooncol*. 2015; 122(2): 357–366, doi: [10.1007/s11060-015-1722-4](https://doi.org/10.1007/s11060-015-1722-4), indexed in Pubmed: [25617076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25617076/).
26. Yeom KW, Lober RM, Andre JB, et al. Prognostic role for diffusion-weighted imaging of pediatric optic pathway glioma. *J Neurooncol*. 2013; 113(3): 479–483, doi: [10.1007/s11060-013-1140-4](https://doi.org/10.1007/s11060-013-1140-4), indexed in Pubmed: [23673514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23673514/).
27. Weber AL, Caruso P, Sabates NR. The optic nerve: radiologic, clinical, and pathologic evaluation. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005; 15(1): 175–201, doi: [10.1016/j.nic.2005.02.011](https://doi.org/10.1016/j.nic.2005.02.011), indexed in Pubmed: [15927867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15927867/).
28. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*, 4th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005: 875–884.
29. Miller NR. Primary tumours of the optic nerve and its sheath. *Eye (Lond)*. 2004; 18(11): 1026–1037, doi: [10.1038/sj.eye.6701592](https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701592), indexed in Pubmed: [15534587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15534587/).
30. Wilhelm H. Primary optic nerve tumours. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(1): 11–18, doi: [10.1097/WCO.0b013e32831fd9f5](https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32831fd9f5), indexed in Pubmed: [19155759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155759/).
31. Avery RA, Mansoor A, Idrees R, et al. Optic pathway glioma volume predicts retinal axon degeneration in neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 2016; 87(23): 2403–2407, doi: [10.1212/WNL.0000000000003402](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003402), indexed in Pubmed: [27815398](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815398/).
32. Parrozzani R, Clementi M, Kotsafti O, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of optic pathway gliomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(13): 8112–8118, doi: [10.1167/iovs.13-13093](https://doi.org/10.1167/iovs.13-13093), indexed in Pubmed: [24169000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169000/).
33. Parrozzani R, Miglionico G, Leonardi F, et al. Correlation of peripapillary retinal nerve fibre layer thickness with visual acuity in paediatric patients affected by optic pathway glioma. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96(8): e1004–e1009, doi: [10.1111/aos.13803](https://doi.org/10.1111/aos.13803), indexed in Pubmed: [30284379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284379/).
34. Avery RA, Cnaan A, Schuman JS, et al. Longitudinal change of circumpapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with optic pathway gliomas. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(5): 944–952. e1, doi: [10.1016/j.ajo.2015.07.036](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.07.036), indexed in Pubmed: [26231306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231306/).
35. Liu Y, Hao X, Liu W, et al. Analysis of survival prognosis for children with symptomatic optic pathway gliomas who received surgery. *World Neurosurg*. 2018; 109: e1–e15, doi: [10.1016/j.wneu.2017.09.144](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.144), indexed in Pubmed: [28986229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986229/).
36. Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas. *J Neuroophthalmol*. 2011; 31(3): 269–278, doi: [10.1097/WNO.0b013e31822aef82](https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e31822aef82), indexed in Pubmed: [21857190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21857190/).
37. Liu GT. Optic gliomas of the anterior visual pathway. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17(5): 427–431, doi: [10.1097/O1.icu.0000243016.90004.12](https://doi.org/10.1097/O1.icu.0000243016.90004.12), indexed in Pubmed: [16932058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16932058/).
38. Borghei-Razavi H, Shiba S, Schick U. Prechiasmatic transection of the optic nerve in optic nerve glioma: technical description and surgical outcome. *Neurosurg Rev*. 2017; 40(1): 135–141, doi: [10.1007/s10143-016-0747-2](https://doi.org/10.1007/s10143-016-0747-2), indexed in Pubmed: [27230830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230830/).
39. Reddy AT, Witek K. Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003; 3(2): 137–142, doi: [10.1007/s11910-003-0065-2](https://doi.org/10.1007/s11910-003-0065-2), indexed in Pubmed: [12583842](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12583842/).
40. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol*. 2012; 14(6): 790–797, doi: [10.1093/neuonc/nos076](https://doi.org/10.1093/neuonc/nos076), indexed in Pubmed: [22474213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474213/).
41. Moreno L, Bautista F, Ashley S, et al. Does chemotherapy affect the visual outcome in children with optic pathway glioma? A systematic review of the evidence. *Eur J Cancer*. 2010; 46(12): 2253–2259, doi: [10.1016/j.ejca.2010.03.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.03.028), indexed in Pubmed: [20400294](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400294/).
42. Pollack IF. Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges. *J Neurosurg Pediatr*. 2011; 8(2): 135–148, doi: [10.3171/2011.5.PEDS1178](https://doi.org/10.3171/2011.5.PEDS1178), indexed in Pubmed: [21806354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21806354/).

43. Koutourousiou M, Gardner PA, Kofler JK, et al. Rare infundibular tumors: clinical presentation, imaging findings, and the role of endoscopic endonasal surgery in their management. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2013; 74(1): 1–11, doi: [10.1055/s-0032-1329619](https://doi.org/10.1055/s-0032-1329619), indexed in Pubmed: [24436883](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24436883/).
44. Walker DA, Liu J, Kieran M, et al. CPN Paris 2011 Conference Consensus Group. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro Oncol*. 2013; 15(4): 462–468, doi: [10.1093/neuonc/nos330](https://doi.org/10.1093/neuonc/nos330), indexed in Pubmed: [23502427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23502427/).
45. El Beltagy MA, Reda M, Enayet A, et al. Treatment and outcome in 65 children with optic pathway gliomas. *World Neurosurg*. 2016; 89: 525–534, doi: [10.1016/j.wneu.2016.02.042](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.02.042), indexed in Pubmed: [26898488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26898488/).
46. Goodden J, Pizer B, Pettorini B, et al. The role of surgery in optic pathway/hypothalamic gliomas in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; 13(1): 1–12, doi: [10.3171/2013.8.PEDS12546](https://doi.org/10.3171/2013.8.PEDS12546), indexed in Pubmed: [24138145](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24138145/).
47. Mohammad AEN. En-Bloc resection versus resection after evacuation and suction of the content for orbital optic nerve glioma causing visual loss and disfiguring proptosis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2020; 36(4): 399–402, doi: [10.1097/IOP.0000000000001577](https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001577), indexed in Pubmed: [31917767](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917767/).
48. Kaderbhai J, Lo W, Rodrigues D, et al. Craniofacial approaches to pediatric orbital tumors. *J Craniofac Surg*. 2019; 30(4): 1198–1200, doi: [10.1097/SCS.0000000000005265](https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000005265), indexed in Pubmed: [30865111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865111/).
49. van Baarsen K, Roth J, Serova N, et al. Optic pathway-hypothalamic glioma hemorrhage: a series of 9 patients and review of the literature. *J Neurosurg*. 2018; 129(6): 1407–1415, doi: [10.3171/2017.8.JNS163085](https://doi.org/10.3171/2017.8.JNS163085), indexed in Pubmed: [29424646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29424646/).
50. Kondo A, Akiyama O, Suzuki M, et al. A novel surgical approach for intraorbital optic nerve tumors. *J Clin Neurosci*. 2019; 59: 362–366, doi: [10.1016/j.jocn.2018.10.126](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.126), indexed in Pubmed: [30409532](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409532/).
51. Stella I, Helleringer M, Joud A, et al. Optic pathway tumor in children: toward a new classification for neurosurgical use. *Neurochirurgie*. 2021; 67(4): 336–345, doi: [10.1016/j.neuchi.2020.11.002](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2020.11.002), indexed in Pubmed: [33232713](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232713/).
52. Shofty B, Ben-Sira L, Kesler A, et al. Optic pathway gliomas. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2015; 42: 123–146, doi: [10.1007/978-3-319-09066-5_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-09066-5_7), indexed in Pubmed: [25411148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411148/).
53. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol*. 2009; 24(11): 1397–1408, doi: [10.1177/0883073809342005](https://doi.org/10.1177/0883073809342005), indexed in Pubmed: [19841428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19841428/).
54. Ahn Y, Cho BK, Kim SK, et al. Optic pathway glioma: outcome and prognostic factors in a surgical series. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22(9): 1136–1142, doi: [10.1007/s00381-006-0086-7](https://doi.org/10.1007/s00381-006-0086-7), indexed in Pubmed: [16628460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16628460/).
55. Mishra MV, Andrews DW, Glass J, et al. Characterization and outcomes of optic nerve gliomas: a population-based analysis. *J Neurooncol*. 2012; 107(3): 591–597, doi: [10.1007/s11060-011-0783-2](https://doi.org/10.1007/s11060-011-0783-2), indexed in Pubmed: [22237948](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237948/).
56. Shriver EM, Ragheb J, Tse DT. Combined transcranial-orbital approach for resection of optic nerve gliomas: a clinical and anatomical study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012; 28(3): 184–91, doi: [10.1097/IOP.0b013e3182232395](https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182232395), indexed in Pubmed: [22581081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22581081/).
57. Numa Y, Kawamoto K. Frontozygomatic approach to intraorbital tumors. *Skull Base*. 2007; 17(5): 303–310, doi: [10.1055/s-2007-986433](https://doi.org/10.1055/s-2007-986433), indexed in Pubmed: [18330428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18330428/).
58. Zoli M, Mazzatenta D, Valluzzi A, et al. Expanding indications for the extended endoscopic endonasal approach to hypothalamic gliomas: preliminary report. *Neurosurg Focus*. 2014; 37(4): E11, doi: [10.3171/2014.7.FOCUS14317](https://doi.org/10.3171/2014.7.FOCUS14317), indexed in Pubmed: [25270130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270130/).
59. Somma T, Solari D, Beer-Furlan A, et al. Endoscopic endonasal management of rare sellar lesions: clinical and surgical experience of 78 cases and review of the literature. *World Neurosurg*. 2017; 100: 369–380, doi: [10.1016/j.wneu.2016.11.057](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.11.057), indexed in Pubmed: [27888088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27888088/).
60. Bin Abdulqader S, Al-Ajlan Z, Albakr A, et al. Endoscopic transnasal resection of optic pathway pilocytic astrocytoma. *Childs Nerv Syst*. 2019; 35(1): 73–81, doi: [10.1007/s00381-018-3994-4](https://doi.org/10.1007/s00381-018-3994-4), indexed in Pubmed: [30338361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30338361/).
61. Graffeo CS, Dietrich AR, Grobelny B, et al. A panoramic view of the skull base: systematic review of open and endoscopic endonasal approaches to four tumors. *Pituitary*. 2014; 17(4): 349–356, doi: [10.1007/s11102-013-0508-y](https://doi.org/10.1007/s11102-013-0508-y), indexed in Pubmed: [24014055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24014055/).
62. Kasemsiri P, Carrau RL, Ditzel Filho LFS, et al. Advantages and limitations of endoscopic endonasal approaches to the skull base. *World Neurosurg*. 2014; 82(6 Suppl): S12–S21, doi: [10.1016/j.wneu.2014.07.022](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.07.022), indexed in Pubmed: [25496622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496622/).
63. Stapleton AL, Tyler-Kabara EC, Gardner PA, et al. Risk factors for cerebrospinal fluid leak in pediatric patients undergoing endoscopic endonasal skull base surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 93: 163–166, doi: [10.1016/j.ijporl.2016.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.12.019), indexed in Pubmed: [28109490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28109490/).
64. Chivukula S, Koutourousiou M, Snyderman CH, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr*. 2013; 11(3): 227–241, doi: [10.3171/2012.10.PEDS12160](https://doi.org/10.3171/2012.10.PEDS12160), indexed in Pubmed: [23240846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23240846/).
65. Giovannetti F, Mussa F, Priore P, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery in pediatric patients. A single center experience. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018; 46(12): 2017–2021, doi: [10.1016/j.jcms.2018.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.09.013), indexed in Pubmed: [30318327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318327/).
66. Ater J. Results of COG protocol A9952 : a randomized phase 3 study of two chemotherapy regimens for incompletely resected low-grade glioma in young children. *Neuro Oncol*. 2008; 10: 451.
67. Ater JL, Xia C, Mazewski CM, et al. Nonrandomized comparison of neurofibromatosis type 1 and non-neurofibromatosis type 1 children who received carboplatin and vincristine for progressive low-grade glioma: a report from the children’s oncology group. *Cancer*. 2016; 122(12): 1928–1936, doi: [10.1002/cncr.29987](https://doi.org/10.1002/cncr.29987), indexed in Pubmed: [27061921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27061921/).
68. Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, et al. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2012; 30(12): 1358–1363, doi: [10.1200/JCO.2011.34.5843](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.5843), indexed in Pubmed: [22393086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22393086/).
69. Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al. Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low-grade glioma: a Canadian pediatric brain tumor consortium study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(29): 3537–3543, doi: [10.1200/JCO.2016.68.1585](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.1585), indexed in Pubmed: [27573663](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573663/).
70. Devereux S, Selassie TG, Vaughan Hudson G, et al. Leukaemia complicating treatment for Hodgkin’s disease: the experience of the British National Lymphoma Investigation. *BMJ*. 1990; 301(6760): 1077–1080, doi: [10.1136/bmj.301.6760.1077](https://doi.org/10.1136/bmj.301.6760.1077), indexed in Pubmed: [2249071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2249071/).
71. Leone G, Mele L, Pulsoni A, et al. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999; 84(10): 937–945, indexed in Pubmed: [10509043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10509043/).
72. Perry JR, Brown MT, Gockerman JP. Acute leukemia following treatment of malignant glioma. *J Neurooncol*. 1998; 40(1): 39–46, doi: [10.1023/a:1006175831785](https://doi.org/10.1023/a:1006175831785), indexed in Pubmed: [9874184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9874184/).
73. Maris JM, Wiersma SR, Mahgoub N, et al. Monosomy 7 myelodysplastic syndrome and other second malignant neoplasms in children with neurofibromatosis type 1. *Cancer*. 1997; 79(7): 1438–1446, indexed in Pubmed: [9083167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9083167/).
74. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, et al. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer*. 1993; 72(9): 2746–2754, doi: [10.1002/1097-0142\(19931101\)72:9<2746::aid-cn-cr2820720936>3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19931101)72:9<2746::aid-cn-cr2820720936>3.0.co;2-w), indexed in Pubmed: [8402499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8402499/).
75. Shannon KM, O’Connell P, Martin GA, et al. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofi-

- bromatosis and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med.* 1994; 330(9): 597–601, doi: [10.1056/NEJM199403033300903](https://doi.org/10.1056/NEJM199403033300903), indexed in Pubmed: [8302341](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8302341/).
76. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UK-CSG study. *Br J Cancer.* 1994; 70(5): 969–972, doi: [10.1038/bjc.1994.431](https://doi.org/10.1038/bjc.1994.431), indexed in Pubmed: [7947106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7947106/).
77. Massimino M, Spreafico F, Cefalo G, et al. High response rate to cisplatin/etoposide regimen in childhood low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002; 20(20): 4209–4216, doi: [10.1200/JCO.2002.08.087](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.087), indexed in Pubmed: [12377964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12377964/).
78. Cardellicchio S, Bacci G, Farina S, et al. Low-dose cisplatin-etoposide regimen for patients with optic pathway glioma: a report of four cases and literature review. *Neuropediatrics.* 2014; 45(1): 42–49, doi: [10.1055/s-0033-1360482](https://doi.org/10.1055/s-0033-1360482), indexed in Pubmed: [24272769](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24272769/).
79. Cappellano AM, Petrilli AS, da Silva NS, et al. Single agent vinorelbine in pediatric patients with progressive optic pathway glioma. *J Neurooncol.* 2015; 121(2): 405–412, doi: [10.1007/s11060-014-1652-6](https://doi.org/10.1007/s11060-014-1652-6), indexed in Pubmed: [25366366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25366366/).
80. Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro Oncol.* 2007; 9(2): 161–168, doi: [10.1215/15228517-2006-030](https://doi.org/10.1215/15228517-2006-030), indexed in Pubmed: [17347491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347491/).
81. Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol.* 2017; 19(8): 1135–1144, doi: [10.1093/neuonc/now282](https://doi.org/10.1093/neuonc/now282), indexed in Pubmed: [28339824](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28339824/).
82. Bartels U, Hawkins C, Jing Ma, et al. Vascularity and angiogenesis as predictors of growth in optic pathway/hypothalamic gliomas. *J Neurosurg.* 2006; 104(5 Suppl): 314–320, doi: [10.3171/ped.2006.104.5.314](https://doi.org/10.3171/ped.2006.104.5.314), indexed in Pubmed: [16848088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16848088/).
83. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibody for the Therapy of Solid Tumors and Other Disorders. *Cancer Res.* 1997; 57(20): 4593–4599, indexed in Pubmed: [9377574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9377574/).
84. Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint TY, et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas—a Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *Neuro Oncol.* 2014; 16(2): 310–317, doi: [10.1093/neuonc/not154](https://doi.org/10.1093/neuonc/not154), indexed in Pubmed: [24311632](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311632/).
85. Hwang EI, Jakacki RI, Fisher MJ, et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(5): 776–782, doi: [10.1002/pbc.24297](https://doi.org/10.1002/pbc.24297), indexed in Pubmed: [22976922](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22976922/).
86. Falsini B, Chiaretti A, Rizzo D, et al. Nerve growth factor improves visual loss in childhood optic gliomas: a randomized, double-blind, phase II clinical trial. *Brain.* 2016; 139(Pt 2): 404–414, doi: [10.1093/brain/awv366](https://doi.org/10.1093/brain/awv366), indexed in Pubmed: [26767384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26767384/).
87. Warrington NM, Gianino SM, Jackson E, et al. Cyclic AMP suppression is sufficient to induce gliomagenesis in a mouse model of neurofibromatosis-1. *Cancer Res.* 2010; 70(14): 5717–5727, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-09-3769](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3769), indexed in Pubmed: [2055105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2055105/)

Adres do korespondencji:

Zuzanna Paluch
Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Radiologii Zabiegowej i Neuroradiologii,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20–400 Lublin, Polska
e-mail: zuza.paluch3@gmail.com

Praca wpłynęła do Redakcji: 26.04.2023 r.