

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н. Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ТУШЕВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСЕЕВИЧ

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА
ДИФФУЗНЫХ ГЛИОМ С НИЗКИМ ИНДЕКСОМ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
АКТИВНОСТИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Бекашев Али Хасьянович

доктор медицинских наук, профессор

Голанов Андрей Владимирович

Москва, 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФФУЗНЫХ АСТРОЦИТОМ. ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ..	12
1.1 Гистологические и молекулярно-генетические особенности диффузных астроцитом	12
1.2 Подходы к классификации глиом.....	23
1.3 Диагностика диффузных астроцитом.....	27
1.4 Клиническая картина, подходы к лечению впервые выявленных диффузных астроцитом.....	35
1.5 Хирургическое лечение впервые выявленных диффузных астроцитом	38
1.6 Применение адъювантной химиотерапии при лечении впервые выявленных диффузных астроцитом.....	40
1.7 Опухолевые маркеры эффективности адъювантной химиотерапии	44
1.8 Лучевая терапия при лечении взрослых пациентов с впервые выявленными ДАНСЗ	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Общая характеристика пациентов	50
2.2 Результаты лечения	54
2.3 Методы статистической обработки данных.....	60
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНЫМИ АСТРОЦИТОМАМИ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С НИЗКИМ ИНДЕКСОМ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ	61
3.1 Анализ показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от различных факторов прогноза	61
3.1.1 Возраст.....	62
3.1.2 Структурная эпилепсия.....	64
3.1.3 Головная боль	66

3.1.4 Неврологический дефицит	68
3.1.5 Размеры опухоли	70
3.1.6 Общее функциональное состояние до хирургического лечения.....	73
3.1.7 Радикальность удаления опухоли.....	75
3.1.8 Проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде.....	81
3.1.9 Сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения.....	84
3.1.10 Послеоперационные осложнения	86
3.1.11 Статус гена IDH1	89
3.2 Многофакторный анализ показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессии	92
3.3 Регрессионный анализ	96
3.3.1 Логистическая регрессия по показателю «послеоперационные осложнения».....	96
3.3.2 Логистическая регрессия по показателю «радикальность удаления»	100
3.4 Разработка оптимального алгоритма комбинированного лечения диффузных астроцитом супратенториальной локализации с низким индексом пролиферативной активности на основании прогностических групп	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ А (к главе 2)	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Термин «первичные опухоли головного мозга» (ПОМГ) объединяет большое количество различных гистологических типов опухолей, которые отличаются друг от друга прогнозом выживаемости, и именно с этим и связана трудность их эпидемиологической оценки. Существует множество раковых регистров, которые помогают вести статистику заболеваемости, распространенности, выживаемости и смертности пациентов с первичными опухолями головного мозга, например Американская программа «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) или Nordcan – объединенный канцер-регистр Дании, Финляндии, Норвегии, Исландии, Швеции и Фарерских островов. Межконтинентальный канцер-регистр – «Заболеваемость раком на пяти континентах» (CI5) объединяет данные из 86 регистров стран 5 континентов; а GLOBOCAN 2008, основанный на данных из 184 стран, объединил показатели распространенности, заболеваемости и смертности 27 типов злокачественных новообразований во всем мире по состоянию на 2008 г. [52, 55, 82, 83, 143, 161, 174, 213].

По данным центрального регистра опухолей головного мозга США (CBTRUS), заболеваемость ПОГМ в США в 2004–2008 гг. на 100 000 мужского населения составила 16,1 (95% ДИ 16,0–16,2), а женского – 19,2 (95% ДИ 19,1–19,3). Причем заболеваемость среди белого населения составила 7,08 (95% ДИ 7,03–7,13), испаноговорящего – 5,13 (95% ДИ 5,02–5,25), афроамериканцев – 3,75 (95% ДИ 3,65–3,84) на 100 000 человек. По данным международного агентства по изучению рака (МАИР) на 2016 год заболеваемость диффузными астроцитомами (ДА) составляла 0,55 и 0,75 новых случаев на 100 000 населения в год [30, 66, 81, 136, 145, 152, 174, 213].

Заболеваемость мужчин злокачественными ПОГМ варьирует в пределах 0,7–10,2, женщин – 0,6–7,9 на 100 000 населения. В России в 2019 г. заболеваемость среди мужчин и женщин ПОГМ составила 6,33 и 5,68 на 100 000 населения соответственно [5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18].

Среди всех нейроэпителиальных ПОГМ от 15 до 45% составляют диффузные астроцитомы низкой степени злокачественности (ДАНСЗ) [56, 104, 108, 114, 142, 165, 166, 169, 223].

Ежегодно в США диагностируется 2000–3000 ДА, в России официальная статистика заболеваемости глиомами не ведется. По данным различных исследований, средний возраст составляет от 30 до 40 лет, около 60% пациентов – мужчины. По данным регистра SEER (1973–2001 годы), средний возраст пациентов составляет 36 лет, среди которых мужчин – 59,2%. ДА - наиболее часто встречаемые ПОГМ – около 58–80% всех ДАНСЗ [18, 36, 56, 66, 106, 113, 114, 140, 142, 160, 165, 165, 166, 169, 223, 226].

По данным литературы, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с ДА составляет от 54,6% до 88,4%, 5-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) от 37 до 55%. Средняя ОВ, по данным различных источников, колеблется от 6 до 8 лет. В случае прогрессии опухоли при повторной хирургической резекции у 50% пациентов выявляется повышение степени злокачественности опухоли. Среднее время злокачественной трансформации ДАНСЗ до глиобластомы (ГБ) составляет 5,3 года, а от анапластической астроцитомы (АА) до ГБ – 1,4 года [20, 21, 36, 57, 66, 124, 139, 140, 145, 150, 157, 160, 162, 166, 177, 178, 179, 216, 226].

Этиология ДА у взрослых многофакторна: играют роль различные генетические, инфекционные и иммунологические факторы. Доказанными в настоящее время предрасполагающими возникновению ДА факторами являются действие ионизирующего излучения и влияние нефтепродуктов. Наследственные факторы не играют существенной роли в развитии ДА [5, 66, 133].

Зачастую ДА локализуются в функционально значимых зонах. Наиболее часто встречаются в лобной (44%) и височной (20%) долях [56, 75, 93, 165, 169, 226].

Инфильтративный тип роста ДА, частая их локализация в функционально значимых зонах ограничивают возможности хирургического лечения, снижают степень радикальности оперативных вмешательств.

Многочисленные работы указывают на безуспешность применения различных химиотерапевтических препаратов при лечении ДАНСЗ. В настоящее время рассматривается проведение как моно- (темозоломид), так и полихимиотерапии (PCV) при ДАНСЗ.

Существует много вопросов относительно лечения пациентов с ДА, а в связи с тем, что речь идет о социально активной группе пациентов с высоким качеством жизни, встает вопрос о разработке новых подходов к лечению этой категории больных, основанных на определении клинико-морфологических прогностических групп.

Цель исследования

Оценить эффективность лечения больных с диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности за счет дифференцированного подхода к лечению (хирургические вмешательства различного объема и/или лучевая терапия) в зависимости от клинико-морфологических факторов риска прогрессирования.

Задачи исследования

1. Изучить показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности после комбинированного лечения.

2. Установить основные факторы прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования у пациентов с диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности после комбинированного лечения.

3. С учетом установленных факторов прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования разработать прогностические группы.

4. Изучить частоту послеоперационных осложнений и определить факторы, связанные с риском их развития у пациентов с впервые выявленными

диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности.

5. Разработать алгоритм лечения пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности на основании клинико-морфологических прогностических групп.

Научная новизна

Несмотря на большое количество исследований, посвященных диффузным астроцитомам низкой степени злокачественности, большинство из них относятся к 3 уровню доказательности, прогностические модели выстраиваются относительно нескольких стандартных факторов риска выживаемости.

В ходе проведенного анализа выявлены клинические и лечебные факторы прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов с доброкачественными супратенториальными диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности, что позволило выделить прогностические группы пациентов, которые необходимо учитывать при определении тактики лечения.

Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм лечения пациентов с диффузными астроцитомами с учетом факторов прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Полученные результаты исследования могут быть использованы при разработке рекомендаций по лечению пациентов с диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе проведенного однофакторного и многофакторного анализа выявлены клинико-морфологические факторы прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования пациентов с супратенториальными диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности, всесторонний анализ которых позволил создать прогностические группы пациентов, которые необходимо учитывать при определении лечебной тактики.

Проведена оптимизация тактики лечения пациентов, направленная на повышение качества жизни данной категории больных, снижения риска прогрессирования.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе материалов (текущей и ретроспективной информации), характеризующих проблему лечения пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности, накоплении и систематизации фактических данных о результатах хирургического лечения и лучевой терапии, статистическом анализе результатов и подготовки выводов исследования.

Решение поставленных задач в работе осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа, а также посредством анализа структуры, динамики и графической интерпретации результатов лечения пациентов с диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования. Критериями включения в исследование были: гистологический диагноз фибриллярная, протоплазматическая и фибриллярно-протоплазматическая (смешанная) астроцитома WHO Grade 2 и индексом пролиферативной активности $Ki67 \leq 5$, с локализацией в пределах полушарий большого мозга, исключая среднюю линию; из исследования были исключены такие гистологические формы как: олигодендроглиома, олигоастроцитома, гемистоцитарная астроцитома. На первом этапе исследования в базе данных НМИЦ «Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и НМИЦ «Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2005 по 2015 годы выявлено 153 пациента с диффузными астроцитомами больших полушарий с низким индексом пролиферативной активности, прошедших комбинированное лечение. Создана база данных и собраны данные катамнеза пациентов с целью уточнения клинического статуса пациентов на момент проведения исследования.

На втором этапе исследования в целом по группе проведен однофакторный анализ с идентификацией значимых клинических факторов (возраст; структурная эпилепсия; головная боль; неврологический дефицит до хирургического лечения; сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения; распространенность опухоли; общее функциональное состояние до хирургического лечения; степень хирургической резекции; послеоперационные осложнения; лучевая терапия после хирургического лечения; статус гена IDH 1, рентгенологических данных (наличие продолженного роста) на прогрессию (1-я точка исследования) и общую выживаемость (2-я точка исследования).

Анализируемыми клиническими событиями были:

- 1) Общая выживаемость – время от даты проведения хирургического лечения до даты последнего наблюдения или смерти.
- 2) Выживаемость без прогрессирования – время от даты проведения хирургического лечения до даты продолженного роста или до даты последнего наблюдения в случае его отсутствия.

Для установления влияния клинических факторов на общую выживаемость был проведен анализ Каплан-Мейера, позволяющий провести оценку выживаемости на всем периоде наблюдения относительно анализируемого фактора. Для оценки различий между двумя группами и получения отношения риска применялся логранговый тест и тест Chi-квадрат (однофакторный анализ). Оценка риска смерти, продолженного роста выполнялась с помощью многофакторного регрессионного анализа с определением отношения риска смерти и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью программы «MedCalc» (версия 19.5.1).

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенные клиничко-морфологические прогностические факторы пациентов с диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности основаны на статистически

значимых различиях показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования.

2. Для прогноза общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования необходимо использовать разработанные прогностические группы пациентов.

3. Применение в клинической практике алгоритма лечения пациентов с диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной позволяет оптимизировать программы комбинированного лечения пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами комбинированного лечения пациентов с диффузными астроцитомами. Приводится сравнение полученных в результате исследования данных с данными литературы. Установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по данной теме. Большой клинический материал, всесторонний анализ клинических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы онкологии. Первичные и метастатические опухоли головного и спинного мозга» (г. Ростов-на-Дону, 07.07.2017 г.), VIII Всероссийского съезда нейрохирургов (г. Санкт-Петербург, 18–22.09.2018 г.).

Апробация диссертации состоялась 23 марта 2021 года на совместной научной конференции отдела общей онкологии, отделения нейрохирургического (онкологического), хирургического отделения №10 (опухолей головы и шеи), отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделения рентгенодиагностического, отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: проведении аналитического обзора литературных данных, подготовке цели и задач исследования, разработке дизайна, сборе данных из первичной медицинской документации, статистическом анализе клинических данных пациентов, в обобщении и систематизации результатов исследования, формулировке выводов и оформлении диссертационной работы, в подготовке публикаций по выполненной работе.

Результаты исследования используются в клинической работе отделения онкологического (нейрохирургического) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отделения нейрохирургического ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также в учебном процессе кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, все – в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, клинической характеристики и методов обследования больных, анализа и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 235 источников, приложения. Работа иллюстрирована 65 таблицами, 62 рисунками.

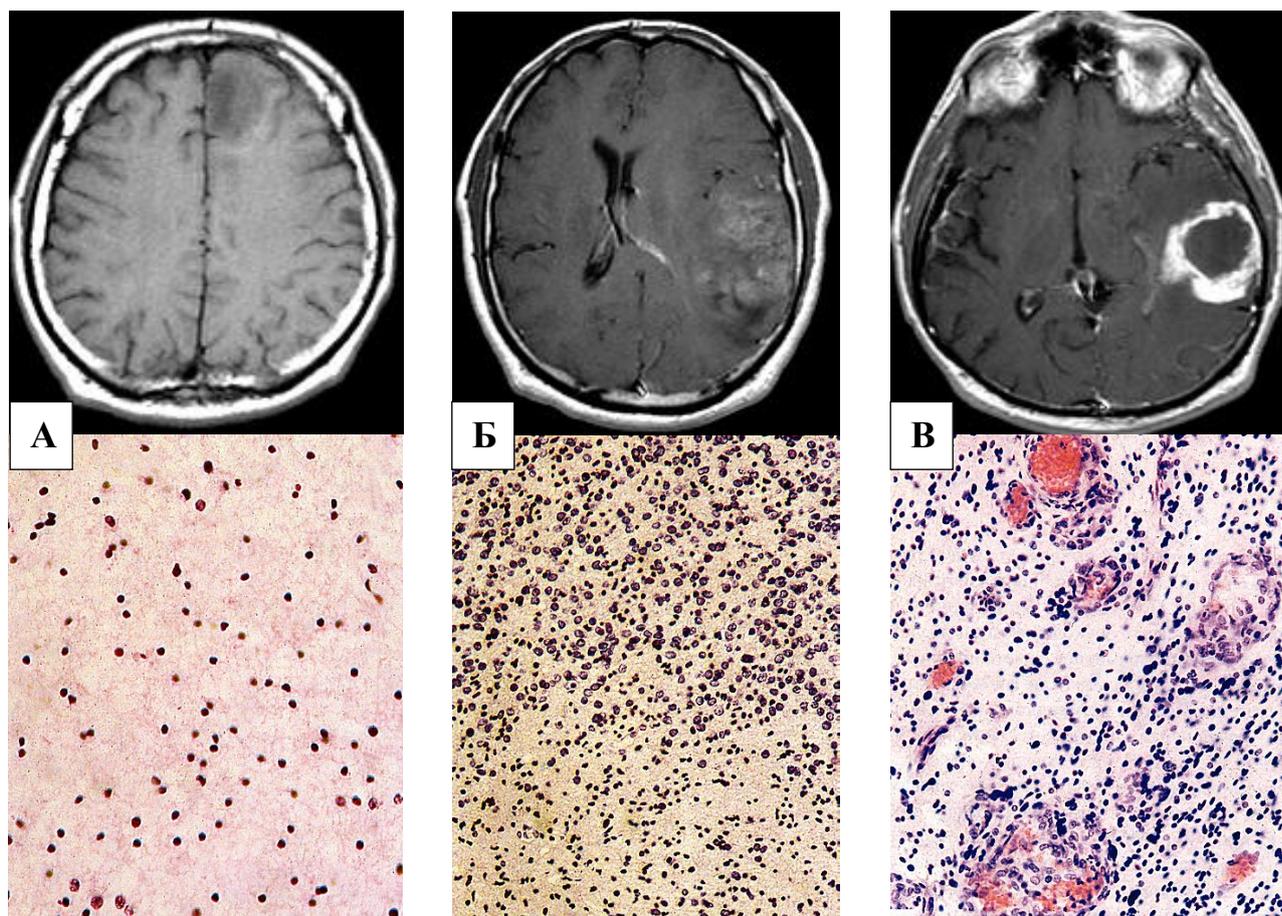
ГЛАВА 1. ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИФFUЗНЫХ АСТРОЦИТОМ. ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ. ДИАГНОСТИКА. ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Гистологические и молекулярно-генетические особенности диффузных астроцитом

«Диффузные астроцитомы» - диффузно растущие первичные опухоли головного мозга, состоящие из умеренно плеоморфных клеток глии и характеризующиеся высокой степенью клеточной дифференциации и медленным ростом. ДА имеют низкую клеточность и минимальную ядерную атипию. При микроскопии опухолевые астроциты видны на фоне слабоструктурированной микрокистозной матрицы опухоли, диффузно экспрессирующей маркер промежуточных филаментов, глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ – GFAP). Митозы, пролиферация эндотелия сосудов и некрозы для них не характерны (однако в больших образцах могут присутствовать редкие митозы) (Рисунок 1).

В классификации ВОЗ 1999 года выделялись 3 гистологические категории глиом: фибриллярные, гемистоцитарные и протоплазматические. С совершенствованием лабораторных методов диагностики на смену ей в 2016 году вышла классификация ВОЗ, учитывающая не только гистологические, но и молекулярно-генетические особенности глиом.

Гемистоцитарные астроцитомы гистологически характеризуются полными, стекловидными, эозинофильными клетками с телами угловатой формы. При электронной микроскопии гемистоциты последовательно экспрессируют ГФКБ и в большом количестве компактные глиальные филаменты в цитоплазме. Гемистоцитарные астроцитомы более склонны к гистологической злокачественной трансформации (из WHO Grade II в глиому Grade III–IV), что говорит в пользу того, что биологически они ближе к глиомам высокой степени злокачественности [165].



А – диффузная астроцитома; Б – анапластическая астроцитома; В –
мультиформная глиобластома

Рисунок 1 – МРТ головного мозга (T1-взвешенное изображение с контрастным усилением) и соответствующий типу опухоли гистологический препарат

Ведущую роль в развитии и прогрессировании опухолей головного мозга играют такие генетические повреждения, как инактивирующие мутации, полная или потеря участка хромосомы, утрата специфических аллелей, метилирование гена-промотора. В ходе генетического исследования потеря генетического материала в опухолях выявляется с частотой от 2 до 80% (Таблица 1) [4, 58, 115, 120].

Характерными иммуногистохимическими маркерами являются: глиальный фибриллярный кислый белок (является маркером клеток микроглии) имеет яркую реакцию на антитела; неярко положительна реакция на белок p53

(сверхэкспрессия мутированного гена-супрессора Р53); умеренное количество тонкостенных кровеносных сосудов без активации эндотелия (цитоспецифичный маркер – CD34). Пролиферация опухоли также может быть оценена с помощью индекса Ki-67 (низкий уровень) и MIB-1. Увеличение соотношения Ki-67/MIB-1 свидетельствует о более высокой степени злокачественности опухоли [3, 13, 14, 15, 16, 24, 91, 186, 187, 217].

Таблица 1 – Гены, мутации которых наиболее часто встречаются в глиальных опухолях [198]

Ген	Характеристика
p53	опухолевый ген-супрессор, мутация встречается в большинстве диффузных астроцитом низкой степени злокачественности, трансформирующихся в глиомы высокой степени злокачественности
MDM2	ген-отрицательный регулятор p53; повреждается на ранних стадиях развития ДАНСЗ
p14ARF	ген-регулятор клеточного цикла, ингибирующий MDM2; повреждается на ранних стадиях ДАНСЗ
Коделеция 1p/19q	характерная для олигодендроглиом; коделеция встречается в 50–80% всех случаев
MGMT	Ген, отвечающий за синтез группы ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных остатков в составе ДНК (участвуют в репарации ДНК); метилирование MGMT определяет хороший ответ ДАНСЗ на терапию темозоломидом
PTEN	ген-супрессор, поврежденный в ДАНСЗ, – риск злокачественной трансформации
HPGDS	отвечает за синтез PGDS - метаболита арахидоновой кислоты; ассоциирован со злокачественной трансформацией и общей выживаемостью

TNC	отвечает за синтез tenascin-C - гликопротеина внеклеточного матрикса; потенциальный маркер инвазивности ДАНСЗ
IDH1	ген, отвечающий за синтез фермента цикла Кребса; мутация ассоциирована с диффузными астроцитомами
IDH2	ген, отвечающий за синтез фермента цикла Кребса; мутация ассоциирована с олигодендроглиомами

Сигнальный путь p53. Короткое время существования белка p53 обусловлено регулируемым активным разрушением в системе 26S и 20S протеасом за счет убиквитин-зависимого и убиквитин-независимого механизмов. Транскрипция гена p53 идет непрерывно с образованием мРНК, в ходе трансляции которого и образуется белок p53 [26, 49].

Начало разрушения p53 в системе 26S протеасом происходит за счет убиквитиновых лигаз типа E3 (Cop1, Pirh2, ARF-BP/MULE, CHIP), которые в свою очередь участвуют в регуляции уровня p53, Cop1 и Pirh2. Наряду с Mdm2 (убиквитиновой лигазой, образующейся за счет гена, активирующегося p53), белки убиквитиновых лигаз типа E3 являются транскрипционными мишенями и в совокупности с p53 образуют обратные регуляторные связи. Таким образом, белок Mdm2 обеспечивает обратную связь саморегуляции активности p53 – увеличение активности p53 индуцирует Mdm2 и увеличивает разрушение p53 в 26S протеасомах (Рисунок 2) [23, 63, 70, 98, 99, 141, 154, 168, 206].

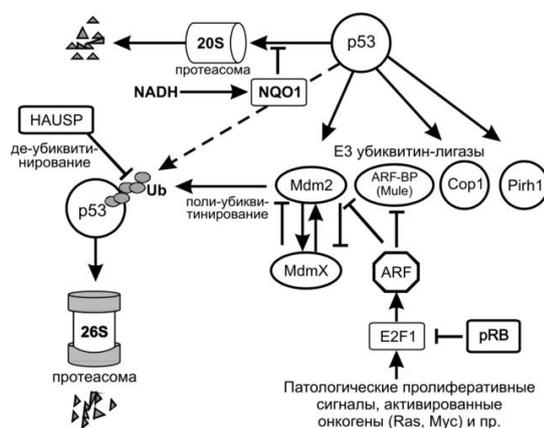


Рисунок 2 – Регуляция протеасомного разрушения белка p53 [23]

p53-путь играет решающую роль в развитии ДАНСЗ, а мутация гена p53, который является ключевым клеточным супрессором, является первым обнаруженным генетическим нарушением в двух третьих трансформирующихся ДА; около 50–60% имеют мутации гена TP53, а в гемистоцитарных астроцитомах этот процент выше. Ген p53 в хромосоме 17p13.1 кодирует белок 53-kD, играющий роль в клеточном цикле, клеточной гибели, клеточной дифференцировке, ответе клетки на повреждение ДНК, неоваскуляризации. После повреждения ДНК ген p53 активируется и вызывает транскрипцию генов p21Waf1/Cip1. MDM2 связывается с мутантным и «диким типом» p53, тем самым ингибируя способность p53 «дикого типа» активировать транскрипцию. И наоборот, транскрипция гена MDM2 индуцируется «диким типом» p53. В нормальных клетках эта ауторегуляторная петля обратной связи регулирует как активность белка p53, так и экспрессию MDM2. Продукт гена p14(ARF) связывается с MDM2 и ингибирует MDM2-опосредованную деградацию p53 и трансактивационное «молчание». С другой стороны, экспрессия p14(ARF) отрицательно регулируется p53 и обратно коррелирует с функцией p53 в опухолевых клеточных линиях. Таким образом, потеря нормальной функции p53 может быть результатом измененной экспрессии любого из генов: p53, MDM2 или p14(ARF) [51, 74, 162, 164].

Клиническая значимость p53-пути заключается в том, что инактивация гена p53 уменьшает эффективность темозоломида, но в то же время увеличивает эффективность производных нитрозомочевины [31, 89, 210].

Сигнальный путь PDGF. Сигнальный путь PDGF (PDGF – тромбоцитарный фактор роста) вовлечен во многие аспекты возникновения и развития ДАНСЗ. Степень, в которой PDGF напрямую связана с туморогенезом или способствует ему остается неясной несмотря на то, что PDGF может активировать каскад различных клеточных реакций. В одном из исследований (оценено 103 глиомы WHO Grade 2) экспрессия рецептора PDGF была обнаружена в 50% образцов опухоли и коррелировала с худшим прогнозом. Избыточная экспрессия PDGF-рецептора и лиганда, как правило, также была

связана с потерей супрессора опухолей p53, и вместе они были вовлечены в процесс злокачественного перерождения [224].

Мутация в гене изоцитратдегидрогеназы, IDH. Изоцитратдегидрогеназа 1 типа — это фермент, который катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата, который превращается в альфа-кетоглутарат, в ходе которого образуется НАДФН, он также играет роль в клеточной протекции от оксидативного стресса [64]

Мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1 типа (IDH1) – фермента, принимающего участие в цикле трикарбоновых кислот – часто происходят именно в глиальных опухолях ЦНС. Встречаемость IDH1 мутаций в глиальных опухолях колеблется от 12% в первичных ГБ до 70% в АА, тогда как в ДА встречаемость мутации составляет от 70 до 95% и при вторичных ГБ – 85–90%. Мутация гена, связанного с IDH2, обнаруживается в менее чем 3% глиальных опухолей. Не прослеживается четкая корреляция между мутацией IDH1 и мутацией TP53 в ДА, хотя все представленные в настоящее время данные и свидетельствуют о том, что мутации IDH1 являются ранними событиями в глиомогенезе, мутация IDH1 не обязательна для развития опухолей с мутацией TP53. Также доказано, что мутация IDH1 в ДА коррелирует с более длительной ОВ, но не с результатами терапии темозоломидом и ВБП [27, 41, 105, 109, 175, 228, 231].

Об-метилгуанин-метилтрансфераза, MGMT. MGMT является ферментом репарации ДНК, участвует в переносе алкильных групп с Об позиции гуанина к остатку цистеина в своей собственной последовательности, что защищает клетки от различных мутагенов и противоопухолевых препаратов, утрата экспрессии MGMT (встречающаяся в 30–40% случаев) является хорошим маркером чувствительности к алкилирующим химиотерапевтическим агентам, также имеется обратная связь между экспрессией MGMT и ответом на терапию препаратами нитрозомочевины и, соответственно, выживаемостью пациентов. Имеются экспериментально подтвержденные данные протективной роли MGMT в случае нитрозомочевино-индуцированной конверсии доброкачественной глиомы

в злокачественную. Это указывает на то, что алкилирующие агенты могут провоцировать прогрессию опухоли. Таким образом, потеря экспрессии MGMT также может быть сигналом ранней злокачественной трансформации опухоли, хотя статистически это никак не влияет на ОВ. Примерно у 75% пациентов с олигодендроглиомами и ГБ, и у 36% больных с первичными ГБ наблюдается гиперметилирование (mMGMT) промотора гена MGMT на хромосоме 10q26; в случае ДАНСЗ гиперметилирование обнаруживается в 40–95% (такой большой разброс показателей, по-видимому, может быть объяснен различиями в технологии в различных лабораториях). Гиперметилирование MGMT – благоприятный фактор прогноза выживаемости, вне зависимости от проводимого лечения. С другой стороны, предполагается, что утрата функции MGMT вследствие метилирования промотора коррелирует с канцерогенезом и худшим прогнозом для пациентов. Утрата функции гена приводит к накоплению повреждений в цепи ДНК и канцерогенезу, однако, с другой стороны, повышает чувствительность клеток опухоли к цитотоксическому действию химиотерапии (ХТ) и лучевой терапии (ЛТ). У пациентов с выявленным метилированным геном-промотором MGMT (mMGMT), получающих темозоломид, ОВ была выше – 46% по сравнению с 14%, однако и в группе, получающих лишь ЛТ, общая выживаемость была также выше – 23% по сравнению с 2%. Наличие mMGMT определяет более благоприятный фенотип опухоли, наблюдается частая ассоциация mMGMT с IDH1-мутацией и коделецией 1p/19q. В 92% случаев mMGMT сочетается с мутацией гена p53. Следует отметить, что существуют значительные вариации внутри исследований в оценке экспрессии MGMT при иммуногистохимическом тестировании [19, 36, 37, 40, 46, 51, 76, 78, 88, 99, 122, 133, 134, 153, 156, 158, 159, 164, 176, 191, 197, 208, 214, 229, 233, 234].

В одном из исследований показано, что гиперметилирование p14(ARF) и гиперметилирование MGMT составляют различные молекулярные пути прогрессии астроцитом с более частой прогрессией в случаях гиперметилирования p14(ARF) [91].

Путь Akt-mTOR. Последние данные свидетельствуют о том, что в развитии ДА может играть роль путь Akt-mTOR. В 30–50% ДА метилируется промоторная область гена PTEN, ответственного за синтез фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Целью PI3K является мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), протеинкиназы серин-треониновой специфичности, участвующей в фосфорилировании эффекторов, вовлеченных в биосинтез белка, биогенез рибосом, транскрипцию генов, играющих ключевую роль в росте клеток. mTOR-путь часто активируется в различных новообразованиях, и на него необходимо воздействовать с целью терапии, так рапамицин показывает некоторую противоопухолевую активность в PTEN-дефицитных ГБ. При активации этот путь усиливает транскрипцию белка, что в свою очередь ускоряет рост клеток, блокирует апоптоз и является прогностически неблагоприятным в случае ДАНСЗ (Рисунок 3) [47, 149, 232].

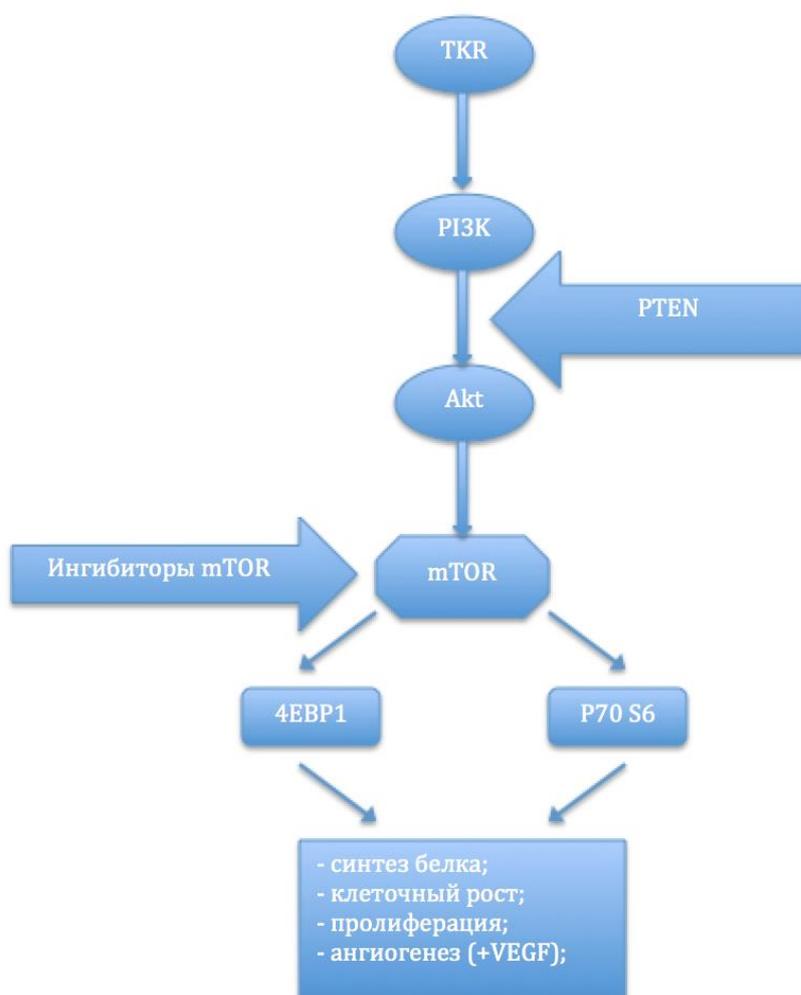


Рисунок 3 – Akt-mTOR-путь регуляции в клетках млекопитающих

Более поздние данные литературы указывают, что метилирование промотора PTEN и, следовательно, mTOR-активация участвуют в злокачественной прогрессии ДАНСЗ. Обогащение гиперметилированием в рецидивах высокой степени злокачественности также говорит в пользу того, что эпигенетическая модификация и PI3K-mTOR-путь регуляции играют решающую роль в биологии ДАНСЗ, о чем свидетельствует корреляция уровня белка S6 в mTOR-пути регуляции с выживаемостью пациентов [91, 232].

В настоящее время ведутся клинические испытания по изучению результатов ингибирования mTOR, в том числе исследования II фазы по применению эверолимуса для рецидивов ДАНСЗ (UCSF-H7858-32860-01).

Мутация промотора TERT (теломеразная обратная транскриптаза) и IDH (изоцитратдегидрогеназа). Теломеразная обратная транскриптаза - фермент, добавляющий повторяющиеся последовательности нуклеотидов ДНК (TTAGGG) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках. Теломеры содержат уплотнённую ДНК и стабилизируют хромосомы. Представляет собой механизм, компенсирующий укорочение теломер.

На основании своего исследования Нуу Gia Vuong и соавт. (2017 г.) классифицировали пациентов с глиомами WHO Grade 2–3 в порядке ухудшения выживаемости: TERT-мутация/IDH-мутация >> TERT-«дикий тип»/IDH-мутация >> TERT-«дикий тип»/IDH-«дикий тип» >> TERT-мутация/IDH-«дикий тип» (Рисунок 4).

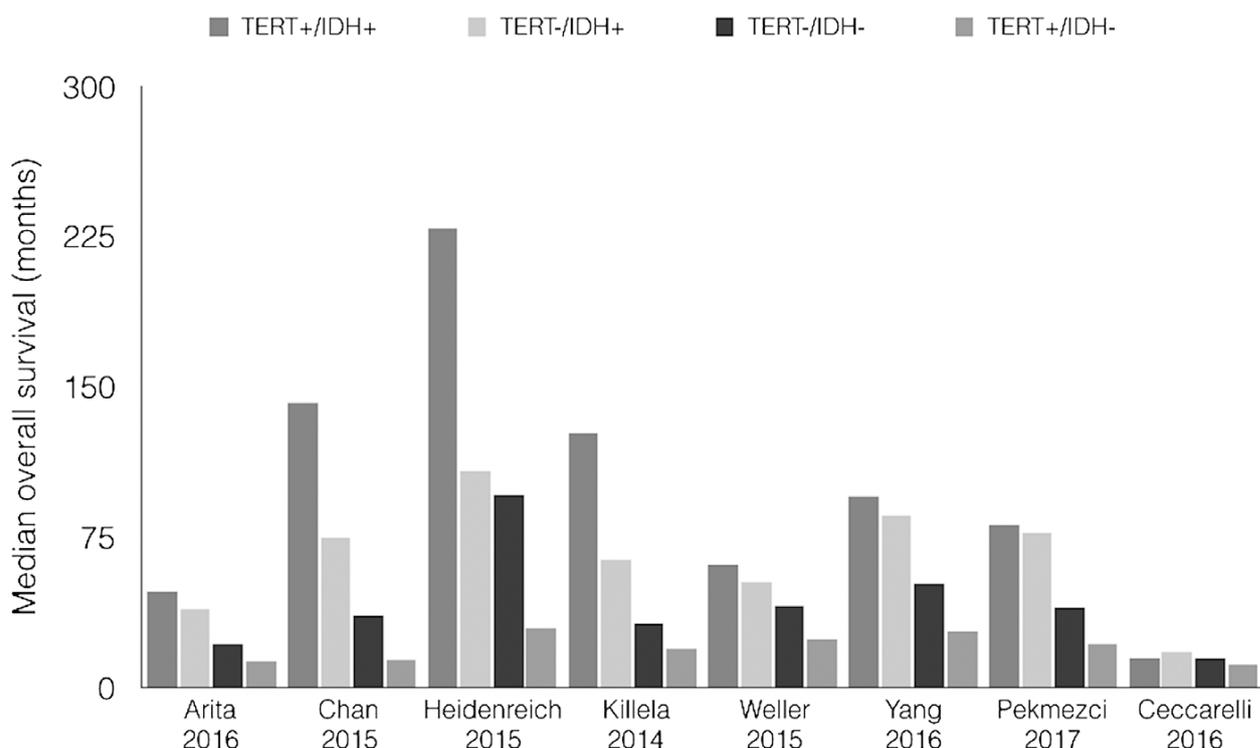


Рисунок 4 – Медиана общей выживаемости пациентов с глиомами WHO Grade 2-3 по данным различных исследований [225]

Используя три генетические альтерации, включающие IDH, TERT-мутацию, коделецию 1p19q, Eckel-Passow и соавт. продемонстрировали, что молекулярные группы были независимо связаны с ОВ у пациентов с глиомами WHO grade II/III, но не среди пациентов с ГБ. Оценивая статус TERT и IDH в глиомах WHO grade II/III, можно четко определить четыре группы пациентов с различными показателями выживаемости. Глиомы с одновременными мутациями промотора TERT и IDH, вероятнее всего, скрывают сосуществующую коделецию 1p19q, это предполагает, что одновременное возникновение мутации в TERT-промоторе и IDH играет роль в развитии олигодендроглиом, возможно, коделеция 1p19q уменьшает негативные эффекты мутации промотора TERT. Между тем присутствие только мутации промотора TERT или мутации IDH обеспечивает астроцитарную прогрессию. Основной механизм взаимодействия TERT-промотора и мутации IDH или других генетических изменений еще только предстоит установить. Сообщалось, что экспрессия мутации IDH способствовала реактивации эндогенного TERT-промотора, активации теломеразной активности и

иммортализации. Предположительно, изменения, вызывающие мутацию IDH, происходят в структуре хроматина промотора TERT, а не в экспрессии факторов, вызывающих экспрессию TERT [225].

Ангиогенез в диффузных астроцитомах низкой степени злокачественности. Одним из ключевых механизмов роста и прогрессирования ДАНСЗ является ангиогенез. Количественная оценка ангиогенеза была достигнута оценкой плотности микрососудов и экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), каждый из которых коррелировал с будущей злокачественной трансформацией опухоли и конечной ОВ. Оба фактора достигли статистической значимости как независимые маркеры выживаемости в многомерной модели ступенчатого анализа, который одновременно включал гистологические и клинические факторы. Ступенчатый анализ позволил соотнести хорошо известные клинические прогностические факторы (такие как, например, возраст) с экспрессией VEGF и числом микрососудов. По-прежнему точно неизвестно как неоангиогенез приводит к злокачественной прогрессии опухоли, по-видимому, он играет роль в пролиферативном потенциале опухоли [1].

Brat D. J. и соавт. (2018г.) [45] осуществили попытку определить генетические прогностические факторы более агрессивного течения ДА. Изначально рассматривались: амплификация EGFR, потеря хромосомы 10 пары (всей хромосомы, 10p, 10q), прибавление по 7 паре (всей хромосомы, 7p, 7q), мутация промотора TERT, гомозиготная делеция CDKN2A/B. Диффузные астроцитомы (WHO Grade 2) с IDH-1 мутацией «дикого типа» вели себя более агрессивно (диффузные астроцитомы с молекулярными особенностями глиобластомы) и показатели выживаемости были ниже при наличии следующих дополнительных мутаций:

- 1) амплификация EGFR или
- 2) комбинация трисомии по 7 хромосоме и моносомия по 10 (+7/-10) или
- 3) мутация промотора TERT.

Недавнее исследование, проведенное Stichel и соавт. показало, что мутации +7q/-10 и +7/-10q были выявлены в 10% глиом II/III степени с IDH-«дикого типа» [45].

Представляет интерес описанный в литературе клинический случай пациентки с ДА с молекулярными особенностями ГБ.

У женщины 35 лет заболевание началось с генерализованного приступа судорог. По данным МРТ головного мозга (T2 режим) выявлено гиперинтенсивное образование не накапливающее контрастное вещество, размерами 2,1-2,0-2,2 см. в области левой верхней лобной извилины. По данным функциональной МРТ опухоль распространялась в премоторную область с переходом на двигательную кору, а также в речевую зону. Выполнена стереотаксическая биопсия. Верифицирована ДА 2 степени злокачественности (ВОЗ). По данным ИГХ выявлен «дикий тип» мутации IDH-1; ATRX и p53 мутации были также «дикого типа». Гиперметилирования MGMT не было. При секвенировании генов выявлена амплификация EGFR и комбинация трисомии по 7 хромосоме и моносомии по 10 (+7/-10). Окончательный диагноз: диффузная астроцитарная глиома, IDH-“дикий тип” с молекулярными особенностями глиобластомы, WHO grade IV [181].

1.2 Подходы к классификации глиом

Первичные опухоли головного мозга в Международной классификации заболеваний 10 пересмотра имеют коды C71.0-9. По классификации МКБ-10, диффузные астроцитомы низкой степени злокачественности (WHO Grade 2), локализующиеся в полушариях головного мозга, имеют код C71.0; по локализации: лобная доля – C71.1, височная доля – C71.2, теменная доля – C71.3, затылочная доля – C71.4, мозжечке – C71.6, мозолистое тело и другие локализации – C71.8 и C71.9. Гистологическая классификация опухолей ЦНС (ВОЗ, 1999 год), которая широко использовалась в практике до 2016 года, основана на выявлении преобладающего компонента клеток, отражает гистогенез и степень злокачественности опухолей благодаря использованию иммуногистохимического

метода и молекулярно-генетического анализа, эти классификации представляют исторический интерес (Таблицы 2–3) [130, 131, 132, 143, 230].

Таблица 2 – Классификация глиальных опухолей ВОЗ (1999 год) [131]

Тип опухоли	Критерии
Астроцитомы	Низкая клеточность, минимальная митотическая активность и минимальные плеоморфные изменения, ядерный атипизм
Анапластическая астроцитомы	Умеренная клеточность, плеоморфизм, умеренное количество митозов, отсутствие некрозов
Мультиформная глиобластома	Многочеточность, ядерный и клеточный плеоморфизм, пролиферация эндотелия, большое количество митозов, некрозы

Таблица 3 – Гистологическая классификация ВОЗ (1999 г.) опухолей нейроэпителиальных тканей [131]

Название	Степень злокачественности ВОЗ	Код
Пилоцитарная астроцитомы	I	9421/1
Пиломиксоидная астроцитомы	II	9425/3
Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы	I	9384/1
Плеоформная ксантоастроцитомы	II	9424/3
Диффузная астроцитомы	II	9400/3
Фибриллярная астроцитомы	II	9420/3

Гемистоцитарная астроцитома	II	9411/3
Протоплазматическая астроцитома	II	9410/3
Анапластическая астроцитома	III	9401/3
Глиобластома	IV	9440/3
Гигантоклеточная глиобластома	IV	9441/3
Глиосаркома	IV	9442/3
Глиоматоз головного мозга		9381/3

По данным Kim Y. H. и соавт. (2010), молекулярный профиль диффузных астроцитом основан на мутациях IDH1/2, TP53 и потери 1p/19q, что обеспечивает более объективную классификацию и корреляцию с клиническим исходом. Он должен дополнять, а, в итоге, и заменить гистологическое разделение, в частности, в клинических исследованиях (Таблица 4) [1, 6].

Таблица 4 – Варианты мутаций, встречаемых в диффузных астроцитомах, по данным Kim Y. H. и соавт. (2010) [130]

TP53 мутация +
TP53 мутация –
1p/19q утрата +
1p/19q утрата –
IDH1/2 мутация +
IDH1/2 мутация –
TP53 мутация ± IDH1/2 мутация
1/19q утрата ± IDH1/2 мутация
IDH1/2 только мутация

Особенностью классификации опухолей ЦНС 2016 года является акцент на генотипических особенностях глиом: наличие мутаций в генах IDH1 (кодон 132)

и IDH2 (кодон 172). Если в ходе проведения ИГХ или при секвенировании мутации не выявлены, тип нарушения определяется как IDH «дикого типа». При отсутствии возможности проведения исследования тип мутации считается неуточненным – «NOS» (Таблица 5) [19, 112, 113, 133, 144].

Таблица 5 – Классификация опухолей ЦНС 2016 года [19]

Диффузная астроцитома, IDH-мутантная	9400/3
<i>Гемистоцитарные астроцитомы, IDH-мутантные</i>	9411/3
Диффузная астроцитома, IDH «дикий тип»	9400/3
Диффузная астроцитома, NOS	9400/3
Анапластическая астроцитома, IDH мутантная	9401/3
Анапластическая астроцитома, IDH «дикий тип»	9401/3
Анапластическая астроцитома, NOS	9401/3
Глиобластома, IDH «дикий тип»	9440/3
<i>Гигантоклеточная глиобластома</i>	9441/3
<i>Глиосаркома</i>	9442/3
<i>Эпителиоидная глиобластома</i>	9440/3
Глиобластома, IDH мутантная	9445/3
Глиобластома, NOS	9440/3
Диффузная глиома средней линии, H3 K27M мутантная	9385/3
Олигодендроглиома, IDH мутантная и с коделецией 1p/19q	9450/3
Олигодендроглиома, NOS	9450/3
Анапластическая олигодендроглиома, IDH мутантная и с коделецией 1p/19q	9451/3

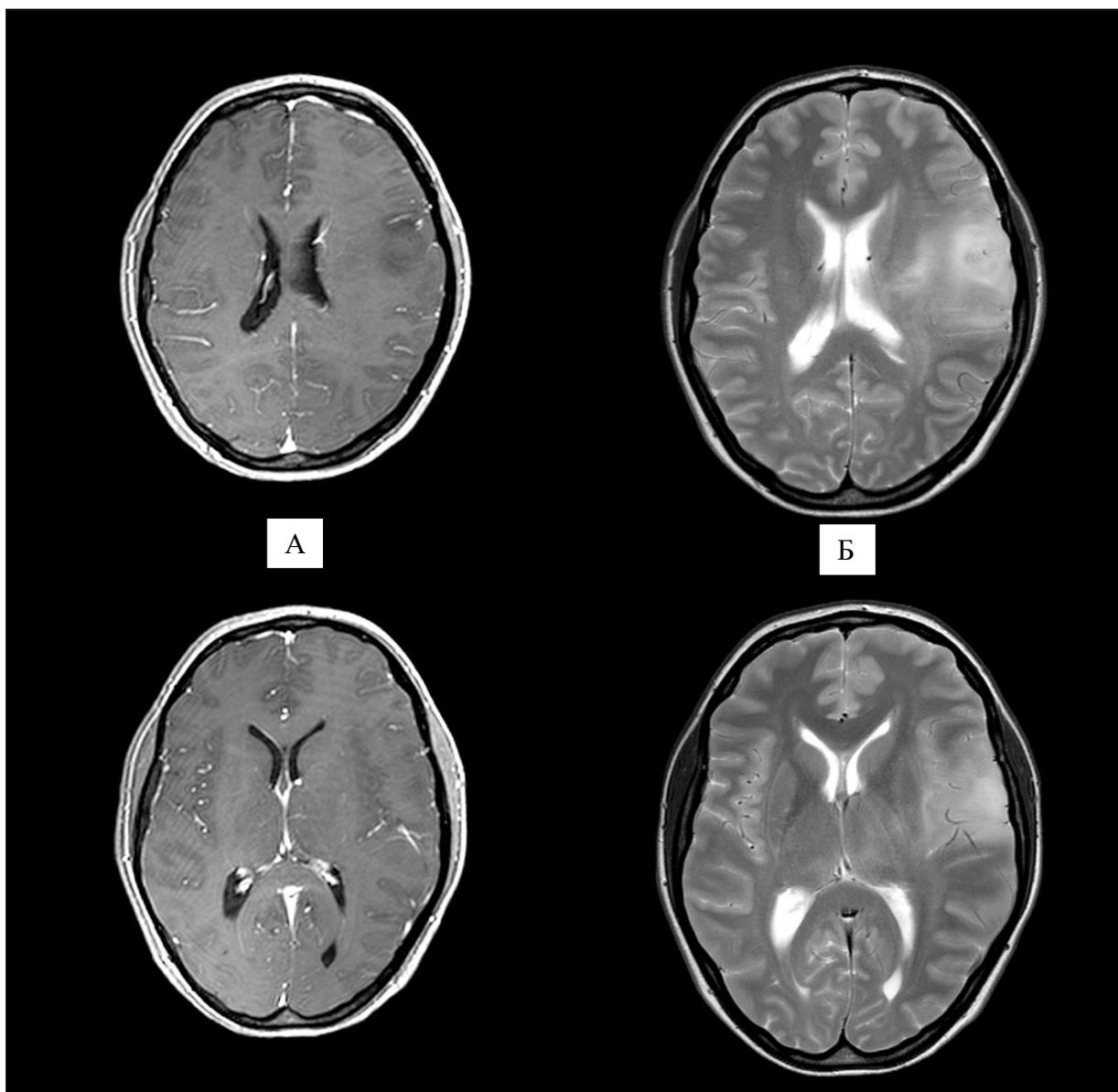
Анапластическая олигодендроглиома, NOS	9451/3
Олигоастроцитома, NOS	9382/3
Анапластическая олигоастроцитома, NOS	9382/3

1.3 Диагностика диффузных астроцитом

В настоящее время имеется широкий спектр возможностей диагностики глиом низкой степени злокачественности: магнитно-резонансная томография, включающая протонную магнитно-резонансную спектроскопию, МРТ перфузию; мультиспиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография (с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой или с ^{11}C -метионином) и т.д. [171].

Для ДАНСЗ характерен довольно однородный изо- или гипоинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивный на T2-взвешенных изображениях и FLAIR. Контрастное вещество ДА не накапливают (Рисунок 5).

Центральная часть ДАНСЗ обычно располагается в белом веществе головного мозга, в то время как олигодендроглиомы могут располагаться более поверхностно. Накопление контраста встречается редко, это свойство более характерно для олигодендроглиом (25–50%). Кальцификаты встречаются в 20% опухолей и характеризуются фокусами повышенного сигнала на T1 и низкого на T2. Вазогенный отек и масс-эффект встречаются редко вследствие достаточно медленного роста этих опухолей.



А – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением; Б – T2-взвешенное изображение

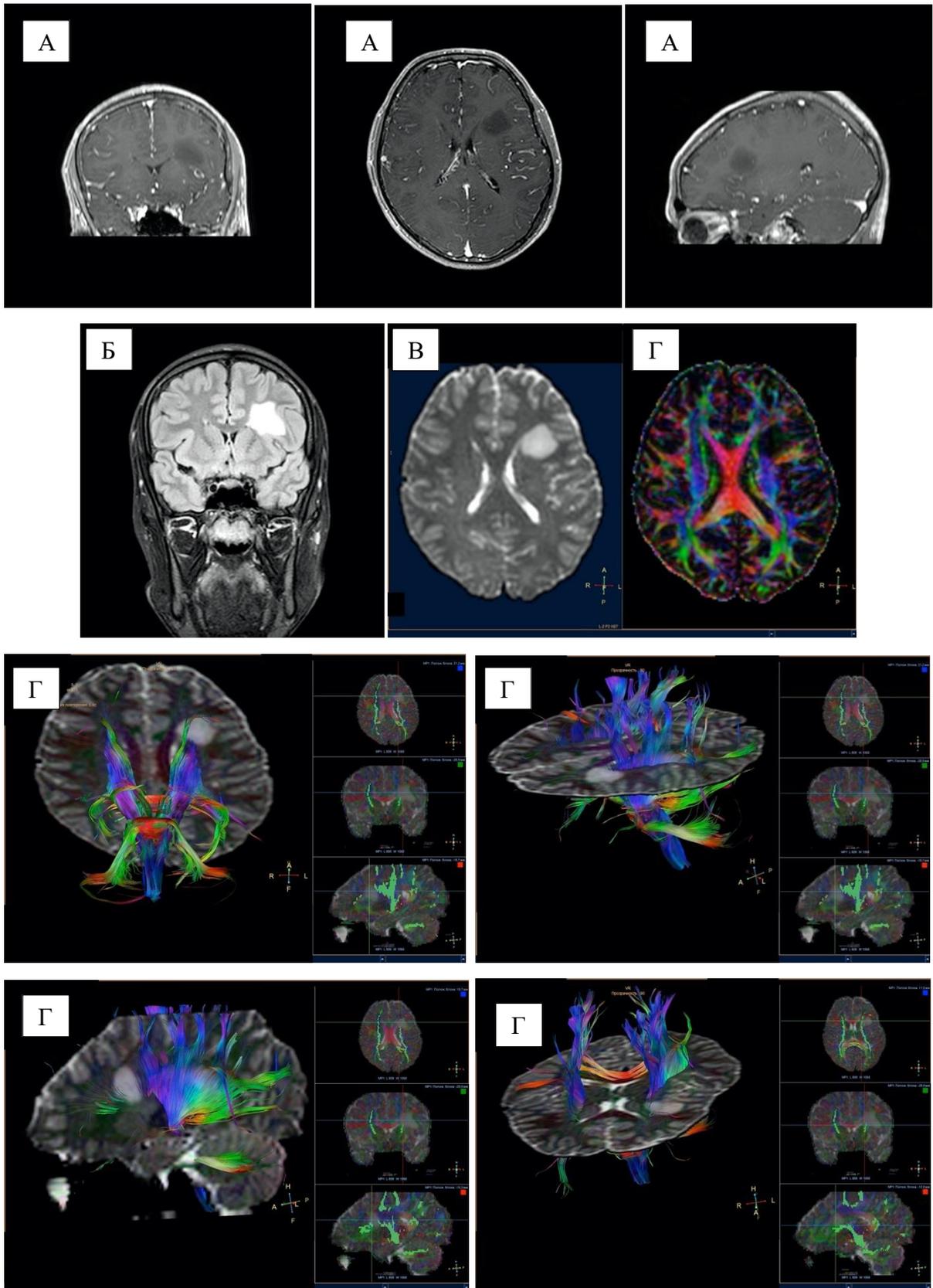
Рисунок 5 – Диффузная астроцитома, IDH1-мутантная

Диффузно-взвешенное изображение является важным дополнением к структурным изображениям, как для предоперационного планирования, так и интраоперационной нейронавигации. Особенности отклонения функциональных трактов вокруг зоны поражения могут серьезно изменить подход к хирургическому лечению, ограничить зону резекции. Функциональная МРТ также важна в предоперационном планировании для определения функциональных зон, хотя этого метода недостаточно для картирования сложных функциональных зон,

таких как, например, речевая зона в связи с его недостаточной чувствительностью (ПЭТ – 75%; фМРТ – 81%) и специфичностью (ПЭТ – 81%; фМРТ – 53%) (Рисунок 6) [53, 85, 90, 102]. Для идентификации речевой зоны вокруг опухоли «золотым стандартом» является интраоперационное стимуляционное картирование.

Интраоперационная МРТ также помогает улучшить исходы хирургического лечения ДА. Контроль в режиме реального времени позволяет локализовать опухоль и ее края и облегчает постоянную оценку хирургического прогресса. Исследования среди пациентов, перенесших резекцию опухолей с использованием интраоперационной МРТ, показывают хорошие результаты в плане достижения наибольшего объема резекции опухоли, который в конечном счете влияет на исход [39, 65, 172].

Диффузионно-взвешенная МРТ (МРТ ДВИ) направлено на определение четких границ опухоли. Микроскопическое движение молекул воды в опухолевой ткани отражает ее свойства, которые включают различные уровни структурных повреждений, клеточность опухоли и выраженность вазогенного отека. При МРТ ДВИ используются градиенты для исследования структуры биологических тканей на микроскопическом уровне при помощи измерения броуновского движения молекул воды. Получение данных градиентов с трех направлений позволяет рассчитать коэффициент диффузии, тогда как получение данных с шести и более направлений позволяет рассчитать приблизительный коэффициент диффузии и дробное значение анизотропии, на основании которых в настоящее время идут попытки определения рентгенографических факторов прогноза различных подтипов ДАНСЗ. Интересно, что первые попытки анализа продемонстрировали значительную разницу между коэффициентом диффузии и значением фракционной анизотропии у пациентов с впервые диагностированными олигодендроглиомами и астроцитомами, в то время как у пациентов с гетерогенными олигоастроцитомами значения находились между олигодендроглиомами и астроцитомами [73, 124].



А – T1-взвешенные изображения с контрастным усилением; Б – FLAIR-;

В – T2-ВИ; Г – МРТ-трактография

Рисунок 6 – Диффузная астроцитома левой лобной доли, IDH-1 мутантная

Распространенной ошибкой является предположение ДАНСЗ на основании отсутствия усиления сигнала от зоны поражения после введения контраста, применяя стандартные режимы построения изображений. Стоит отметить, что по данным Sana'i N. и соавт. (2011) риск анаплазии в зонах, не накапливающих контраст, повышается с возрастом пациентов [29, 135, 196].

ДАНСЗ достаточно гетерогенны, на физиологических изображениях, таких как МР-спектроскопия, можно подтвердить наличие высокодифференцированных клеток в опухолевой строме. Таким образом, для указания цели предполагаемых высокодифференцированных компонентов, не накапливающих контраст при планировании стереотаксической биопсии, должны использоваться данные МР-спектроскопии.

Появление физиологических методов визуализации добавили новые данные в диагностике и определении подтипа ДА. Протонная МР-спектроскопия является развивающейся модальностью, которая идентифицирует распределение метаболитов на клеточном уровне. Пять классов молекул, как правило, идентифицируются при спектральном анализе мозга: N-ацетиласпартат; свободный холин и холин-содержащие соединения, в том числе фосфохолин и глицерофосфохолин; креатин и фосфокреатин; лактат и липиды. При использовании МР-спектроскопии типичные спектры ДАНСЗ включают доминирование пика холина (отражающего повышенный синтез клеточной мембраны) с низкой интенсивностью N-ацетиласпартата (отражающего уменьшение нейрональных элементов) и не поддающимся количественной оценке липидного или лактатного спектров (предполагающее отсутствие некроза или гипоксии, оба признака, характерны для злокачественных глиом). Пик холина может быть связан с клеточной плотностью и клеточной пролиферацией, тем самым улучшая выбор цели для стереотаксической биопсии. Нормальные уровни креатина/фосфокреатина в ДА являются существенным прогностическим фактором выживаемости без прогрессирования, а также выживаемости пациентов без злокачественного перерождения. Внедряемые 3D-технологии позволяют количественно оценивать метаболизм целых анатомических областей,

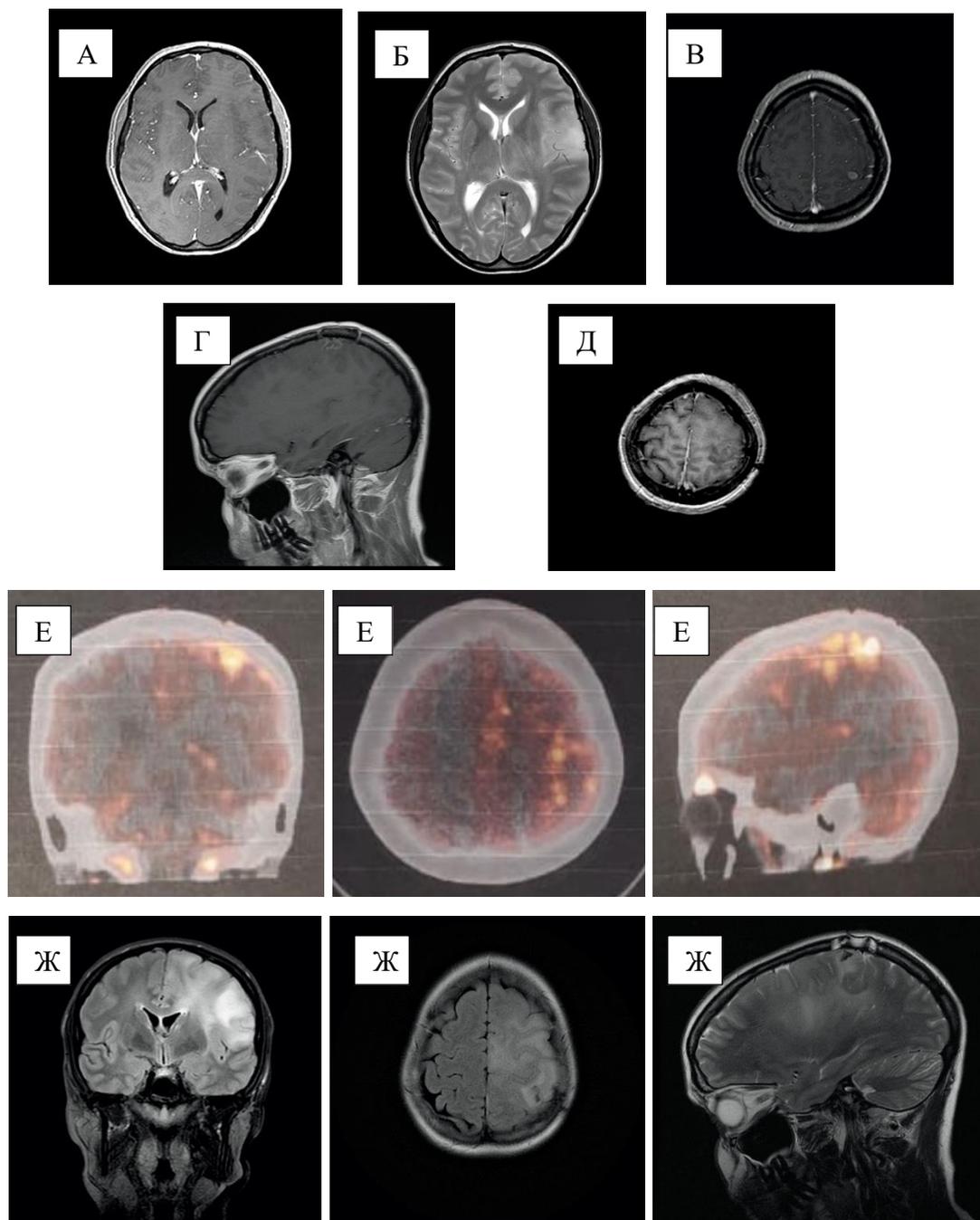
соответствующих гиперинтенсивным областям по T2, а также с распространением опухоли вдоль белого вещества. Трехмерная МР-спектроскопия может также быть полезной для оценки пролиферативной активности ДАНСЗ и определения потенциально более агрессивных клинически опухолей. По некоторым данным, МР-спектроскопия достаточна для наблюдения за пациентами с выявленными ДАНСЗ. МР-спектроскопия также используется в случае продолженного роста для исключения лучевого некроза, а также для мониторинга прогресса лечения [62, 92, 97, 180, 187, 198].

Результаты измерения относительного объема церебральной крови (rCBV) в ДАНСЗ, полученные по данным динамического контрастирования (контрастной перфузии) (DSC-MPT), хорошо коррелируют с биологическим поведением опухоли и выживаемостью пациентов. Для этих опухолей rCBV точно определяет региональную опухолевую васкуляризацию, которая коррелирует с экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – фактором, являющимся критическим для роста опухоли [137, 147, 148].

Большинство ДА демонстрирует немного повышенный rCBV по сравнению с нормальной тканью (1,5), более высокие цифры rCBV (1,75–2,0) указывают на развитие более агрессивной опухоли. Ставя вопрос эффективности DSC-MPT в определении риска трансформации ДАНСЗ, необходимо отметить, что существует корреляция между уровнем rCBV в ДАНСЗ и временем до прогрессии опухоли. Необходимо отметить, что олигодендроглиомы, также относящиеся к ДА, имеют парадоксально высокий уровень rCBV, что доказывает ненадежность этого метода для предоперационной оценки опухоли. Похожие МР-технологии, основанные на количественном анализе накопления гадолиния всей опухолью, также могут использоваться для прогноза малигнизации опухоли. Рентгенографическая количественная оценка метаболизма опухоли является не единственным методом определения гистологического озлокачествления ДАНСЗ, она также может эффективно быть использована при подготовке к стереотаксической биопсии [54, 68, 86, 183].

Применение позитронно-эмиссионной томографии, как правило, носит ограниченные возможности. ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ) применяется для проведения дифференциальной диагностики между лучевым некрозом и продолженным ростом опухоли, для диагностики злокачественного перерождения; тогда как ПЭТ с ^{11}C -метионином (ПЭТ-МЕТ) и ПЭТ с ^{18}F -фторэтилтирозином (ПЭТ-18F-FET) могут быть использованы для проведения дифференциальной диагностики опухолевого и неопухолевого поражений, а также определения объема опухоли как этапа подготовки к стереотаксической биопсии и для оценки эффективности проводимого лечения (Рисунок 7) [183].

На ПЭТ с использованием 2-фтор-2-дезоксид-глюкозы (18-ФДГ) ДА низкой степени злокачественности определяются как гипометаболические образования, что отличает их от злокачественных глиом. В противоположность этому, приблизительно в $\frac{2}{3}$ ДА отмечается повышение поглощения радиоактивно меченых аминокислот, в связи с чем была предложена прогностическая роль аминокислот в ДА. О-(2'-[^{18}F] фторэтил)-L-тирозин (ФЭТ) представляет собой новый ПЭТ-препарат. Последние работы указывают на то, что диффузное базовое поглощение аминокислот при 18-ФЭТ ПЭТ, несмотря на хорошо очерченный вид по данным МРТ, является мощным предиктором исхода у пациентов с ДА. Аналогичный метод с использованием 3'-дезоксид-3'-[^{18}F]-фтортимидина (ФЛТ), ФЛТ ПЭТ является полезным маркером регионарной клеточной пролиферации, однако с помощью этого метода невозможно четко определить границы ДАНСЗ [183].



А – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением до хирургического лечения; Б – T2-взвешенное изображение до хирургического лечения; В – T1-взвешенное изображение, зона накопления контрастного вещества в левой теменной доле, соответствующая фокусу анапластической астроцитомы до хирургического лечения; Г-Д – T1-взвешенное изображение с контрастным усилением через 4 месяца после удаления фокуса анапластической астроцитомы; Е-Ж – позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -метионином через 4 месяца после хирургического лечения (индекс накопления радиофармпрепарата – 1,96) и соответствующие им T2-взвешенные изображения через 4 месяца после хирургического лечения

Рисунок 7 – Анапластическая астроцитома на фоне IDH-1-мутантной, MGMT- мутантной диффузной астроцитомы

1.4 Клиническая картина, подходы к лечению впервые выявленных диффузных астроцитом

У многих пациентов течение заболевания бессимптомно, даже если имеется масс-эффект. У 80% пациентов отмечаются приступы судорог при отсутствии грубого неврологического дефицита. Достаточно редкими симптомами являются головная боль, общая слабость и изменения личности. Подход к лечению пациентов с ДАНСЗ не должен основываться на клинической картине заболевания [42, 194, 195].

По данным отдельных клинических исследований, определены факторы, влияющие на ОВ и ВБП. По данным Shaw и соавт. [201], факторами прогноза ОВ у пациентов с ДА больших полушарий являются: возраст на момент установления диагноза, гистологический диагноз, максимальный линейный размер опухоли до операции; ЛТ не была статистически значимым фактором. В исследовании Karim и соавт. [121] статистически значимыми факторами прогноза ОВ были: максимальный линейный размер опухоли до операции, неврологический статус, общее состояние пациента до операции, степень радикальности удаления опухоли, гистологический диагноз. Что касается ВБП, статистически значимыми были: возраст на момент установления диагноза, максимальный линейный размер опухоли до операции, неврологический статус, степень радикальности удаления опухоли.

На основании рекомендаций АНР, АОР, RUSSCO определена оптимальная тактика лечения диффузных глиом с учетом факторов риска продолженного роста (Рисунок 8) [20].



Рисунок 8 – Алгоритм лечения впервые выявленных астроцитом низкой степени злокачественности [20]

Факторами прогноза продолженного роста глиом WHO Grade 2 по данным AOP, ANP, RUSSCO, EANO, ESMO являются: патоморфологический диагноз (ДА); возраст (более 40 лет); умеренная или выраженная очаговая неврологическая симптоматика; размеры опухоли более 6 сантиметров; дислокация срединных структур; недостаточный радикализм при хирургическом лечении. В рекомендациях AOP, ANP и RUSSCO при наличии двух и более критериев пациент относится к группе высокого риска [20, 105, 145, 177, 178, 179].

По данным исследования EORTC (86-72-51) в ходе однофакторного анализа установлено, что гистологическое заключение (астроцитомы) и размер опухоли более 6 см. были статистически значимы для ОВ, тогда как возраст старше 40 лет, распространение опухоли на противоположное полушарие и наличие неврологического дефицита статистической значимости не имели [69].

В отчете NCCN (версия 1.2020) года к факторам высокого риска отнесены: возраст более 40 лет и субтотальная резекция (стереотаксическая биопсия), дополнительными факторами являются размер опухоли, неврологический дефицит и мутация «дикого типа» гена IDH1 [181].

1.5 Хирургическое лечение впервые выявленных диффузных астроцитом

Хирургическая резекция ДАНСЗ является актуальной проблемой современной нейрохирургии в связи со сложностью их тотального удаления ввиду диффузного роста [111].

К вариантам хирургического лечения ДА относятся хирургическое удаление и проведение стереотаксической биопсии (СТБ).

При проведении СТБ ДА процент диагностических ошибок достаточно высок, так, по данным Muraçaki Y. и соавт. [155], при СТБ в 11% случаев была выставлена более высокая степень злокачественности, тогда как в случае АА ситуация была обратной: в 28% была определена более низкая степень злокачественности [77].

С 1998 по 2009 год в Норвегии было проведено исследование относительно выживаемости пациентов в группах хирургической резекции и СТБ [111].

Согласно результатам работы, ОВ была лучше в группе хирургической резекции, чем в группе СТБ с последующим наблюдением.

По данным Claus и соавт. (156 пациентов с ДАНСЗ) в случае частичного удаления (ЧУ) опухоли риск смерти был выше в 4,9 раза по сравнению с пациентами, которым было проведено полное удаление (ПУ) опухоли. По данным Duffau и соавт. (222 пациента с ДА, медиана наблюдения 4 года) при остаточном объеме более 10 см³ умерло 20,6% пациентов, при остаточном объеме около 10 см³ умерло 8% пациентов, при полной резекции умерших не было.

Опубликованы исследования Jakola и соавт. и французской исследовательской группы по изучению глиом (The French Glioma Network) (1097 пациентов), по данным которых пациентам, которым было проведено раннее хирургическое лечение относительно пациентов с биопсией и дальнейшим наблюдением имели достоверно лучшие показатели ОВ и ВВП.

Даже при резекции с остаточным объемом опухоли около 10+5 см³ пациенты имели лучшие показатели ОВ [77].

Хирургическая резекция опухоли помогает не только повысить показатели ОВ и ВВП пациентов с ДАНСЗ, но и добиться успехов в лечении структурной эпилепсии, избавиться от фармакорезистентности. Причем в исследовании Chang EF и соавт. 2009 [59] лучшего контроля над приступами удалось добиться в случае наиболее радикального удаления опухоли, а также в группе пациентов с эпилептическим анамнезом менее 1 года и при сложных парциальных и генерализованных приступах [43].

Для обнаружения и резекции коркового эпилептического фокуса при хирургическом лечении ДА часто используется интраоперационная электрокортикография. По данным исследования Pouratian N. (2008) [182], в случае структурной эпилепсии более ранние сроки удаления глиомы позволяют предотвратить развитие множественных эпилептических фокусов, которые развиваются при неудовлетворительном контроле приступов. В случае радикального удаления опухоли с резекцией пограничной зоны, у 95% пациентов удалось значительно сократить количество приступов, тогда как при удалении

лишь опухоли без захвата пограничной зоны контроля удалось добиться в 50% случаев. В случае редких приступов или при их полном контроле на фоне противосудорожной терапии применение интраоперационной электрокортикографии не показало особых преимуществ. Стоит отметить, что в исследовании Pouratian N. повторное появление приступов судорог было связано с продолженным ростом глиомы.

Мета-анализ, в который вошло около 8091 пациентов, показал, что резекция глиом с использованием электростимуляционного картирования значительно улучшило результаты лечения, сократив количество неврологических осложнений и повысив коэффициент резекции [77].

Принимая во внимание инфильтративный тип роста астроцитом, частую локализацию в функционально значимых зонах, радикальность хирургического лечения и послеоперационное качество жизни пациента напрямую связаны с используемыми интраоперационными технологиями: применением нейрофизиологического мониторинга, интраоперационного пробуждения пациентов [38, 60, 182, 200].

Полная резекция глиомы может кардинально изменить естественное течение ДА, уменьшив риск малигнизации в течение длительного периода. Многие рецидивы опухоли возникают в пределах сантиметра от полости предыдущей резекции. Для достижения более обширной резекции необходимо следовать функциональным, а не видимым опухолевым границам.

В исследовании RTOG 9802, Shaw и соавт. [202] степень резекции глиомы, по данным МРТ головного мозга, коррелировала с ВБП; в случае остаточного объема ткани около 1 сантиметра частота продолженного роста составила 26%, в случае остаточного объема 1–2 сантиметра частота составила 68%, а у 89% объем остаточной опухоли составил более 2 сантиметров.

Краниотомия в сознании применяется для максимальной резекции опухоли в пределах функционально значимых зон (речевой или сенсомоторной). К абсолютным противопоказаниям по данным литературы относятся неконтролируемый кашель, грубые двигательные нарушения, грубые речевые

нарушения, смещение срединных структур более 2 см. Относительными противопоказаниями могут быть интраоперационные судороги, большие размеры опухоли, пациенты с ожирением, пациенты с психиатрическим анамнезом и/или тяжелым тревожным расстройством, пациенты с хроническим кашлем (хронические курильщики и др.), повторные операции с обширным рубцеванием твердой мозговой оболочки [76].

Насколько целесообразно применение 5-аминолевулиновой кислоты (5-ALA) при лечении ДА WHO Grade 2?

5-ALA – это не флуоресцентный предшественник аминокислоты, который вызывает накопление флуоресцентных порфиринов (в основном протопорфирина IX) в глиомах высокой степени злокачественности. Экзогенная 5-ALA приводит к накоплению внутриклеточных флуоресцентных протопорфиринов в злокачественной глиоме, пик которых достигается через 6 часов после введения и остается повышенным в течение 12 часов. В нескольких исследованиях изучалась эффективность применения 5-ALA для улучшения степени резекции и увеличения выживаемости пациентов со злокачественной глиомой. «Полная резекция 5-ALA» (полное удаление всего флуоресцентного материала) обеспечивает большую 6-месячную и общую выживаемость при злокачественной глиоме без увеличения послеоперационного неврологического дефицита. Клиническое испытание III фазы у пациентов с подозрением на злокачественную глиому, которым была проведена обычная микрохирургия в белом свете и хирургия под контролем флуоресценции с помощью 5-ALA, показало, что у 65% пациентов удаление было полным при использовании 5-ALA, против 36% пациентов другой группы. Таким образом, у пациентов улучшилась на 50% 6-месячная ВБП (41% против 21,1%). Хотя хирургия под контролем флуоресценции и доказала свою эффективность при глиомах высокой степени злокачественности, она не может быть рутинно использована при ДАНСЗ и имеет низкую чувствительность для обнаружения глиом WHO Grade 2 [76].

По данным Потапова А.А. и др. (2012г.) среди глиом Grade II видимая флуоресценция отмечалась у 9 из 15 пациентов, чувствительность оптической

диагностики с использованием микроскопа с флуоресцентным модулем в хирургии глиальных опухолей по данным авторов составляет 58,8% при глиомах Grade I-II [21].

1.6 Применение адъювантной химиотерапии при лечении впервые выявленных диффузных астроцитом

Роль химиотерапии (ХТ) в терапии ДАНСЗ до настоящего времени не определена, вопрос проведения монокимиотерапии темозоломидом (TMZ) или полихимиотерапии по схеме PCV решается отдельно в каждом конкретном случае [186, 219]. В большинстве исследований, как российских, так и зарубежных, отсутствуют четко сформулированные критерии для назначения ХТ при лечении впервые выявленных ДАНСЗ и только в рекомендациях National Comprehensive Cancer Network (2015) есть данные о необходимости проведения ХТ на третьем этапе лечения ДАНСЗ: PCV (6 курсов), при наличии противопоказаний – применение TMZ в качестве радиомодификатора на фоне проведения ЛТ и затем 12 курсов в качестве монотерапии [20].

Вопрос о проведении адъювантной терапии ДАНСЗ должен решаться в каждом конкретном случае на основании прогностических факторов.

Не найдено ни одного исследования относительно эффективности адъювантной ХТ в лечении ДАНСЗ, относящегося к 1 уровню доказательности. Все рандомизированные исследования по применению ХТ у пациентов с глиомами WHO grade 2 в настоящее время не завершены, относятся к 3 уровню доказательности.

В некоторых работах у пациентов, принимавших TMZ, были лучшие показатели качества жизни, лучше контроль над судорожными приступами, увеличение сроков ВВП. В ходе исследований применялись также и непрерывные схемы приема TMZ [42, 48, 70, 103, 112, 113, 119, 123, 124, 142, 184, 194, 195, 202, 170, 184, 211, 218].

Сроки начала адъювантной ХТ в исследованиях значительно разнятся. В рандомизированном исследовании RTOG 9802, по данным Shaw и соавт. [202], ХТ была начата в течение 12 недель после операции у пациентов, которым также

проводилась и ЛТ. В исследованиях Iwadate и соавт. [110] и Buckner и соавт. [50] адьювантная ХТ началась в течение 3–12 недель. По данным Frenay и соавт. [87], ХТ была начата на 8–16 неделе после СТБ. Средние сроки начала адьювантной ХТ, по данным Lebrun и соавт. [138], составили 8 недель после хирургического лечения (0,5–9 месяцев).

Сравнительные исследования по применению различных схем ХТ при лечении ДАНСЗ не проводились. В большей части работ адьювантная терапия проводилась по схеме PCV, использовались прокарбазин, ломустин и винкристин; в меньшей части исследований использовался TMZ либо применялась комбинация нидрана (нимустин, ACNU), винкристина и прокарбазина. Продолжаются исследования по сравнению эффективности применения TMZ со схемой PCV, их влияния на ОВ и ВБП (Таблица 6) [235].

Таблица 6 – Сравнительный анализ исследований по эффективности различных вариантов адьювантной терапии ДАНСЗ

Автор/ Иссле- дование	n	Метод лечения	n	Медиана БПВ, лет	Медиана ОВ, лет	ВБП, %		ОВ, %	
						5- летняя	10- летняя	5- летняя	10- летняя
Olson и соавт. [164]	106	Резекция	68	3,9	–	–	–	–	–
		Резекция+ХТ	12	5,5	–	–	–	–	–
		Резекция+РТ	20	5,7	–	–	–	–	–
		Резекция+ХТ+ ЛТ	6	8,6	–	–	–	–	–
Iwadate и соавт. [105]	36	Резекция	10	10,1	–	–	–	–	–
		Резекция+ХТ	26	7,75	–	75,1	46,9	100	93,8
Nakamura и соавт. [152]	88	Резекция +ЛТ	52	5,9	8,5	45,0	7,0	78,0	21,0
		Резекция +ЛТ+ХТ	14	–	7,6	–	–	–	–
		Резекция	22	–	5,1	–	–	–	–

Higuchi и соавт. [100]	18	Резекция	6	4,0	7,8	44	21	63	40
		Резекция +ХТ	12	10,4	13,3	61	51	72	60
RTOG 9802 [199]	251	Резекция +ЛТ+ХТ	125	>6,1	>8,5	63	–	72	–
		Резекция +ЛТ	126	4,4	7,5	46	–	63	–

В исследовании Fisher В. J. и соавт. (2014) [84] представлен сравнительный анализ рандомизированных исследований пациентов с ДАНСЗ, в ходе которого были использованы прогностические критерии Gorlia и соавт. (2013) [88]. К критериям высокого риска относились: гистологический тип ДАНСЗ (астроцитомы); сроки от манифестации до начала лечения (30 недель и более); выраженность неврологической симптоматики (умеренная/выраженная); максимальный линейный размер (5 см и более); отсроченная ЛТ.

Проведена оценка Каплана-Майера, в группу среднего риска вошли пациенты с двумя факторами риска, высокого – при наличии трех и более факторов (Таблица 7). В связи с тем, что медиана наблюдения была небольшой – всего 4,1 года, результаты можно считать предварительными, лучшие показатели выживаемости были в группе среднего риска в исследовании RTOG 0424 [92].

Таблица 7 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования пациентов в группах среднего и высокого риска (Gorlia и соавт, 2013 год) в исследованиях RTOG 0424, RTOG 9802, NCCTG 86-72-51 [88]

Gorlia и соавт, 2013 год		Выживаемость	Число пациентов/число событий	RTOG 0424 (95% ДИ)	RTOG 9802 NCCTG 86-72-51 (95% ДИ)
ОВ	<i>Средний риск</i>	Медиана общей выживаемости	35/10	N (5,9–N)	7,2 (5,2–11,1)

		5-летняя общая выживаемость	35/10	72,5 (57,1–87,9)	61,8 (51,5–70,5)
	<i>Высокий риск</i>	Медиана общей выживаемости	82/39	4,8 (3,5–N)	5,5 (2,6–7,2)
		5-летняя общая выживаемость	82/39	47,2 (35,3–59,2)	50,0 (39,1–60,0)
ВБП	<i>Средний риск</i>	Медиана выживаемости без прогрессирования	57/25	5,2 (4,5–N)	3,6 (3,1–4,8)
		3-летняя выживаемости без прогрессирования	57/25	73,6 (62,2–85,1)	61,5 (51,9–69,9)
		3-летняя выживаемости без прогрессирования	57/25	73,6 (62,2–85,1)	61,5 (51,9–69,9)
	<i>Высокий риск</i>	Медиана выживаемости без прогрессирования	60/38	2,0 (0,9–4,0)	1,7 (0,8–4,1)

1.7 Опухолевые маркеры эффективности адьювантной химиотерапии

В исследовании Kaloshi G. и соавт. (2007) [119] была оценена эффективность применения ХТ при лечении пациентов с ДАНСЗ. Установлено, что при подтвержденном гистологическом диагнозе «олигодендроглиома» и «смешанная астроцитомы» лучший ответ был получен на терапию метилирующим агентом – TMZ. В ходе неконтролируемых исследований лучший результат при использовании TMZ и протокола PCV был получен при опухолях с утратой гетерозиготности 1p/19q [221, 222].

В исследовании Stege E.M. и соавт. (2005) [211] изучена эффективность лечения TMZ 149 пациентов с ДАНСЗ. Выявлено, что среднее время ВВП составило 28 месяцев. В случае наличия коделеции 1p/19q время ВВП было больше. Достоверные различия в группах пациентов, принимавших TMZ и лечившихся по схеме PCV, не выявлены [71].

В 2013 году на заседании ASCO представлен отчет EORTC, в котором было отмечено, что у пациентов с потерей 1p показатель ВВП не различался в группе пациентов, получавших TMZ, и в группе пациентов, которым была проведена ЛТ. Тогда как в случае отсутствия потери 1p ВВП была лучше в группе пациентов, которым была проведена ЛТ. Средняя общая продолжительность жизни в исследовании не изучена [94].

В исследовании Dubbink H.J. и соавт. (2009) [74] была выявлена прямая связь между мутацией IDH1 и благоприятным прогнозом ОВ пациентов с ДАНСЗ, независимо от статуса 1p19q. Прямой связи между наличием мутации IDH1 и ответом на ХТ TMZ выявлено не было.

В исследовании Ricard и соавт. [190] изучалось влияние TMZ на изменение линейного размера ДА. По итогам работы сделаны выводы о низкой эффективности TMZ при лечении ДА с мутацией p53 и коделецией 1p/19q.

В проспективное исследование Iwadate и соавт. [110] вошло 36 взрослых пациентов с ДАНСЗ. Коделеция 1p/19q в опухоли выявлена у 23 пациентов. В первой группе частичная резекция выполнена 21 пациенту, в послеоперационном периоде в этой группе больных проведена ХТ. Во второй группе выполнено

полное удаление опухоли 15 пациентам, в дальнейшем пациенты этой группы находились под наблюдением, а адъювантная ХТ была проведена только в случае прогрессии опухоли (5 пациентов). Средняя ВБП у пациентов с коделецией 1p/19q составила 121 месяц, в случае отсутствия коделеции средняя ВБП составила 101 месяц. Таким образом, авторы сделали вывод о хороших результатах проведенного лечения вне зависимости от наличия коделеции 1p/19q.

В ретроспективное исследование Okita и соавт. [167] вошло 72 пациента, которым было проведено удаление опухоли или СТБ и определение мутации IDH1 и IDH2; в дальнейшем была проведена оценка эффективности адъювантной ХТ в лечении пациентов с ДАНСЗ в зависимости от статуса мутации IDH. ЛТ была проведена 58 пациентам, из которых 48 была назначена ХТ. В ходе исследования установлено, что пациенты с выявленной мутацией IDH 1/2 имели лучшие показатели ВБП (9,3 года) после проведения комплексного лечения (ЛТ и ХТ), в отличие от пациентов, которым была проведена лишь ЛТ, – 3,1 год ($p=0,01$). В случае выявленной мутации IDH 1/2 «дикого типа» ВБП была примерно одинаковой, независимо от проводимой адъювантной терапии.

Исследование Okita и соавт. [167] относится к 3 уровню доказательности относительно мутации IDH 1/2 как фактору прогноза выживаемости пациентов с впервые выявленными ДАНСЗ; практическое применение данных о коделеции 1p/19q остается сомнительным [235]. В случае комбинации адъювантной ЛТ и ХТ у пациентов с ДАНСЗ с выявленной мутацией IDH отмечались лучшие показатели как ОВ, так и ВБП относительно пациентов, которым была проведена только адъювантная ЛТ. У пациентов с выявленной мутацией IDH «дикого типа» комбинация ХТ и ЛТ никак не улучшала показатели ОВ и ВБП.

В исследовании Ricard и соавт. [189] входило 146 взрослых пациентов с верифицированными глиомами (WHO grade II), которым проводилась химиотерапия TMZ (200 мг/м² перорально в 1–5 дней 28-дневного цикла в среднем в течение 17 циклов (от 2 до 30 циклов)). Проводилась МР-оценка максимального линейного размера опухоли в динамике (использовались T2-взвешенные изображения и FLAIR), изменения в размерах рассчитывались в ходе

не менее четырех исследований. Полный ответ на ХТ фиксировался при исчезновении всей опухоли по данным МРТ (T2-, FLAIR) через 8 недель, частичный – уменьшение размеров более чем на 50% от площади поперечного сечения опухоли, незначительный ответ – уменьшение на 25–50%, прогрессирование характеризовалось увеличением размеров на 25% и более. Было выделено три группы: в первой группе (39 пациентов) размеры опухоли оценивались до, во время и после ХТ; во второй группе (107 пациентов) размеры опухоли оценивались во время и после ХТ. Медиана наблюдения до начала лечения TMZ в первой группе составила 3,6 лет (1–9,2 года). До начала ХТ средний диаметр опухоли линейно увеличивался, увеличение было медленнее в опухолях с коделецией 1p/19q (средняя скорость 3,4 мм/год против 5,9 мм/год) и в опухолях без экспрессии p53 (4,2 против 6,3 мм/год; $p=0,05$). После начала ХТ TMZ у 38 пациентов в первой группе и у 98 пациентов из второй отмечалось уменьшение среднего диаметра опухоли, причем уменьшение размеров было также линейным, но в два раза меньше скорости роста до начала ХТ (9,2 против 4,7 мм/год). Частичный ответ по данным нейровизуализации был выявлен у 20 пациентов, незначительный – у 45, опухоль оставалась стабильной у 35 пациентов, прогрессирование глиомы отмечалось у 7 пациентов. У 77 пациентов было выявлено быстрое уменьшение размеров глиомы, задержка в среднем на 116 дней (48–206) отмечалась у 21 пациента. У 36 из 98 пациентов была выявлена прогрессия глиомы (медиана 367 дней, 95% ДИ 290–403, 98–756 дней), риск прогрессии был выше в случае отсутствия коделеции 1p/19q (60,6 против 16,6%; $p=0,0004$). Уменьшение выраженности симптоматики выявлено у 68 пациентов (63,5%), у 34 (31,8%) состояние оставалось стабильным, у 5 отмечалось ухудшение. У 25 пациентов в связи с чрезмерной токсичностью ХТ была прекращена, в течение года у всех был выявлен продолженный рост. Авторы пришли к выводу, что в случае отсутствия лечения ДАНСЗ растут непрерывно, скорость роста зависит от наличия различных вариантов генетических альтераций. Применение TMZ кратковременно изменяет характер роста, однако он достаточно быстро возобновляется в случае прекращения ХТ.

1.8 Лучевая терапия при лечении взрослых пациентов с впервые выявленными ДАНСЗ

В литературе представлено множество исследований эффективности ЛТ при ДАНСЗ с разными уровнями доказательности.

Что касается сроков начала ЛТ, по данным Karim A.V.M.F. и соавт. [121], оптимальным является ее начало в первые шесть недель после хирургического лечения.

По данным рандомизированного исследования EORTC 22845, проведение в ранние сроки ЛТ улучшало показатель ВВП (5,3 года в группе пациентов, которым была проведена лучевая терапия, против 3,4 года в группе наблюдения), статистических различий ОВ в группах выявлено не было. А использование в ходе ЛТ более высоких доз (>45–50 Гр) не влияло на прогноз, лишь повышался риск отдаленной токсичности [61, 108, 121, 199, 220].

В исследовании Houillier С. и соавт. (2010) [108] проведен анализ ОВ и ВВП пациентов, которым была проведена лучевая терапия с учетом статуса IDH. Пациенты с ДАНСЗ без мутации IDH, которым была проведена ЛТ, имели худшие показатели ОВ и ВВП по сравнению с группой, в которой ЛТ не была проведена. Пациенты с ДАНСЗ с выявленной мутацией IDH, которым была проведена ЛТ, имели лучший показатель ВВП, тогда как ОВ между группами существенно не различалась. В одном из исследований наличие мутации IDH независимо от коделеции 1p19q считается положительным прогностическим фактором выживаемости и благоприятным фактором относительно ответа на терапию TMZ [34, 74, 116, 128].

В рандомизированном исследовании RTOG9802 пациенты с ДА низкой степени злокачественности с высоким риском продолженного роста и прогрессии (старше 40 лет или частичное удаление) были разделены на две группы: 1) с ЛТ (54 Гр); 2) с комбинацией ЛТ (54 Гр) и адъювантной ХТ по схеме PCV (6 курсов). Стратификация пациентов осуществлялась на основании возраста, гистологического заключения, качества жизни (по шкале Карновского), по особенностям накопления контрастного вещества при выполнении МРТ или СКТ.

Медиана наблюдения составила 4 года; статистических различий по показателям ОВ и ВБП между группами выявлено не было [35].

В исследовании EORTC 22033–26033 пациенты с ДАНСЗ с высоким риском продолженного роста были разделены на две группы: 1) с ранней ЛТ; 2) с адъювантной ХТ (12 курсов низкими дозами TMZ).

Проведен анализ исследований Shaw и соавт. [204] и Karim и соавт. [121] по применению высоких и низких доз ЛТ при лечении пациентов с ДА WHO grade 2 супратенториальной локализации (Таблица 8).

Таблица 8 – Сравнительный анализ исследований по оценке эффективности доз ЛТ

Автор	n	ЛТ, Гр	Лучевой некроз, %	2-летняя ОВ, %	5-летняя ОВ, %	2-летняя БПВ, %	5-летняя БПВ, %
Shaw и соавт. [198]	203	64,8	5	85	64	–	–
		50,4	2,5	94	72	–	–
Karim и соавт. [116]	379	59,4	<1	–	59	–	50
		45	<1	–	58	–	47

Ретроспективные исследования по стереотаксической радиохирургии ДАНСЗ относятся к 3 уровню доказательности, количество научных работ ограничено [28, 95, 96, 101, 125, 127, 146, 227].

В общей сложности проанализировано 8 исследований, в которые вошли 173 пациента с ДАНСЗ, которым была проведена стереотаксическая радиохирургия. В большинстве исследований проведена оценка выживаемости, эффективности проведенной терапии и токсичность.

По данным Park и соавт. [173] 5-летняя ВБП составила 54% (средний объем опухоли составил 3,7 см³; средняя краевая доза 14 Гр; среднее время наблюдения 5,4 года; осложнения у 4% пациентов). По данным Henderson и соавт. [100] 4-летняя ОВ составила 77%, токсичность – 17%. В исследовании Wang и соавт.

[227] 10-летняя ОВ была у 65%, в 16% наблюдался полный ответ на стереотаксическую радиотерапию (средний объем опухоли составил 2,4 см³; средняя краевая доза 16,5 Гр; среднее время наблюдения 4,1 года; осложнения у 40% пациентов). По данным Roberge и соавт. [193], ОВ на сроках 5, 10 и 15 лет составила 76%, 71% и 63% соответственно, токсичность – 14%. По данным исследования Combs и соавт. [67], 5- и 10-летняя ОВ составила 89% и 74% соответственно. В исследовании Hadjipanayis и соавт. [96] полный ответ достигнут в 8%, ОВ на сроке 52 месяца составила 100% (средний объем опухоли составил 4,6 см³; средняя краевая доза 16 Гр; среднее время наблюдения 4,3 года). По данным Barcia и соавт. [28], полный контроль роста опухоли достигнут в 50% случаев, а в исследовании Kida и соавт. [126], на 27,6 месяце ответ на радиохимию был у 88% пациентов (средний диаметр опухоли составил 2,37 см; средняя краевая доза 15,7 Гр; среднее время наблюдения 2,2 года; осложнения у 41% пациентов).

Таким образом, учитывая высокий процент ответа на стереотаксическую радиохимию, приемлемую токсичность, ее можно отнести к рекомендациям 3 уровня при лечении пациентов с глиомами WHO Grade II [173].

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных диффузным астроцитомам низкой степени злокачественности, большинство из них относятся к 3 уровню доказательности, прогностические модели выстраиваются относительно нескольких стандартных факторов риска продолженного роста и малигнизации, а подходы к лечению диффузных астроцитом отличаются в различных нейрохирургических центрах.

Радикальность хирургического лечения, оптимальная доза и сроки проведения лучевой терапии, выбор химиотерапевтических препаратов и оптимальных режимов их дозирования – позиции, которые остаются открытыми и дискуссионными по настоящее время.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Материалом для настоящего исследования послужили данные историй болезней 153 пациентов с доброкачественными глиомами (диффузными астроцитомами) больших полушарий головного мозга с низким индексом митотической активности ($Ki67 \leq 5$), по данным иммуногистохимического исследования, прошедших стационарное лечение в НМИЦ «Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и НМИЦ «Онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2005 г. по 2015 г. Все пациенты были оперированы в период с 2005 г. по 2015 г., при отборе использовалась гистологическая классификация опухолей ЦНС 1999 года.

Проведен ретроспективный анализ историй болезней с гистологическим диагнозом фибриллярная, протоплазматическая и фибриллярно-протоплазматическая (смешанная) астроцитома WHO Grade 2 и индексом пролиферативной активности $Ki67 \leq 5$, с локализацией в пределах полушарий большого мозга, исключая среднюю линию. Из исследования также были исключены гистологические формы: олигодендроглиомы, олигоастроцитомы, гемистоцитарные астроцитомы.

На момент проведения статистического анализа (2020г.) 112 (73,2%) пациентов продолжали наблюдаться, 20 (13,1%) больных умерли на разных сроках клинического наблюдения в связи с продолженным ростом и малигнизацией опухоли. Среднее время наблюдения составило $4,86 \pm 2,71$ года с медианой 4,48 года. Из-под наблюдения выбыл 21 (13,7%) пациент, и данные об их ОВ отсутствуют.

Средний возраст пациентов на момент возникновения первых клинических проявлений составил $36,9 \pm 11,7$ года (медиана 34,8 года). Среди всех пациентов незначительно преобладали женщины 80 против 73 мужчин (52,3% и 47,7% соответственно). Среднее время от появления первых клинических признаков до установки диагноза составило 68,2 недели (медиана 18,7 недели), а среднее время от первых симптомов до непосредственно оперативного вмешательства составило

88,2 недели (медиана 32,7 недели). Оценка времени от манифестации опухоли до хирургического лечения выполнена у 145 пациентов, в 8 случаях информация о появлении первых клинических проявлений отсутствовала.

Наиболее часто опухоль располагалась в левом полушарии: у 80 пациентов – 52,3% против 73–47,7%, причем у 53 пациентов (34,6%) опухоль чаще всего находилась в лобной доле, у 44 (28,8%) – в височной доле, на другие локализации приходится всего 36,6%. Все пациенты, которые были включены в исследование, были праворукими, таким образом, левое полушарие являлось доминантным. У 66 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, опухоль располагалась в функционально значимых зонах. Что касается клинических проявлений, чаще всего у пациентов встречалась структурная эпилепсия, которая была диагностирована у 119 пациентов – 77,8%, из которых у 99 (83,2%) отмечались генерализованные приступы, а у 20 (16,8%) – фокальные приступы без нарушения сознания. Головную боль отметили 38 пациентов – 24,8%, у 20 из которых также были и фокальные приступы без потери сознания, генерализованных приступов ни у кого из пациентов в этой группе не было. Очаговый неврологический дефицит выявлен у 5 пациентов (3,3%), у всех отмечалась пирамидная недостаточность легкой степени выраженности и у двоих пациентов – смешанная афазия.

Размеры опухоли оценивались относительно максимального линейного размера. У 46 пациентов (30,1%) максимальный линейный размер был 6 см и более, размеры менее 6 см выявлены у 107 пациентов (69,9%).

Общее функциональное состояние пациентов оценивалось при помощи шкалы Карновского. В исследование вошли пациенты с минимальным индексом 70%. У 124 (81%) пациентов показатель был более 80 баллов, тогда как у 29 пациентов (19%) индекс был 80 и менее баллов (Таблицы 9–10).

Таблица 9 – Общая характеристика материала, количественные показатели

Показатель	Среднее значение \pm СКО	Медиана	Квартильный размах	Мин. значение	Макс. значение
Возраст на момент манифестации, лет	36,9 \pm 11,7	34,8	[28,1; 42,9]	17,6	66,9
Срок проведения операции от клинической манифестации опухоли, нед.	88,2 \pm 130	32,7	[14,1; 120]	0,1	808
Срок от манифестации до диагноза, нед.	68,2 \pm 128	18,7	[2,71; 63,4]	0,2	796
Среднее время наблюдения, лет	4,86 \pm 2,71	4,48	[2,66; 6,82]	0,043	14,4

Таблица 10 – Общая характеристика материала, качественные показатели

	n	Частота	Всего наблюдений
Пол			
Женский	80	52,3%	153
Мужской	73	47,7%	
Возраст			
≤ 40	100	65,4%	153
> 40	53	34,6%	
Локализация опухоли по данным МРТ			
Левое полушарие	80	52,3%	153
Правое полушарие	73	47,7%	

Локализация опухоли в пределах полушария			
Лобная доля	53	34,6%	153
Затылочная доля	2	1,3%	
Височная доля	44	28,8%	
Островковая доля	5	3,3%	
Теменная доля	10	6,5%	
Височная доля + островковая доля	3	2%	
Лобная доля + островковая доля	2	1,3%	
Лобная доля + теменная доля	8	5,2%	
Лобная доля + височная доля	16	10,5%	
Лобная доля + височная доля + островковая доля	3	2%	
Височная доля + теменная доля	4	2,6%	
Теменная доля + затылочная доля	2	1,3%	
Височная доля + затылочная доля	1	0,7%	
Структурная эпилепсия	119	77,8%	
- генерализованные приступы	99	83,2%	
- фокальные приступы без нарушения сознания	20	16,8%	
Головная боль	38	24,8%	
Сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения			
Менее 30 недель	72	49,7%	145
30 недель и более	73	50,3%	
Распространенность опухоли			
Максимальный линейный размер 6 см и более	46	30,1%	153

Максимальный линейный размер менее 6 см	107	69,9%	
Общее функциональное состояние до хирургического лечения (шкала Карновского)			
Более 80 баллов	124	81%	153
80 баллов и менее	29	19%	

2.2 Результаты лечения

В процессе лечения ДА (WHO Grade 2) всем пациентам на первом этапе было проведено хирургическое лечение: частичное удаление выполнено 56 пациентам (36,6%), полное удаление достигнуто у 73 пациентов (47,7%); диагностическая стереотаксическая биопсия была проведена 24 пациентам (15,7%).

Радикальность оперативного вмешательства оценивалась на основании проведенной в первые сутки после операции СКТ головного мозга.

Появление неврологического дефицита (которое учитывалось как послеоперационное осложнение) было выявлено у 31 пациента (20,9%). Стоит отметить, что до операции у всех пациентов в этой группе неврологического дефицита не было. Пирамидная недостаточность легкой степени выраженности после операции была выявлена у 8 пациентов, умеренной – у 2 пациента, гемиплегия была у 1 пациента. У 6 пациентов после операции были выявлены нарушения глубокой чувствительности, сопровождающиеся афферентным гемипарезом. У 6 больных после операции были отмечены речевые нарушения: у 3 – моторная афазия, у 2 – сенсорная афазия, у 1 – амнестическая афазия. Поражение зрительных путей по данным нейроофтальмологического исследования выявлено у 8 пациентов.

В ходе хирургического лечения при локализации опухоли в функционально значимых зонах в единичных случаях применялась методика интраоперационного пробуждения. Неврологические осложнения после операции у пациентов

отсутствовали (Рисунки 9–13). В связи с малым количеством больных в статистический анализ показатель «интраоперационное пробуждение» включен не был.



Рисунок 9 – Диффузная астроцитома области центральных извилин слева. МРТ головного мозга (Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением) до операции. Пациент К., 65 лет, оперирован с интраоперационным пробуждением в условиях нейрохирургического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Рисунок 10 – Функциональная МРТ

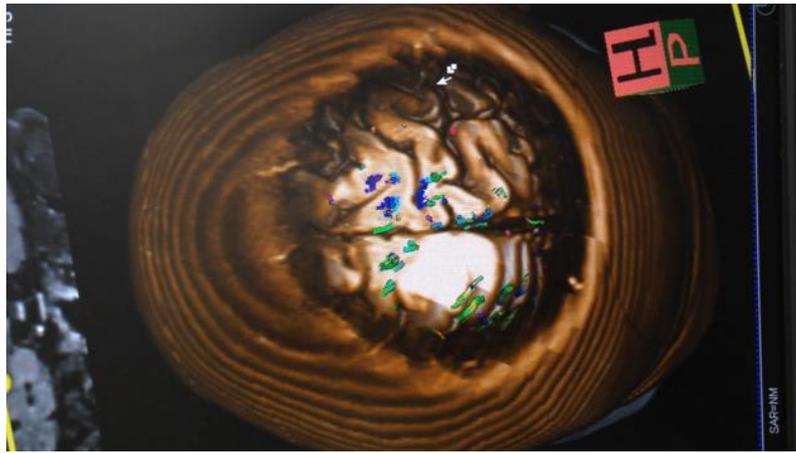


Рисунок 11 – МР-трактография

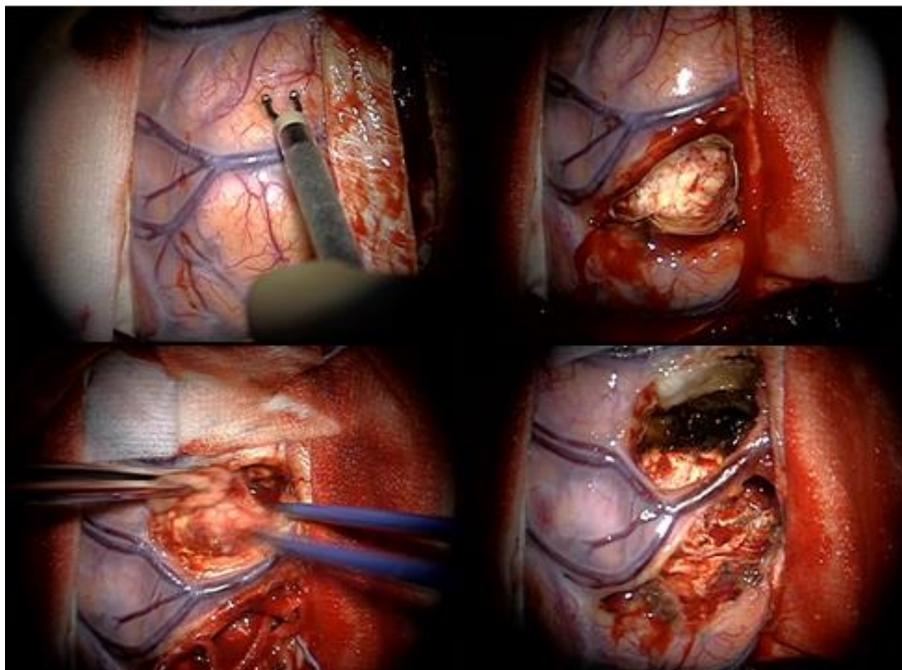


Рисунок 12 – Интраоперационные фотографии

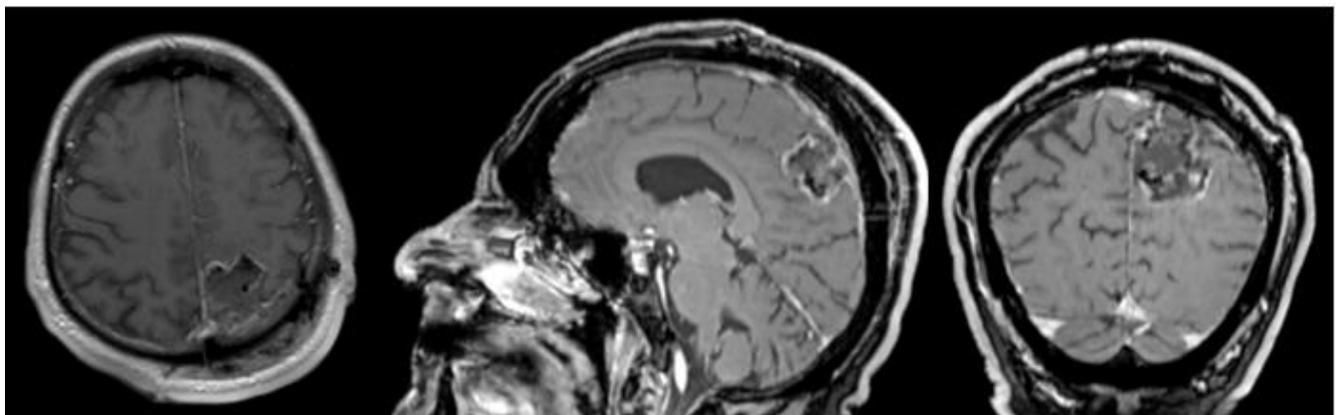


Рисунок 13 – МРТ головного мозга (T1-взвешенное изображение с контрастным усилением) после оперативного вмешательства

Вторым этапом после хирургического лечения 91 пациенту (59,5%) была проведена дистанционная ЛТ (РОД – 1,8 Гр до СОД – 54 Гр), 62 пациентам (40,5%) в связи с благоприятным прогнозом (полное удаление опухоли, возраст менее 40 лет, размер опухоли менее 6 см) ЛТ после операции не проводилась, в этой группе осуществлялось динамическое наблюдение (магнитно-резонансная томография головного мозга (T1-, T2-, FLAIR, T1- с контрастом каждые 3 месяца), при выявлении опухолевой прогрессии 38 пациентам была проведена ЛТ в отдаленном периоде после операции.

Статус гена IDH1 (R132H) был определен методом полимеразной цепной реакции у 31 пациента.

Медиана ОВ составила 53,1 мес. ОВ на сроках 12, 60 и 84 месяцев составила 97,7%, 85,7% и 76,8% соответственно. ВБП оценена у 127 пациентов: 20 (13,1%) из которых продолжают наблюдаться, признаков прогрессии нет, у 107 (69,9%) пациентов отмечается продолженный рост на различных сроках, данные о 26 (17%) пациентах отсутствуют. Медиана ВБП составила 30,4 месяца. ВБП на сроках 12, 36, 60 и 84 месяцев составила 77,1%, 39%, 10,5% и 3,8% соответственно (Рисунки 14–15, Таблицы 11–12).

Таблица 11 – Общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования

Показатель	Среднее значение ± СКО	Медиана	Квартильный размах	Мин. значение	Макс. значение
Выживаемость без прогрессирования, мес.	32,6 ± 24,3	30,4	[13,5; 45,3]	0,27	124
Общая выживаемость, мес.	55,6 ± 31	53,1	[32; 74,4]	2,1	175

Таблица 12 – Описательная статистика качественных показателей

	n	Частота	Всего наблюдений
Стереотаксическая биопсия	24	15,7%	153
Частичное удаление	56	36,6%	
Полное удаление	73	47,7%	
Послеоперационные осложнения			
Отсутствуют	117	79,1%	148
Очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности	31	20,9%	
Лучевая терапия после операции			
Проводилась	91	59,5%	153
Не проводилась	62	40,5%	
Статус гена IDH 1			
Мутация R132H	17	54,8%	31
«Дикий тип» мутации	14	45,2%	

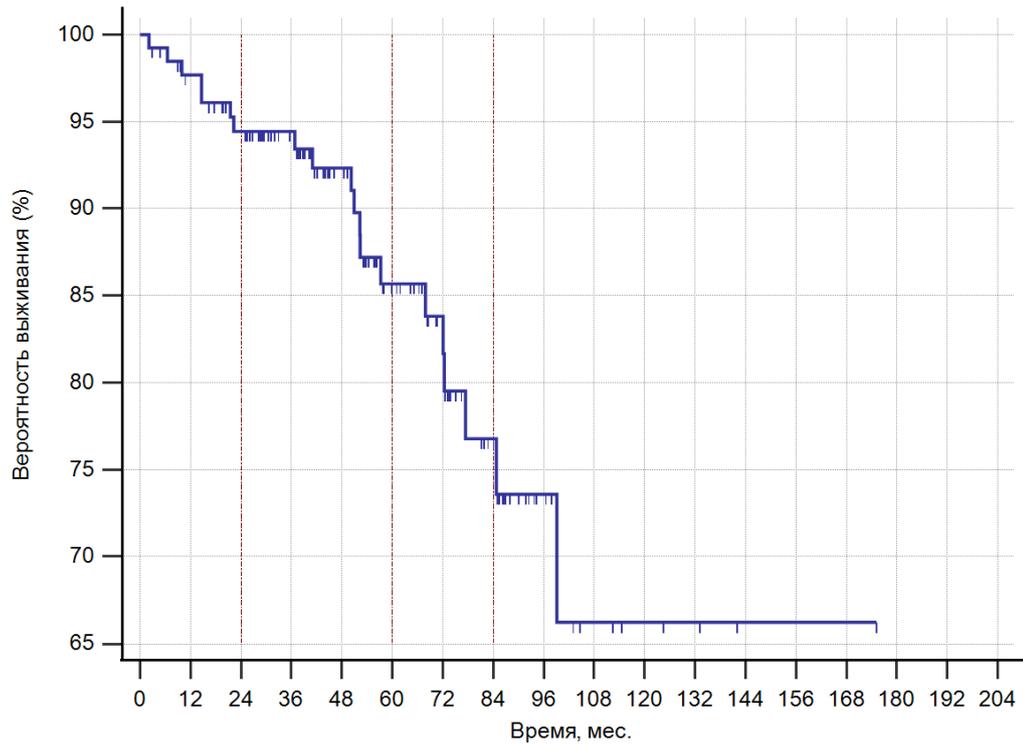


Рисунок 14 - График (Каплана — Мейера) общей выживаемости

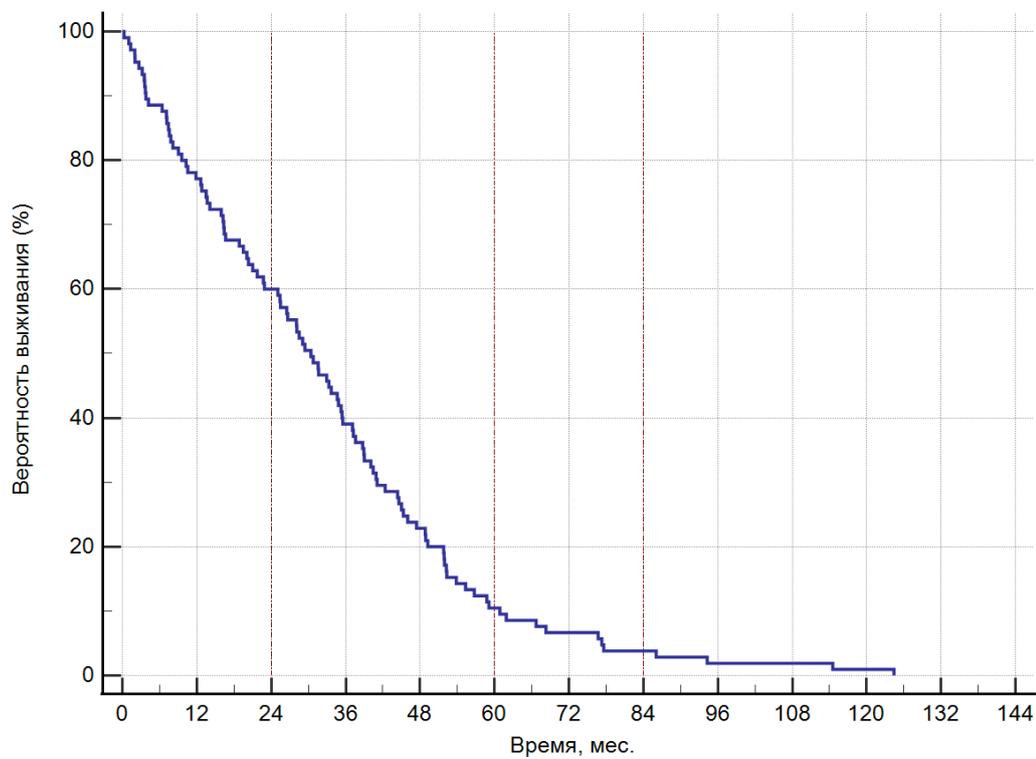


Рисунок 15 - График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования

Клинический пример (приложение А) пациента с ДА с низким индексом митотической активности с выявленным «диким типом» мутации IDH1 при отсутствии других факторов риска отражает степень ответственности, которая лежит на враче-онкологе при выборе оптимальной тактики адъювантной терапии, либо принятия решения о наблюдении.

2.3 Методы статистической обработки данных

Общая выживаемость определялась как время от проведения хирургического лечения до даты последнего наблюдения или смерти, в свою очередь выживаемость без прогрессирования – от проведения хирургического лечения до даты продолженного роста, верифицированного по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением.

Однофакторный анализ ОВ и ВБП проведен при помощи метода Каплана-Мейера, различия между группами рассчитывались с помощью логрангового критерия (log rank). Применен метод логистической регрессии для оценки факторов, связанных с риском развития послеоперационных осложнений. Многофакторный анализ проведен с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Сох.

В качестве описательных статистик для количественных показателей посчитаны средние \pm средние квадратические отклонения (СКО); медиана и квартильные размахи; минимальные и максимальные значения в выборке. Для качественных показателей посчитаны частоты встречаемости.

Статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения «MedCalc» (версия 19.5.1), учитывая размеры выборки, цензурируемые данные, р-значение меньше 0,05 считалось статистически значимым.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИФфузными АСТРОЦИТОМАМИ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА С НИЗКИМ ИНДЕКСОМ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ

3.1 Анализ показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от различных факторов прогноза

Однофакторному анализу подверглись следующие показатели:

- 1) возраст (старше 40 лет, 40 лет и младше);
- 2) структурная эпилепсия (наличие или отсутствие);
- 3) головная боль (наличие или отсутствие);
- 4) неврологический дефицит до хирургического лечения (отсутствует, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 5) сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения (30 недель и менее, более 30 недель);
- 6) размер опухоли (6 см и более, менее 6 см). Размеры опухоли определялись до хирургического лечения с применением метода магнитно-резонансной томографии в режимах T2, FLAIR;
- 7) общее функциональное состояние до хирургического лечения (шкала Карновского): более 80 баллов, 80 баллов и менее. Ни у одного из пациентов не было тяжелой соматической патологии, влияющей на этот показатель;
- 8) хирургическое удаление (частичное удаление – ЧУ, полное удаление – ПУ); диагностическая стереотаксическая биопсия – СТБ. В ходе исследования контроль степени удаления опухоли проводился с помощью СКТ головного мозга в течение 24 часов после операции;
- 9) послеоперационные неврологические осложнения (отсутствие, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 10) лучевая терапия после хирургического лечения (наличие или отсутствие);
- 11) статус гена IDH1 (мутация R132H; «дикий тип»).

3.1.1 Возраст

По данным множества исследований ДА низкой степени злокачественности, возраст на момент гистологического подтверждения диагноза является одним из важнейших прогностических показателей. В ходе проведения анализа статистически недостоверно пациенты в возрасте менее 40 лет имели лучшие показатели ВВП ($p=0,98$) на сроках 24 и 60 месяцев (61,3% и 10,7% соответственно против 56,7% и 10%); на сроке 84 месяца более низкие – 2,6% против 6,7%. Медиана ВВП (95% ДИ) составила 33,30 месяца (22,90–114,53) против 26,50 месяца (19,50–124,40). Более высокие показатели ОВ также отмечены в группе пациентов в возрасте младше 40 лет на сроках 24, 60 и 84 месяца: 96,5%, 88,2%, 79% против 90%, 78,6%, 70,8% соответственно ($p=0,13$) (Рисунки 16–17, Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от возраста на момент установки диагноза

Возраст	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
≤40	75	61,3%	10,7%	2,6%	32,69 мес. (27,45–37,94)	33,30 мес. (22,90–114,53)	0,98
>40	30	56,7%	10%	6,7%	32,51 мес. (22,73–42,29)	26,50 мес. (19,50–124,40)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
≤40	90	96,5%	88,2%	79%	141,31 мес. (121,23–161,41)	Не достигнута	0,13
>40	42	90%	78,6%	70,8%	101,32 мес. (82,60–120,05)	Не достигнута	

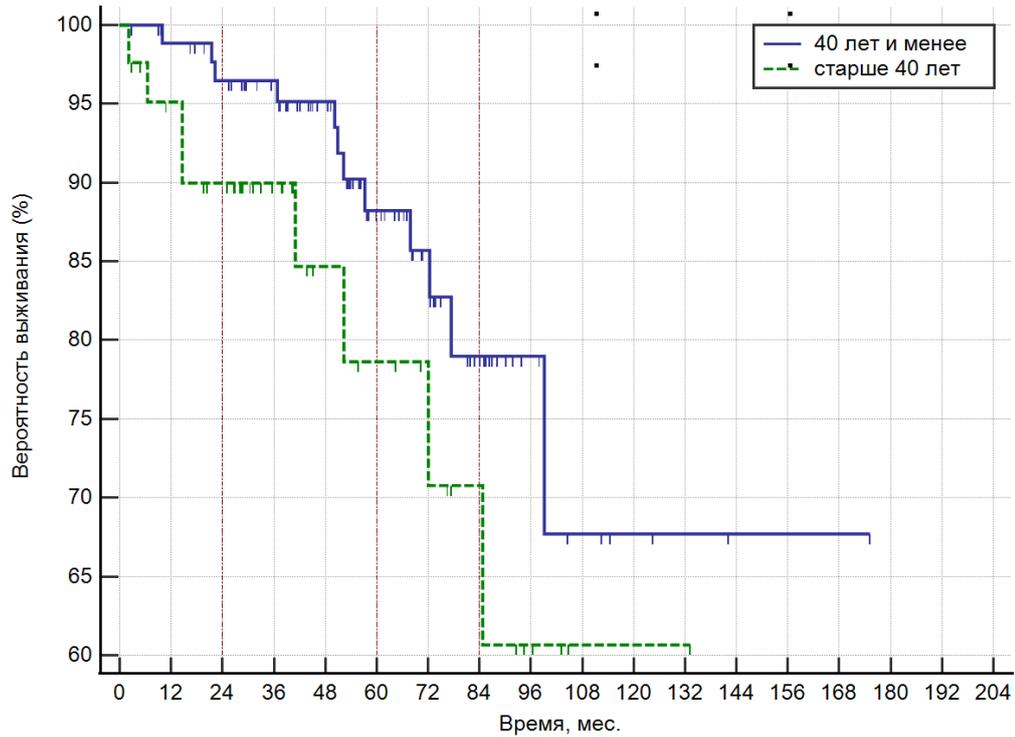


Рисунок 16 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости пациентов в зависимости от возраста пациента

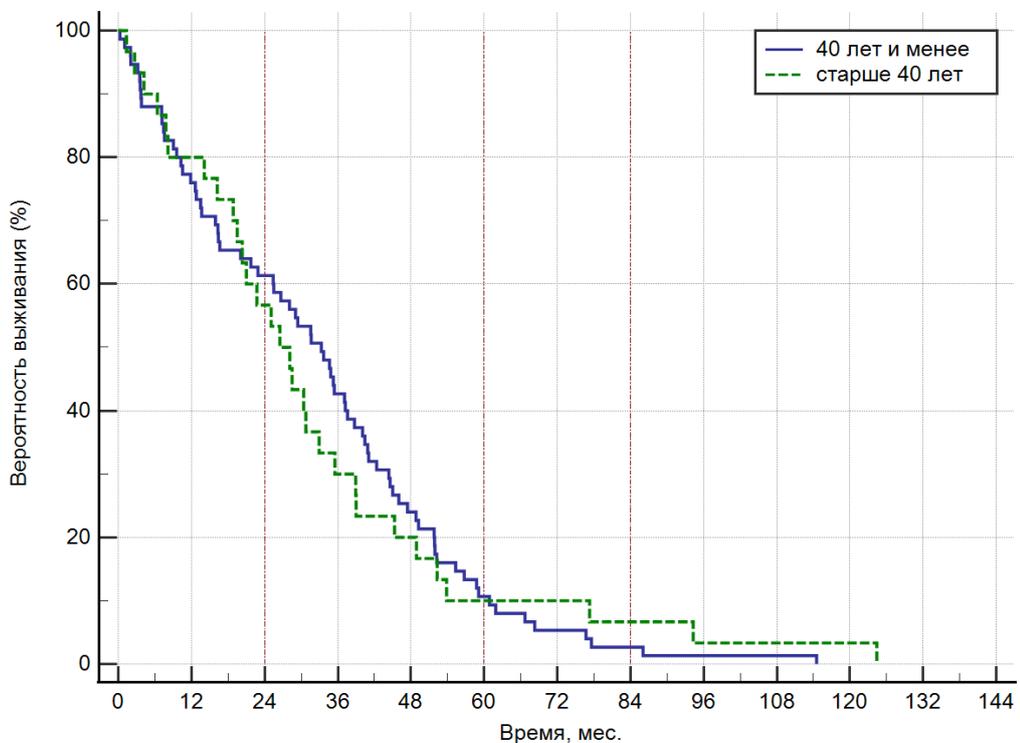


Рисунок 17 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от возраста пациента

3.1.2 Структурная эпилепсия

Самым распространенным клиническим симптомом при ДА является пароксизмальная симптоматика. В ходе анализа статистическая достоверность не получена. Пациенты без структурной эпилепсии имели лучшие показатели ВБП ($p=0,54$) на сроках 24, 60 и 84 месяцев (66,7%, 19,0%, 9,5% соответственно против 58,3%, 8,33% и 2,3%). Медиана ВБП (95% ДИ) составила 30,77 месяца (21,73–94,30) против 30,4 месяца (20,33–124,40). Показатели ОВ также были лучше в группе пациентов без приступов на сроках 24, 60 и 84 месяца: 100%, 82,9%, 69,1% против 93,9%, 86,4%, 75,4% соответственно ($p=0,88$) (Рисунки 18–19, Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от наличия структурной эпилепсии

Приступы судорог	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Отсутствие	21	66,7%	19,0%	9,5%	36,13 мес. (25,72–46,53)	30,78 мес. (21,73–94,30)	0,54
Наличие	84	58,3%	8,33%	2,3%	31,771 мес. (26,56–36,98)	30,4 мес. (20,33–124,40)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Отсутствие	28	100%	82,9%	69,1%	92,10 мес. (81,21–102,98)	Не достигнута	0,88
Наличие	104	93,9%	86,4%	75,4%	137,240 мес. (118,61–155,86)	Не достигнута	

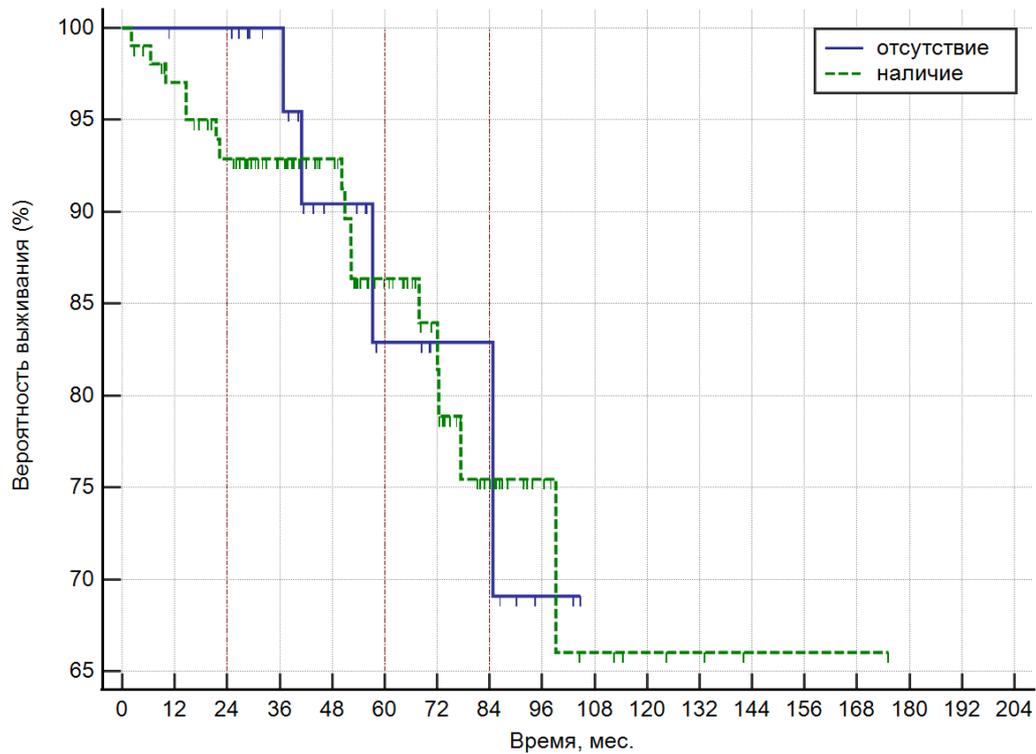


Рисунок 18 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от наличия структурной эпилепсии

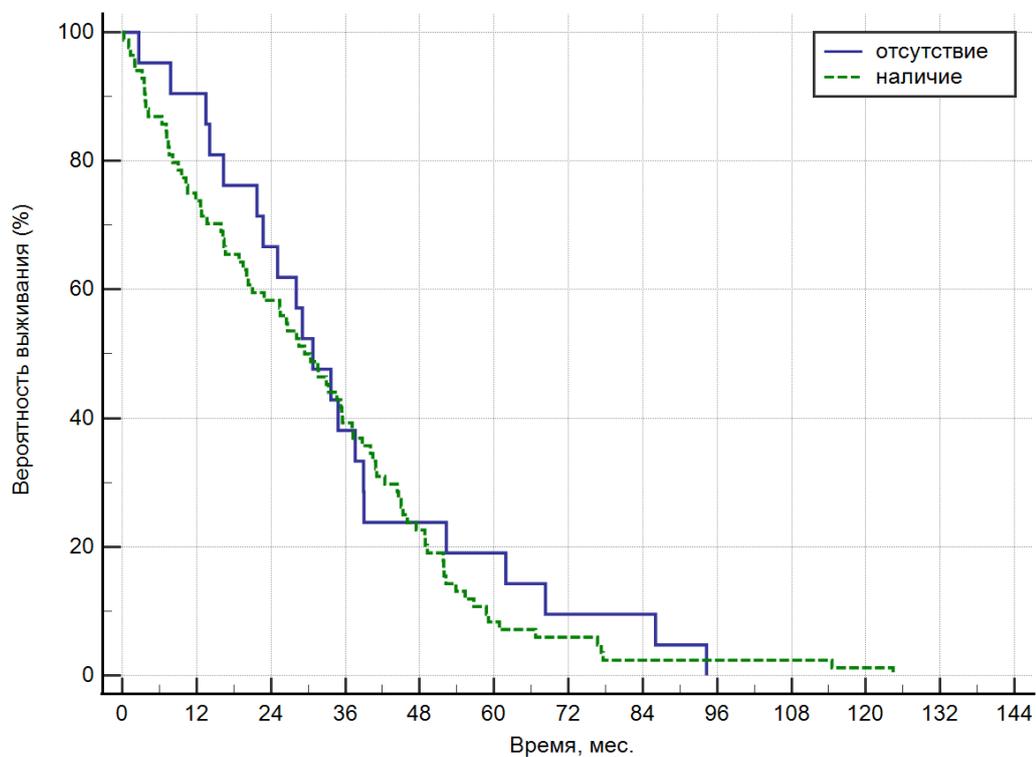


Рисунок 19 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия структурной эпилепсии

3.1.3 Головная боль

Головная боль рассматривалась в рамках проявления общемозгового синдрома в результате повышения внутричерепного давления. В ходе анализа статистическая достоверность не получена. Пациенты, у которых отсутствовала головная боль, имели более низкие показатели ВВП ($p=0,29$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (58,1%, 8,11%, 2,7% соответственно против 59,3%, 14,8% и 3,7%). Медиана ВВП (95% ДИ) составила 28,13 месяца (20,07–124,40) против 37,23 месяца (18,83–86,07). Показатели ОВ были ниже в группе пациентов без головной боли на сроках 24 и 60 месяца: 92,1%, 84,9% против 100% и 85,7% соответственно; на сроке 84 месяца показатель ОВ лучше у пациентов без головной боли 76,3% против 75,0% соответственно ($p=0,8185$) (Рисунки 20–21, Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от наличия головной боли

Головная боль	Показатели выживаемости						
	n	Выживаемость без прогрессирования					p
		2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	
Отсутствие	74	58,1%	8,11%	2,7%	30,44 мес. (24,81–36,08)	28,13 мес. (20,07–124,40)	0,29
Наличие	27	59,3%	14,8%	3,7%	36,55 мес. (28,39–44,71)	37,23 мес. (18,83–86,07)	
Общая выживаемость							
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Отсутствие	94	92,1%	84,9%	76,3%	136,98 мес. (117,87–156,09)	Не достигнута	0,82
Наличие	33	100%	85,7%	75,0%	92,00 мес. (82,56–101,45)	Не достигнута	

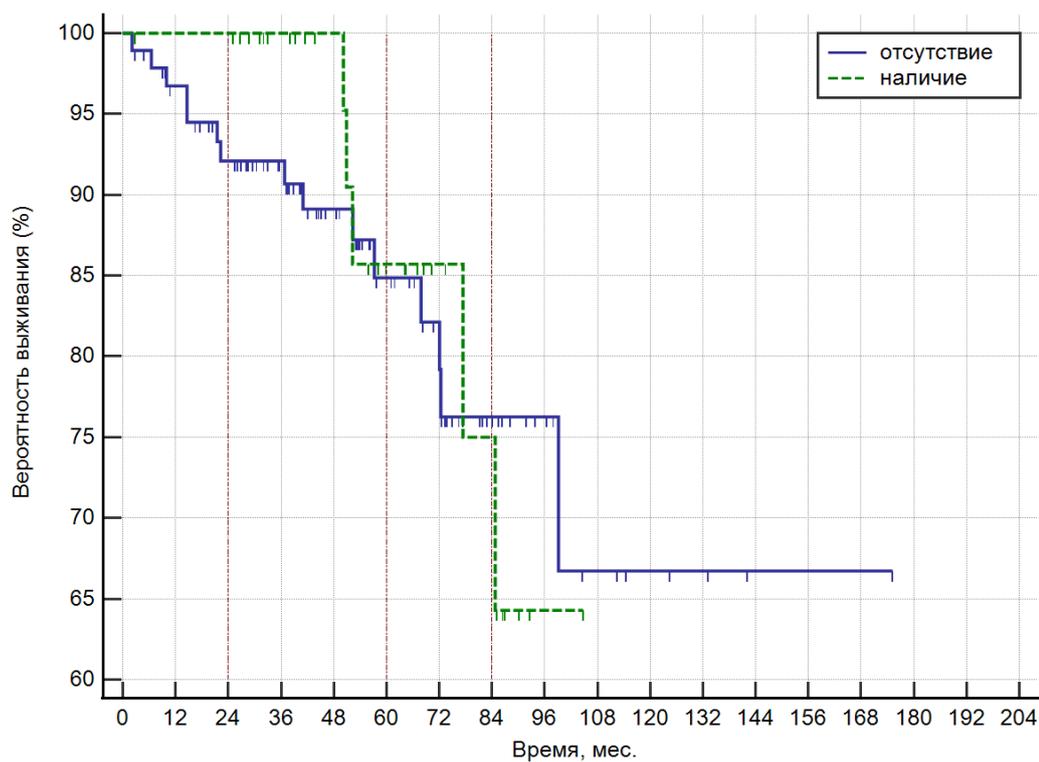


Рисунок 20 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от наличия головной боли

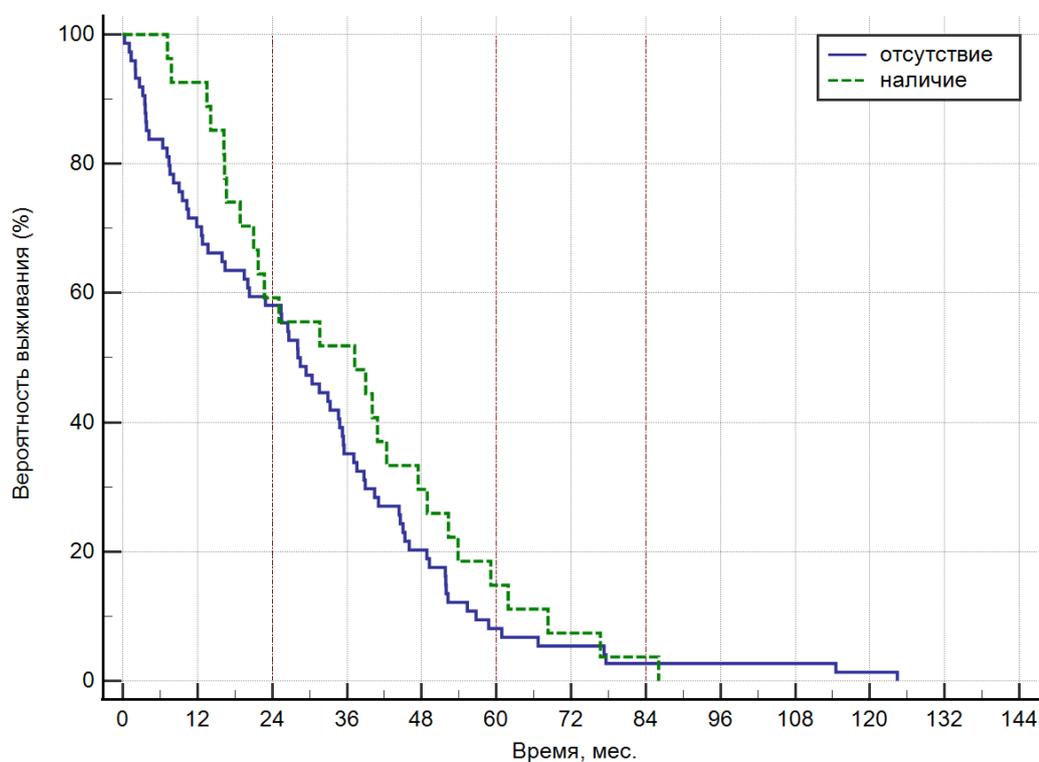


Рисунок 21 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия головной боли

3.1.4 Неврологический дефицит

У всех пациентов до хирургического лечения проводилась оценка неврологического статуса. Пациенты были разделены на две группы: 1) отсутствие неврологической симптоматики; 2) наличие неврологической симптоматики любой степени выраженности. Пациенты без неврологического дефицита статистически недостоверно имели лучшие показатели ВВП ($p=0,37$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (60,8%, 10,8%, 3,9% соответственно против 33,3%, 0% и 0%). Медиана ВВП (95%ДИ) составила 30,4 месяца (25,07–124,40) против 16,33 месяца (16,23–39,0). Показатели ОВ были лучше в группе пациентов без неврологического дефицита на сроках 24, 60 и 84 месяца: 95,1%, 86,1%, 76,9% против 75%, 75%, 0% соответственно ($p=0,0092$) (Рисунки 22–23, Таблицы 16–17).

Таблица 16 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от наличия неврологического дефицита

Неврологический дефицит	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Отсутствие	102	60,8%	10,8%	3,9%	32,90 мес. (28,14–37,67)	30,4 мес. (25,07–124,40)	0,3661
Наличие	3	33,3%	0	0	23,856 мес. (9,01–38,70)	16,33 мес. (16,23–39,00)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Отсутствие	128	95,1%	86,1%	76,9%	140,77 мес. (124,72–156,81)	Не достигнута	0,0092
Наличие	4	75%	75%	0	64,075 мес. (14,49–113,66)	84,73	

Таблица 17 – Критерий хи-квадрат. Общая выживаемость в зависимости от наличия неврологического дефицита

Хи-квадрат	3,867
Количество степеней свободы	1
Уровень значимости	P = 0,049
Коэффициент сопряженности	0,169

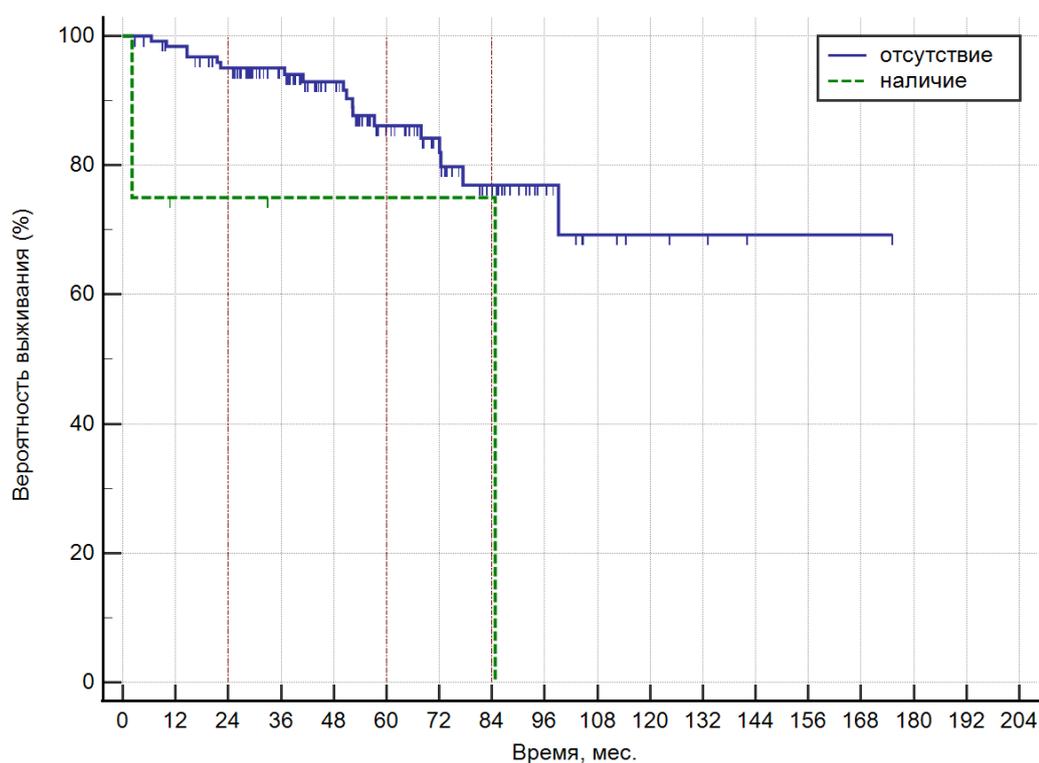


Рисунок 22 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от наличия неврологического дефицита до операции

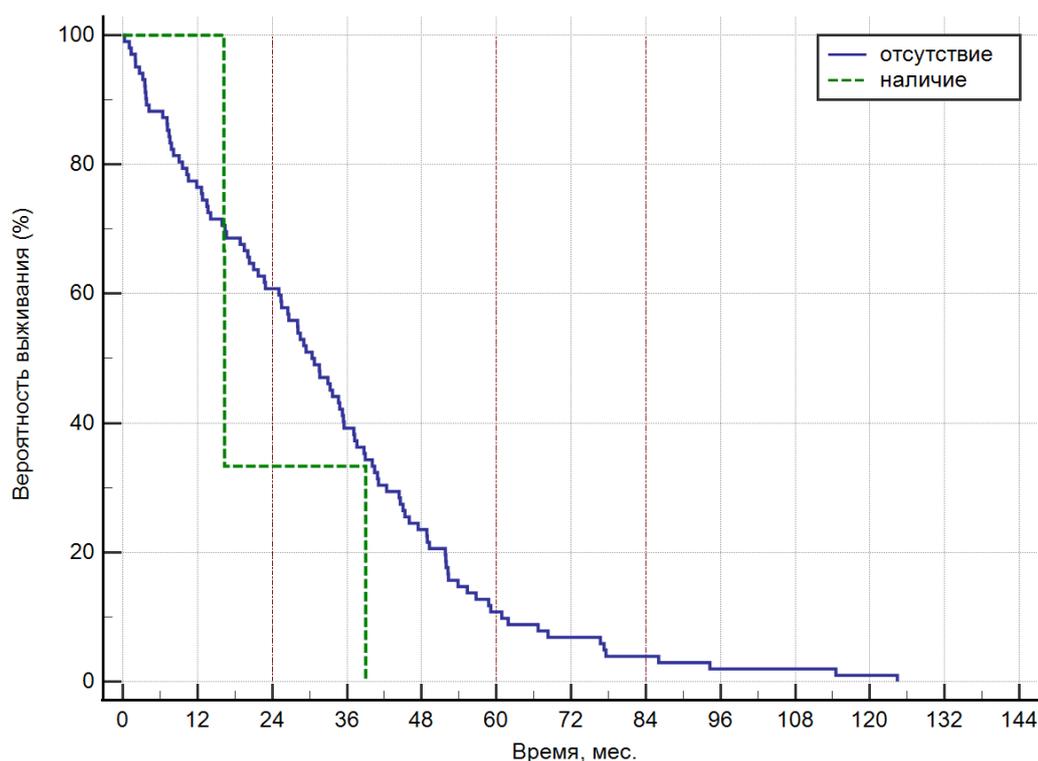


Рисунок 23 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия неврологического дефицита до операции.

3.1.5 Размеры опухоли

Размеры опухоли определялись до хирургического лечения с применением метода магнитно-резонансной томографии в режимах T2, FLAIR. Оценка проводилась относительно показателя максимального линейного размера опухоли 6 см. Пациенты с максимальным линейным размером опухоли до 6 см. имели лучшие показатели ВП (p=0,01) на сроках 24, 60 и 84 месяца (67,1%, 12,7%, 3,8% соответственно против 38,5%, 3,8% и 3,8%). Медиана ВП (95%ДИ) составила 34,63 месяца (28,07–124,40) против 16,40 месяца (7,17–94,30). Показатели ОВ также были лучше у пациентов с максимальным линейным размером опухоли до 6 см на сроках 24, 60 и 84 месяца: 95,8%, 89,5%, 77,3% против 90,1%, 71,7%, 57,4% соответственно (p=0,0499) (Рисунки 24–25, Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от размеров опухоли

Размеры опухоли	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						p
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	
<6 см	79	67,1%	12,7%	3,8%	35,88 мес. (30,45– 41,30)	34,63 мес. (28,07– 124,40)	<u>0,01</u>
≥6 см	26	38,5%	3,8%	3,8%	22,82 мес. (14,78–	16,40 мес. (7,17–94,30)	
Общая выживаемость							
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
<6 см	100	95,8%	89,5%	77,3%	140,02 мес. (120,07– 159,96)	Не достигнута	<u>0,0499</u>
≥6 см	32	90,1%	71,7%	57,4%	92,48 мес. (72,54– 112,42)	Не достигнута	

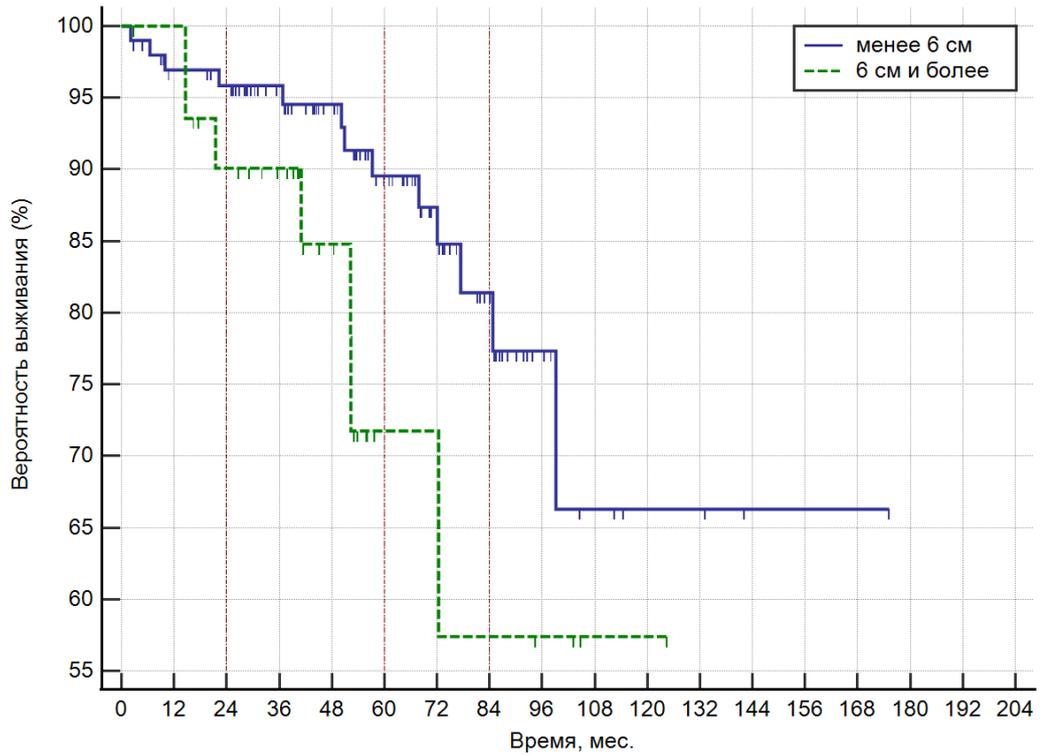


Рисунок 24 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от размеров опухоли

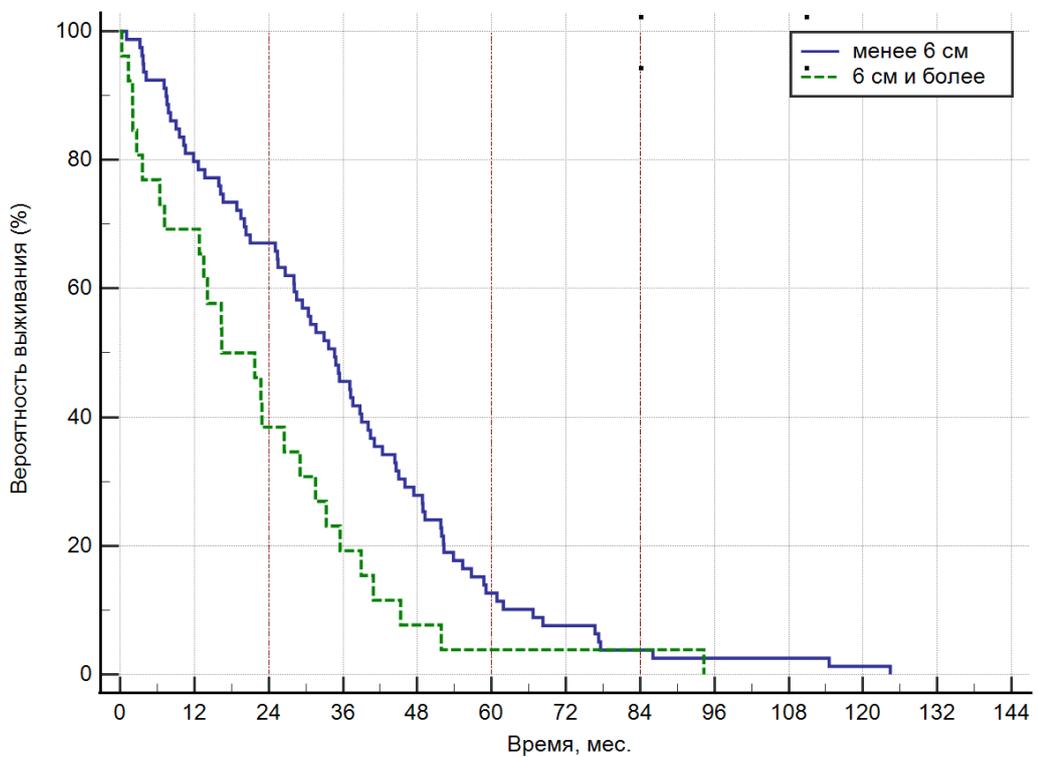


Рисунок 25 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от размеров опухоли

3.1.6 Общее функциональное состояние до хирургического лечения

Общее функциональное состояние до хирургического лечения оценивалось при помощи индекса Карновского. В ходе анализа статистическая достоверность не получена. Пациенты с общим функциональным состоянием по шкале Карновского выше 80 баллов имели более низкие показатели ВВП ($p=0,82$) на сроках 24 месяца (58,6% против 66,7%) и лучшие показатели на сроках 60 и 84 месяца (11,5%, 4,6% соответственно против 5,56% и 0%). Медиана ВВП (95% ДИ) составила 30,4 месяца (21,00–124,40) против 29,07 месяца (20,07–77,60). Показатели ОВ были лучше в группе пациентов с высоким функциональным статусом на сроках 24, 60 и 84 месяца: 96,1%, 80,2%, 64,2% против 86,9%, 80,2%, 64,2% соответственно ($p=0,45$) (Рисунки 26–27, Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от общего функционального состояния пациентов до хирургического лечения

Индекс	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
>80	87	58,6%	11,5%	4,6%	32,59 мес. (27,25–37,93)	30,40 мес. (21,00–124,40)	0,82
≤80	18	66,7%	5,56%	0	32,90 мес. (24,29–41,51)	29,07 мес. (20,07–77,60)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
>80	108	96,1%	86,8%	75,4%	138,46 мес. (119,86–157,06)	Не достигнута	0,45
≤80	24	86,9%	80,2%	64,2%	109,26 мес. (84,43–134,09)	Не достигнута	

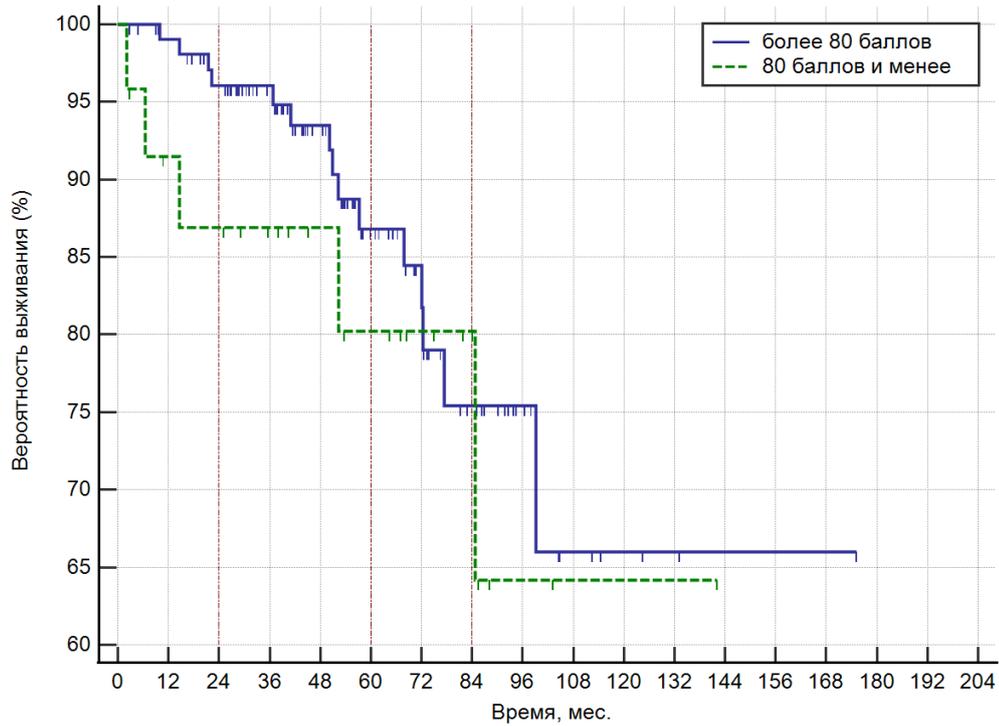


Рисунок 26 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от общего функционального состояния пациентов до хирургического лечения

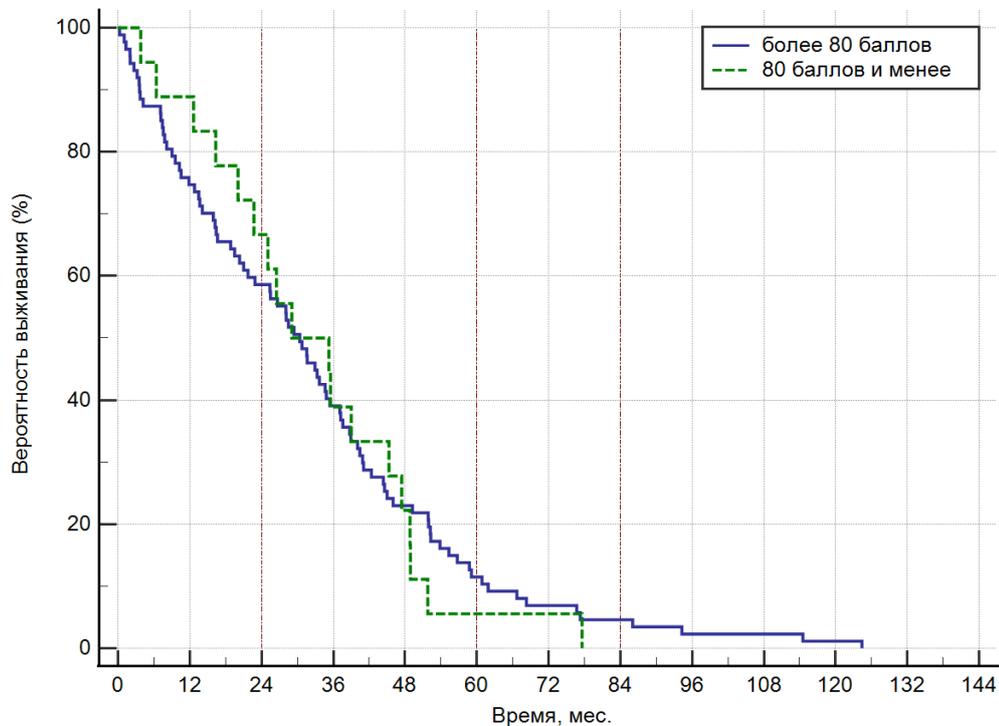


Рисунок 27 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от общего функционального состояния пациентов до хирургического лечения

3.1.7 Радикальность удаления опухоли

В ходе исследования контроль степени удаления опухоли проводился с помощью СКТ головного мозга в течение 24 часов после операции.

Проведен сравнительный анализ группы пациентов, в которой была проведена стереотаксическая биопсия и группа, в которой было проведено частичное или полное удаление опухоли. ВВП (статистически недостоверно) на сроках 24 месяца была выше в группе удаления по сравнению с группой с СТБ (63,2% – резекция, 44,4% – СТБ), выживаемость на сроках 60 и 84 месяца была выше в группе СТБ – 22,2% и 16,7% по сравнению с группой удаления (9,2% и 1,2%), $p=0,13$. Медиана ВВП на сроках 24, 60 и 84 месяца (95% ДИ) составила: СТБ – 21,00 месяц (6,40–124,40), удаление – 31,57 месяца (25,40–35,53). ОВ была лучше в группе удаления на сроках 24, 60 и 84 месяца (96,4%, 96,4%, 84,3%, соответственно) относительно группы с СТБ (98,1%, 88,8%, 81,5%), $p=0,011$ (Рисунки 28–29, Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от проведенной резекции опухоли или СТБ

Выполненное пособие	Показатели выживаемости						
	n	Выживаемость без прогрессирования					p
2-х летняя		5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)		
Стереотаксическая биопсия	18	44,4%	22,2%	16,7%	37,38 мес. (18,73–56,04)	21,00 мес. (6,40–124,40)	0,13
Удаление	87	63,2%	9,2%	1,2%	31,66 мес. (27,53–35,79)	31,57 мес. (25,40–35,53)	
Общая выживаемость							
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Стереотаксическая биопсия	22	81,3%	70,5%	58,7%	90,24 мес. (68,61–111,87)	99,13 мес. (52,33–99,13)	<u>0,011</u>

Удаление	110	98,1%	88,8%	81,5%	148,59 (133,32163,86)	мес.	-	
----------	-----	-------	-------	-------	--------------------------	------	---	--

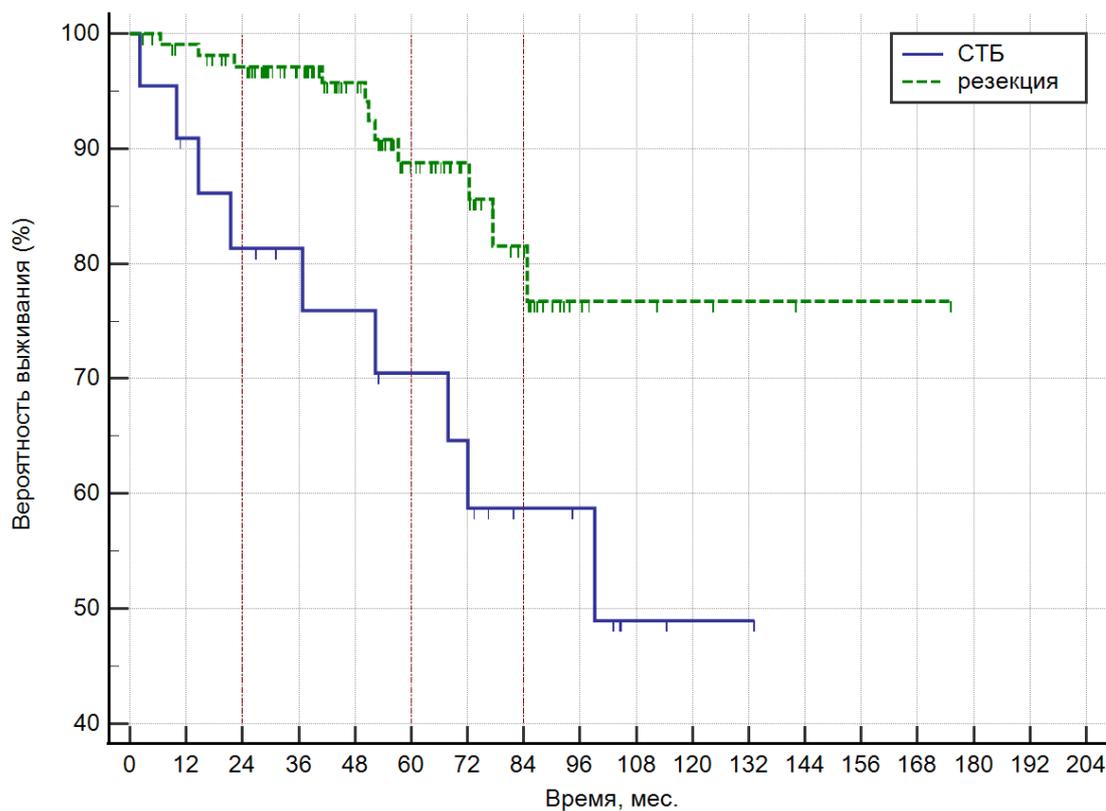


Рисунок 28 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от проведенной резекции опухоли или СТБ

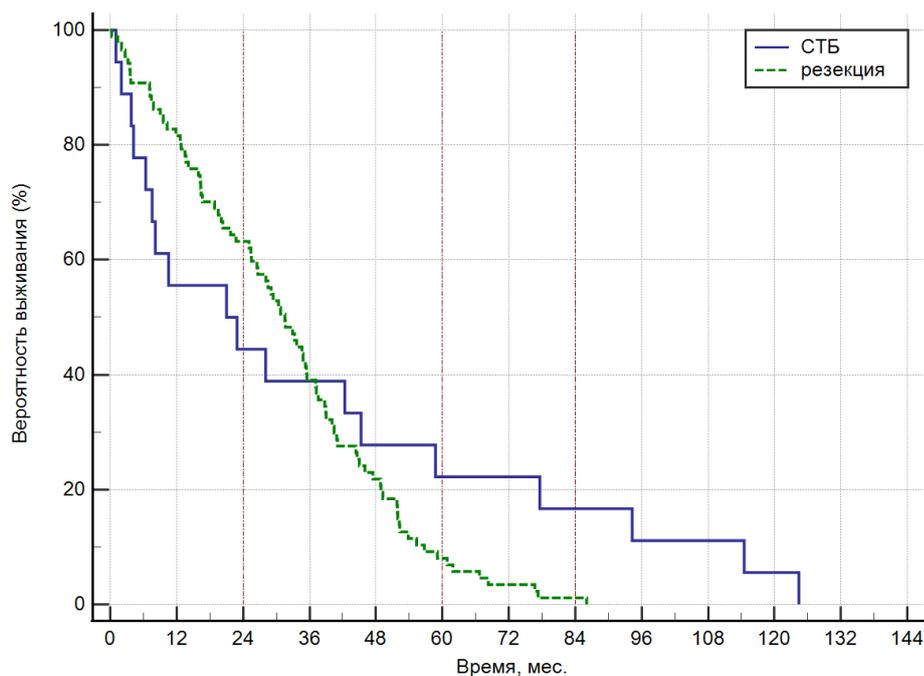


Рисунок 29 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от проведенной резекции опухоли или СТБ

Также было проведено более расширенное сравнение групп хирургической резекции, отдельно оценена роль полного (ПУ) и частичного (ЧУ) удаления опухоли.

ВБП (статистически недостоверно) на сроках 24 месяца была выше в группе ПУ по сравнению с группой с СТБ и ЧУ (66% – ПУ, 44,4% – СТБ, 60% – ЧУ), выживаемость на сроках 60 и 84 месяца была выше в группе СТБ – 22,2% и 16,7% по сравнению с группой ЧУ (12,5% и 2,5%) и ПУ (4,2% и 0%), $p=0,27$. Медиана ВБП на сроках 24, 60 и 84 месяца (95% ДИ) составила: СТБ – 21,00 месяц (6,40–124,40), ЧУ – 32,28 месяца (16,40–86,07), ПУ – 30,40 месяца (25,07–76,70). ОВ была лучше в группе ПУ на сроках 24, 60 и 84 месяца (96,4%, 96,4%, 84,3%, соответственно) относительно группы с СТБ (81,3%, 70,5%, 58,7%) и ЧУ (97,9%, 85,6%, 79,9%), $p=0,0377$ (Рисунки 30–31, Таблицы 21–25).

Таблица 21 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от радикальности удаления опухоли, проведения СТБ

Выполненное пособие	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Стереотаксическая биопсия	18	44,4%	22,2%	16,7%	37,38 мес. (18,73–56,04)	21,00 мес. (6,40–124,40)	0,27
Частичное удаление	40	60,0%	12,5%	2,5%	32,95 мес. (25,88–40,01)	32,28 мес. (16,40–86,07)	
Полное удаление	47	66%	4,2%	0	30,57 мес. (25,79–35,35)	30,40 мес. (25,07–76,70)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Стереотаксическая биопсия	22	81,3%	70,5%	58,7%	90,24 мес. (68,61–111,87)	99,13 мес. (52,33–99,13)	0,0377
Частичное удаление	49	97,9%	85,6%	79,9%	100,61 мес. (91,89–109,33)	Не достигнута	
Полное удаление	61	96,4%	96,4%	84,3%	148,03 мес. (124,79–171,26)	Не достигнута	

Таблица 22 – Сравнение кривых общей выживаемости (логранговый критерий) в зависимости от радикальности удаления опухоли, проведения СТБ

Хи-квадрат	6,55
Количество степеней свободы	2
Значимость	P = 0,038

Таблица 23 – Логранговый критерий для тренда общей выживаемости в зависимости от радикальности удаления опухоли, проведения СТБ

Хи-квадрат (тренд)	4,75
Количество степеней свободы	1
Значимость	P = 0,029

Таблица 24 – Критерий хи-квадрат по показателям «радикальность удаления опухоли», «проведение СТБ». Общая выживаемость

Хи-квадрат	13,971
Количество степеней свободы	2
Уровень значимости	P = 0,0009

Таблица 25 – критерий хи-квадрат для тренда по показателям «радикальность удаления опухоли», «проведение СТБ». Общая выживаемость

Хи-квадрат (тренд)	10,686
Количество степеней свободы	1
Уровень значимости	P = 0,0011

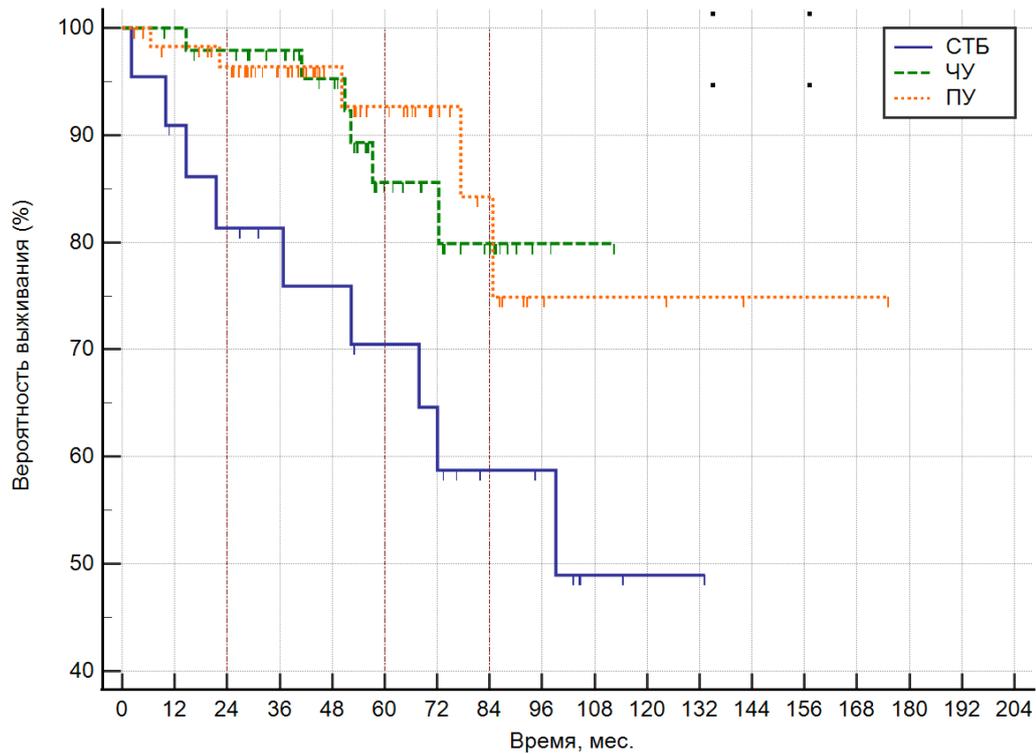


Рисунок 30 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от степени хирургической резекции или СТБ

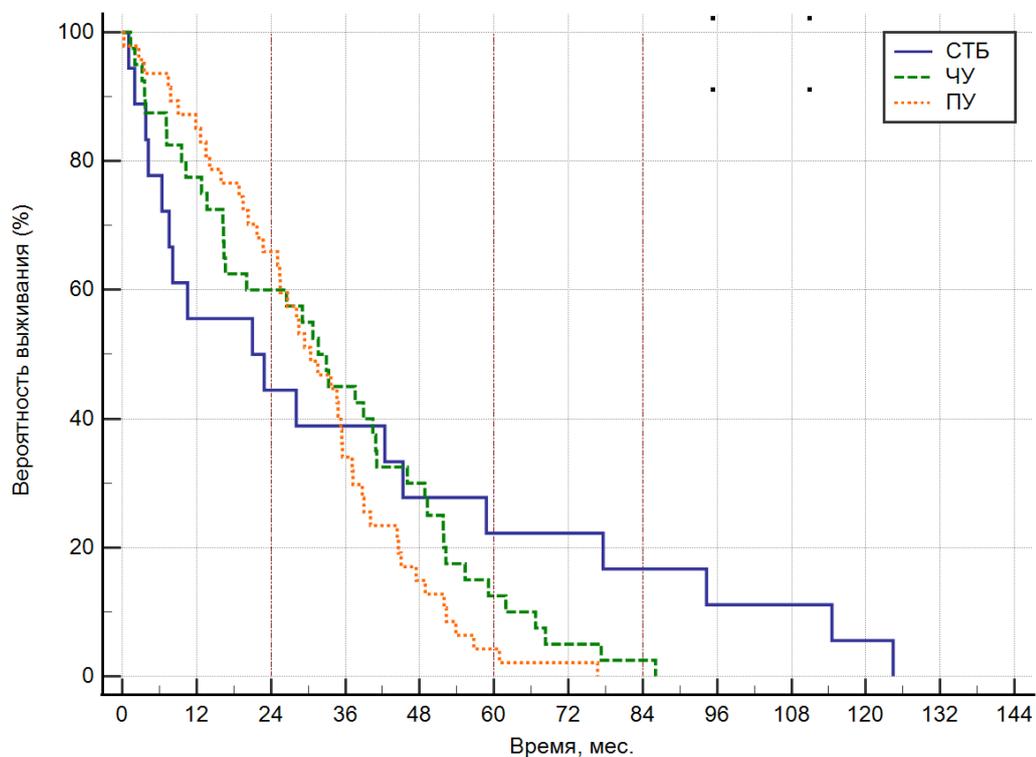


Рисунок 31 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от степени хирургической резекции или СТБ

3.1.8 Проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде

Пациенты, которым была проведена ЛТ в течение 3 месяцев после хирургического лечения, имели лучшие показатели ВБП ($p=0,044$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (62,1%, 15,1%, 5,1% соответственно против 57,1%, 2,2% и 0%). Медиана ВБП (95%ДИ) составила 30,77 месяца (28,45–41,78) против 26,67 месяца (15,93–35,43). Статистическая достоверность относительно ОВ пациентов в группах ЛТ после хирургического лечения и отсроченной ЛТ не получена ($p=0,53$), лучшие показатели ОВ на сроке 24, 60 месяца отмечались в группе без ЛТ 100%, 92,9%, соответственно, против группы в которой ЛТ проводилась в раннем послеоперационном периоде 93,1%, 82,7% и отсрочено – 87,5%-79,5%. Что касается 7-летней ОВ более низкие показатели были в группе, в которой ЛТ не проводилась 61,9%, в группе с отсроченной ЛТ – 69,6%, в группе с ЛТ после хирургического лечения – 71,8% (Рисунки 32–33, Таблицы 26–27).

Таблица 26 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от проведения лучевой терапии в послеоперационном периоде

Лучевая терапия	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	n	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Проводилась	62	62,1%	15,1%	5,1%	35,11 мес. (28,45–41,78)	30,77 мес. (28,45–41,78)	0,044
Не проводилась	38	57,1%	2,2%	0%	27,39 мес. (22,09–32,69)	26,67 мес. (15,93–35,43)	

Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Проводилась	74	93,1%	82,7%	71,8%	100,09 мес. (89,03– 111,16)	Не достигнута	0,53
Отсроченная ЛТ	16	87,5%	79,5%	69,6%	135,38 (102,21- 168,55)	Не достигнута	
Не проводилась	31	100%	92,9%	61,9%	117,87 мес. (87,95– 147,79)	Не достигнута	

Таблица 27 – Критерий хи-квадрат по показателю «лучевая терапия». Выживаемость без прогрессирования

Хи-квадрат	1,213
Количество степеней свободы	1
Уровень значимости	P = 0,044
Коэффициент сопряженности	0,042

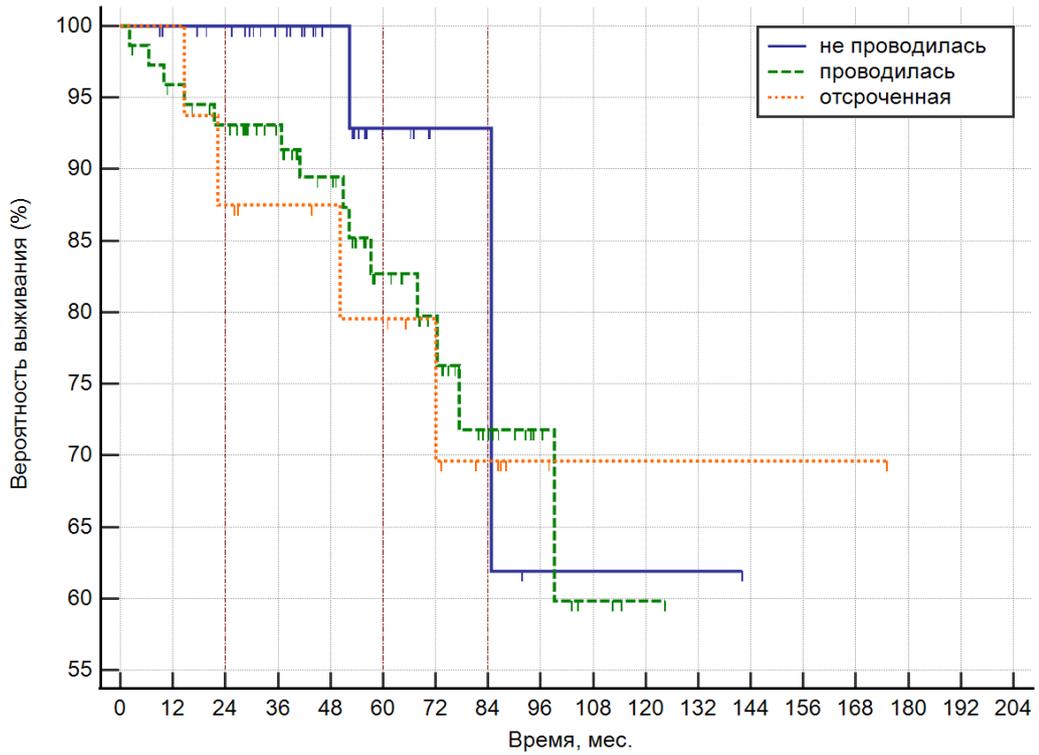


Рисунок 32 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от проведенной после операции лучевой терапии

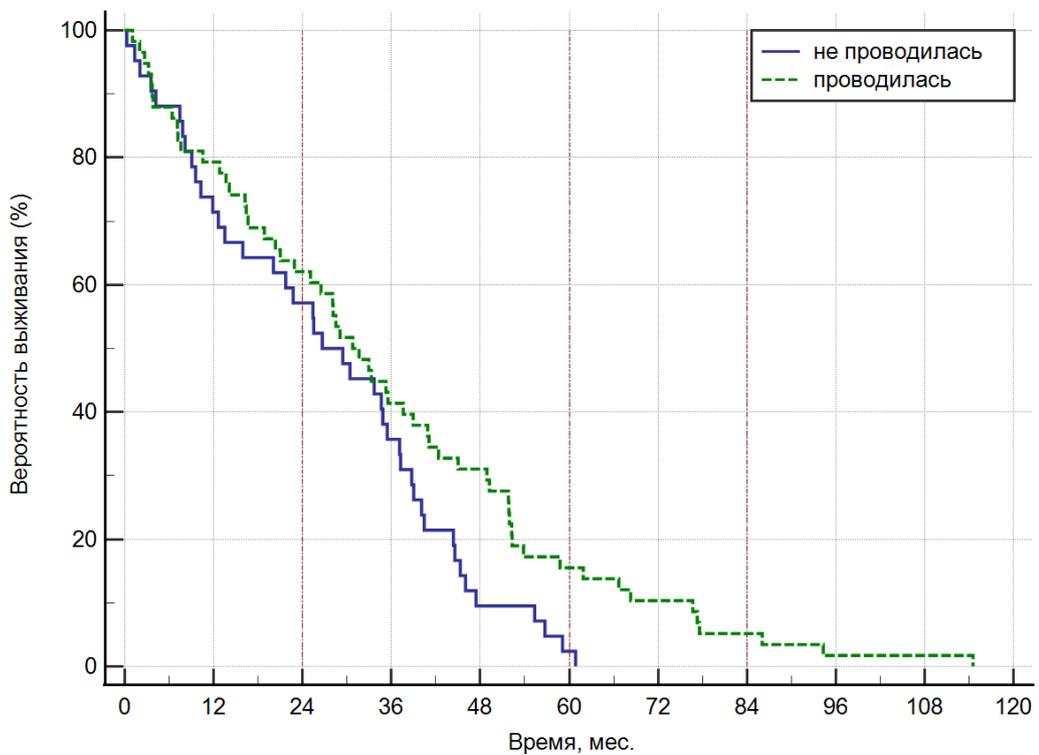


Рисунок 33 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от проведенной после операции лучевой терапии

3.1.9 Сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения

Пациенты со сроками менее 30 недель статистически недостоверно имели более низкие показатели ВБП ($p=0,33$) на сроках 24 месяца (55,3% против 63,5%), на сроках 60 и 84 месяца ВБП была лучше (14,9%, 4,2% против 5,77%, 3,85% соответственно). Медиана ВБП (95% ДИ) составила 29,43 месяца (19,50–124,40) против 30,40 месяца (22,73–114,53). Показатели ОВ также статистически недостоверно были ниже у пациентов со сроками от манифестации опухоли до хирургического лечения менее 30 недель на сроках 24 и 84 месяца (92,9%, 76,5% против 95,3%, 77,6%) и лучше на сроках 60 месяцев: 90,4%, против 81,9% ($p=0,81$) (Рисунки 34–35, Таблица 28).

Таблица 28 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности в зависимости от сроков от манифестации опухоли до хирургического лечения

Сроки манифестации, нед.	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
≤ 30	47	55,3%	14,9%	4,2%	34,33 мес. (26,59–42,07)	29,43 мес. (19,50–124,40)	0,33
>30	52	63,5%	5,77%	3,85%	31,43 мес. (25,40–37,45)	30,400 мес. (22,73–114,53)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
≤ 30	60	92,9%	90,4%	76,5%	146,04 мес. (127,36–164,72)	Не достигнута	0,81

>30	66	95,3%	81,9%	77,6%	111,96 мес. (96,39– 127,53)	Не достигнута	
-----	----	-------	-------	-------	-----------------------------------	------------------	--

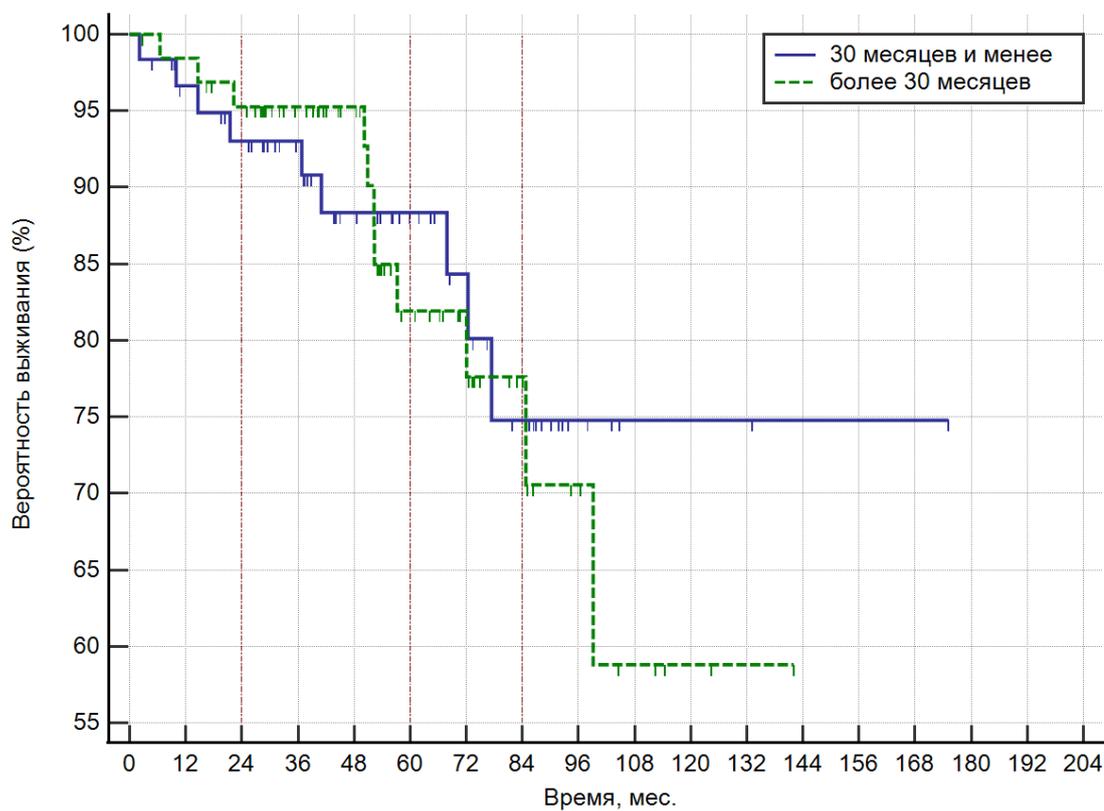


Рисунок 34 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от сроков от манифестации опухоли до хирургического лечения

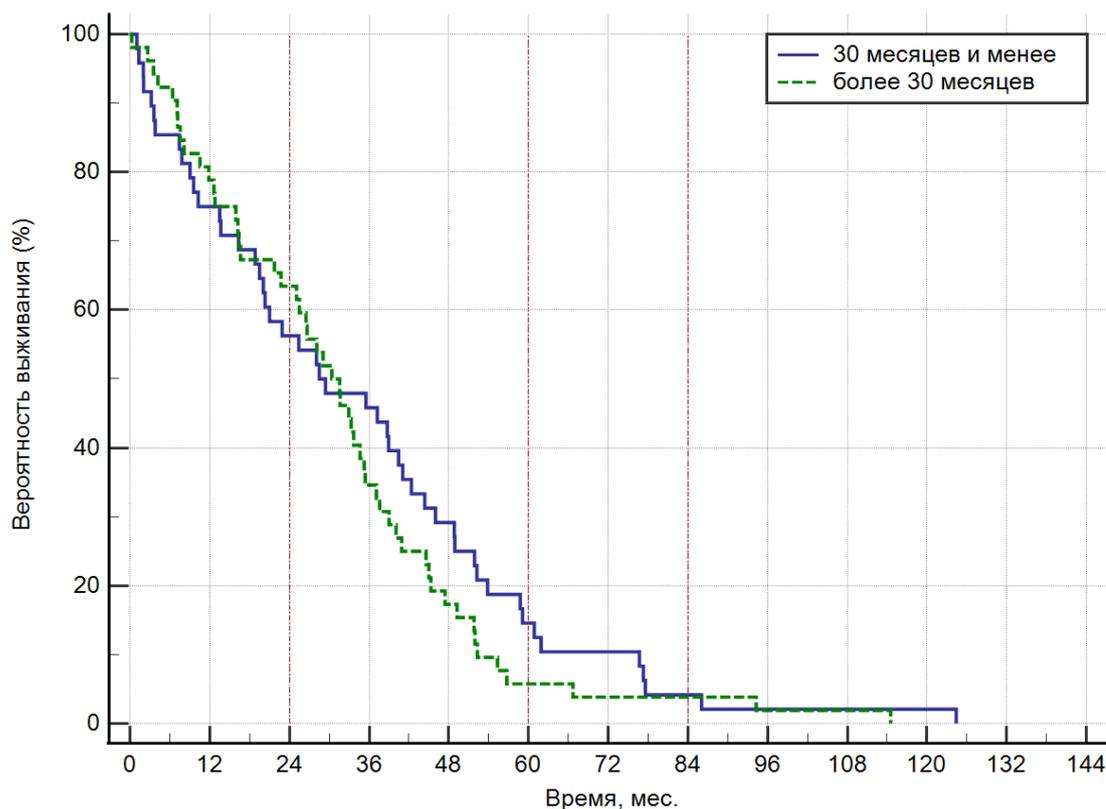


Рисунок 35 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от сроков от манифестации опухоли до хирургического лечения

3.1.10 Послеоперационные неврологические осложнения

Пациенты без неврологического дефицита после операции статистически недостоверно имели лучшие показатели ВБП ($p=0,10$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (62,0%, 12,7%, 5,06% соответственно против 52,2%, 4,35% и 0%). Медиана ВБП (95% ДИ) составила 31,57 месяца (25,07–124,40) против 26,5 месяца (13,50–61,90). Показатели ОВ также статистически недостоверно были хуже в группе пациентов без неврологического дефицита после операции на сроках 24, 60 и 84 месяца: 93,9%, 84,5%, 76,1% против 96,0%, 88,6%, 77,5% соответственно ($p=0,68$) (Рисунки 36–37, Таблица 29).

Таблица 29 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от послеоперационных осложнений

Послеоперационные осложнения	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	n	2-х летня	5-ти летня	7-и летня	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Наличие	23	52,2%	4,35%	0	26,57 мес. (19,42–33,73)	26,50 мес. (13,50–61,90)	0,10
Отсутствие	79	62,0%	12,7%	5,06%	34,52 мес. (24,25–37,79)	31,57 мес. (25,07–124,40)	
Общая выживаемость							
	n	2-х летня	5-ти летня	7-и летня	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	p
Наличие	25	96,0%	88,6%	77,5%	91,78 мес. (80,14–103,42)	Не достигнута	0,68
Отсутствие	10 4	93,9%	84,5%	76,1%	135,44 мес. (117,49–153,39)	Не достигнута	

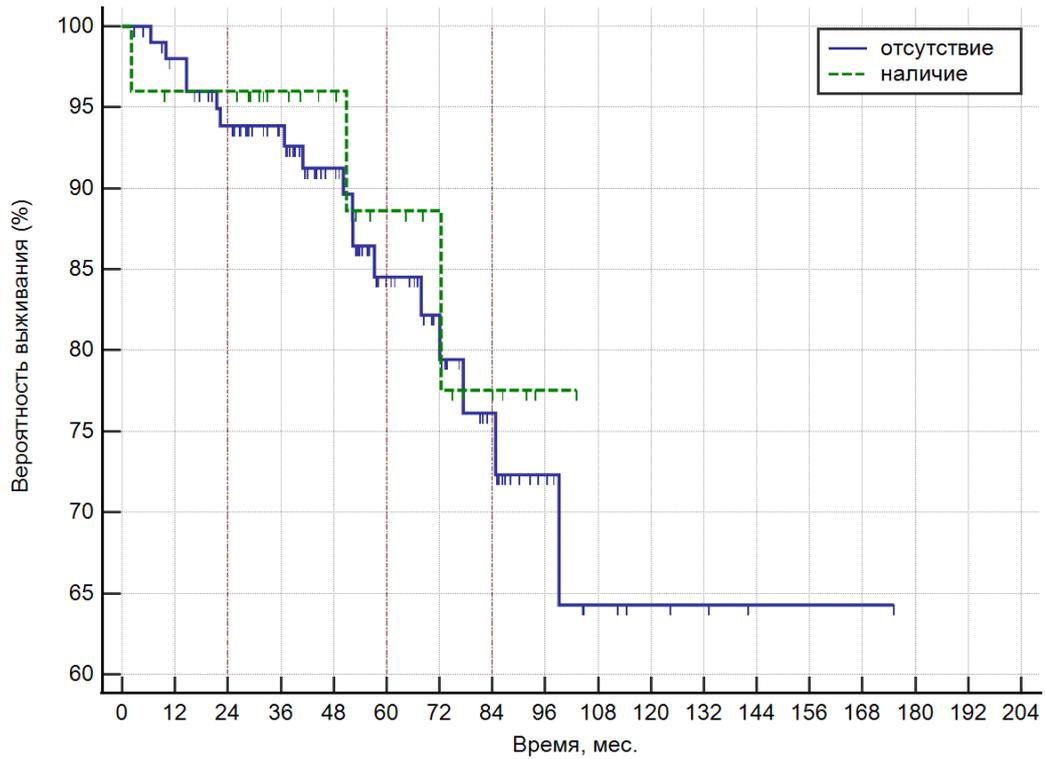


Рисунок 36 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от послеоперационных осложнений

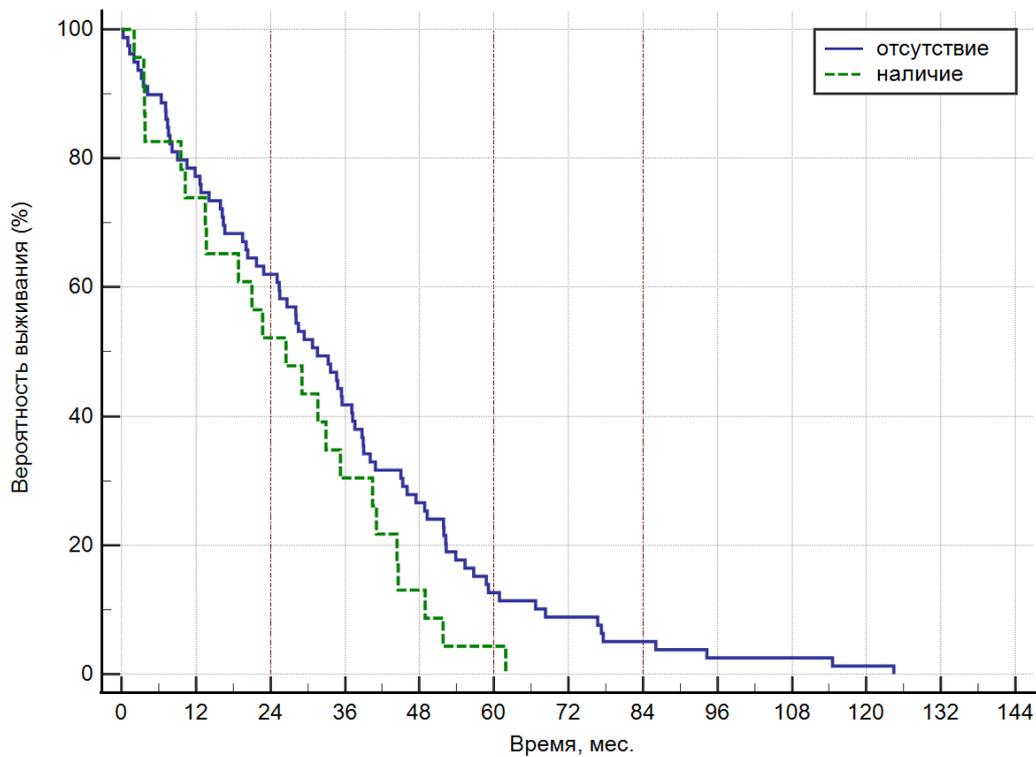


Рисунок 37 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от послеоперационных осложнений

3.1.11 Статус гена IDH1

Пациенты, у которых была выявлена мутация гена IDH1 (132H), имели лучшие показатели ВВП ($p=0,0082$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (61,5%, 23,1%, 7,69% соответственно против 28,6%, 0% и 0%). Медиана ВВП (95% ДИ) составила 35,27 месяца (14,49–35,35) против 3,7 месяца (2,03–51,93). В случае диффузных астроцитом с выявленной мутацией IDH1 ОВ на сроках 24, 60 и 84 месяца была 94,1%, 94,1%, 94,1% соответственно против 71,4%, 47,6%, 47,6% ($p=0,026$) (Рисунки 38–39, Таблицы 30–34).

Таблица 30 – Показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в зависимости от статуса гена IDH1

Статус гена IDH1	Показатели выживаемости						
	Выживаемость без прогрессирования						
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Мутация R132H	13	61,5%	23,1%	7,69%	8,90 мес. (20,43–55,34)	35,27 мес. (14,49–35,35)	0,0082
«Дикий тип»	14	28,6%	0%	0%	4,25 мес. (4,57–21,21)	3,7 мес. (2,03–51,93)	
Общая выживаемость							
	п	2-х летняя	5-ти летняя	7-и летняя	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	р
Мутация R132H	17	94,1%	94,1%	94,1%	8,771 мес. (148,93–183,32)	Не достигнута	0,026
«Дикий тип»	14	71,4%	47,6%	47,6%	135,43 мес. (49,11–93,68)	72,37 мес. (14,60–72,37)	

Таблица 31 – Критерий хи-квадрат по показателю «IDH1». Выживаемость без прогрессирования

Хи-квадрат	3,66
Количество степеней свободы	1
Уровень значимости	$P = 0,049$
Коэффициент сопряженности	0,325

Таблица 32 – Критерий хи-квадрат по показателю «IDH1». Выживаемость без прогрессирования, количественные показатели

IDH 1		Выживаемость без прогрессирования	
		Наблюдение	Продолженный рост
«дикий тип»	14 (45,2%)	0	14
Мутация R132H	17 (54,8%)	4	13
Всего	31	4 (12,9%)	27 (87,1%)

Таблица 33 – Критерий хи-квадрат по показателю «IDH1». Общая выживаемость, количественные показатели

IDH 1		Общая выживаемость	
		Наблюдение	Исход
«Дикий тип»	14 (45,2%)	9	5
Мутация R132H	17 (54,8%)	16	1
Всего	31	25 (80,6%)	6 (19,4%)

Таблица 34 – Критерий хи-квадрат по показателю «IDH1». Общая выживаемость

Хи-квадрат	4,236
Количество степеней свободы	1
Уровень значимости	P = 0,0396
Коэффициент сопряженности	0,347

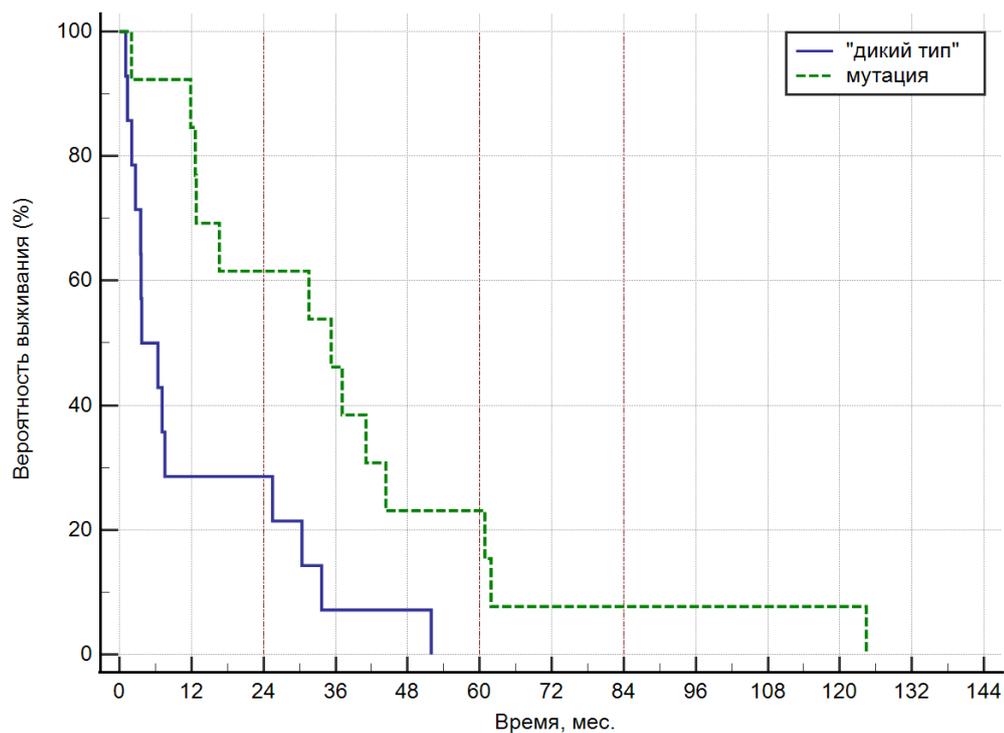


Рисунок 38 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия мутации гена IDH1

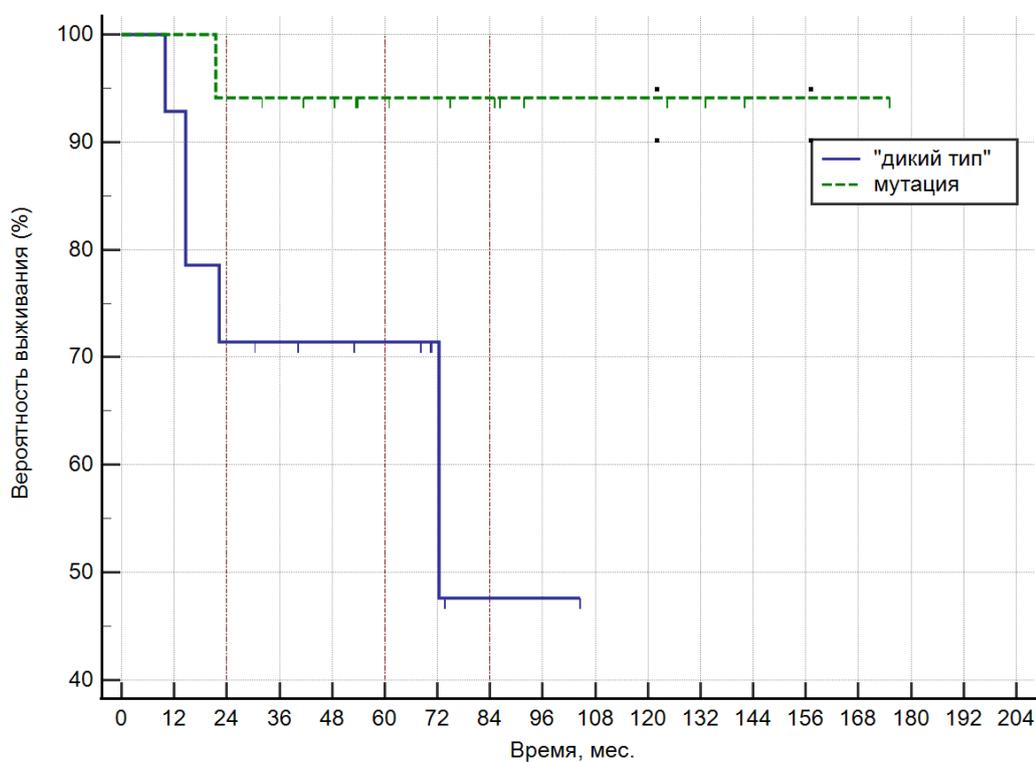


Рисунок 39 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в зависимости от наличия мутации гена IDH1

3.2 Многофакторный анализ показателей общей выживаемости и выживаемости без прогрессии

В многофакторный анализ были включены:

- 1) возраст (старше 40 лет, 40 лет и младше);
- 2) структурная эпилепсия (наличие или отсутствие);
- 3) головная боль (наличие или отсутствие);
- 4) неврологический дефицит до хирургического лечения (отсутствует, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 5) сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения (30 недель и менее, более 30 недель);
- 6) размер опухоли (6 см и более, менее 6 см).
- 7) общее функциональное состояние до хирургического лечения (шкала Карновского): более 80 баллов, 80 баллов и менее;
- 8) хирургическое удаление (ЧУ, ПУ);
- 9) послеоперационные неврологические осложнения (отсутствие, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 10) лучевая терапия после хирургического лечения;
- 11) статус гена IDH1 (мутация R132H; «дикий тип»).

В ходе проведения многофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза ОВ были: распространенность опухоли ($p=0,0388$), степень хирургической резекции ($p=0,0020$), выраженность неврологического дефицита до хирургического лечения ($p=0,0044$), мутация гена IDH1 ($p=0,0496$). Что касается ВБП, статистически значимыми были: размеры опухоли ($p=0,0002$), статус гена IDH1 ($p=0,0098$), перенесенная после операции лучевая терапия ($p=0,0227$) (Рисунки 40–41, Таблицы 35–39).

Таблица 35 – Многофакторный анализ прогностических факторов по показателю общей выживаемости. Общая модель

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	158,90
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	142,69
Хи-квадрат	16,21
Количество степеней свободы	3
Уровень значимости	P = 0,0010

Таблица 36 – Многофакторный анализ прогностических факторов по показателю общей выживаемости. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Показатель	b	SE	Вальд	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Неврологический дефицит (наличие*; отсутствие)	2,34	0,82	8,12	0,004	10,40	2,08 – 52,09
Степень хирургического удаления (СТБ; ЧУ; ПУ*)	-0,978	0,32	9,53	0,002	0,38	0,20 – 0,69
Размер опухоли (6 и более см* или менее 6 см)	1,11	0,52	4,50	0,03	3,03	1,09 – 8,44
Статус гена IDH1 (мутация R132H*; «дикий тип»)	-2,08	1,10	3,55	0,048	0,12	0,01 – 1,08
*референсное значение						

Таблица 37 – Многофакторный анализ прогностических факторов по показателю общей выживаемости. Анализ кривых ROC

Площадь под ROC-кривой (AUC) (С-индекс)	0,72
Среднеквадратическая ошибка	0,06
ДИ 95%	0,62 – 0,80

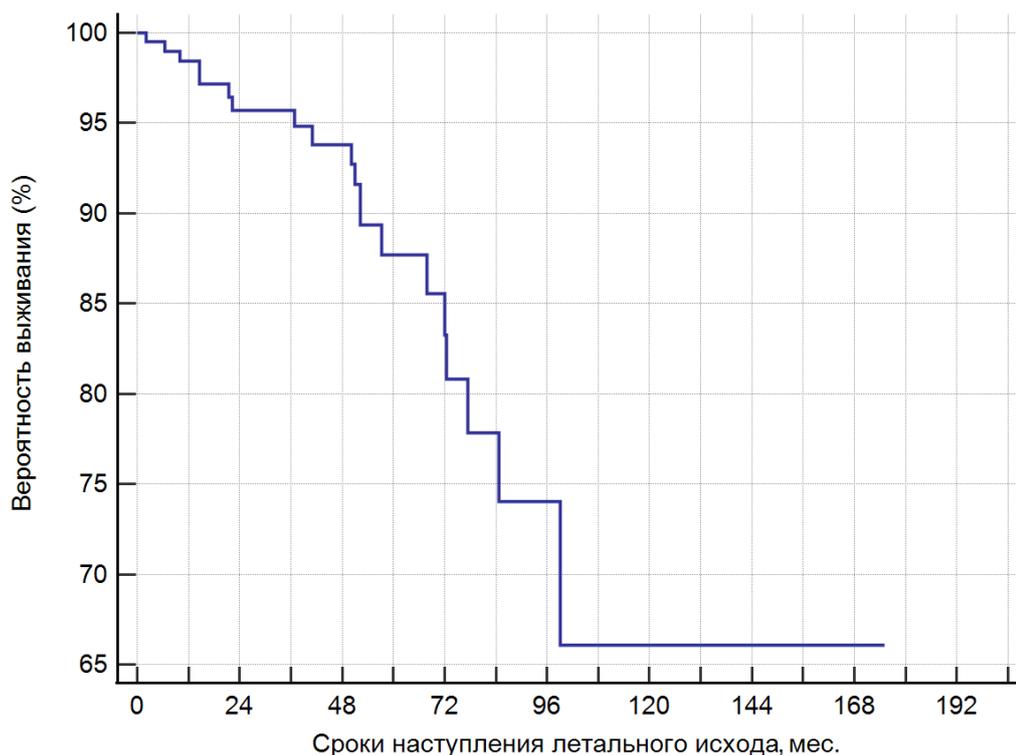


Рисунок 40 – Вероятность общей выживаемости (график пропорциональной регрессии рисков Кокса)

Таблица 38 – Многофакторный анализ прогностических факторов по показателю выживаемости без прогрессирования. Общая модель

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	636,30
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	620,12
Хи-квадрат	16,18
Количество степеней свободы	3
Уровень значимости	P = 0,001

Таблица 39 – Многофакторный анализ прогностических факторов по показателю выживаемости без прогрессирования. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Показатель	b	SE	Вальд	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Статус гена IDH1 (мутация R132H*; «дикий тип»)	-1,26	0,49	6,67	0,0098	0,28	0,10 – 0,74
Лучевая терапия после операции (проводилась*; не проводилась)	-0,52	0,23	5,19	0,02	0,59	0,38 – 0,93
Размер опухоли (6 и более см* или менее 6 см)	0,99	0,27	13,55	0,0002	2,68	1,58 – 4,53
*референсное значение						

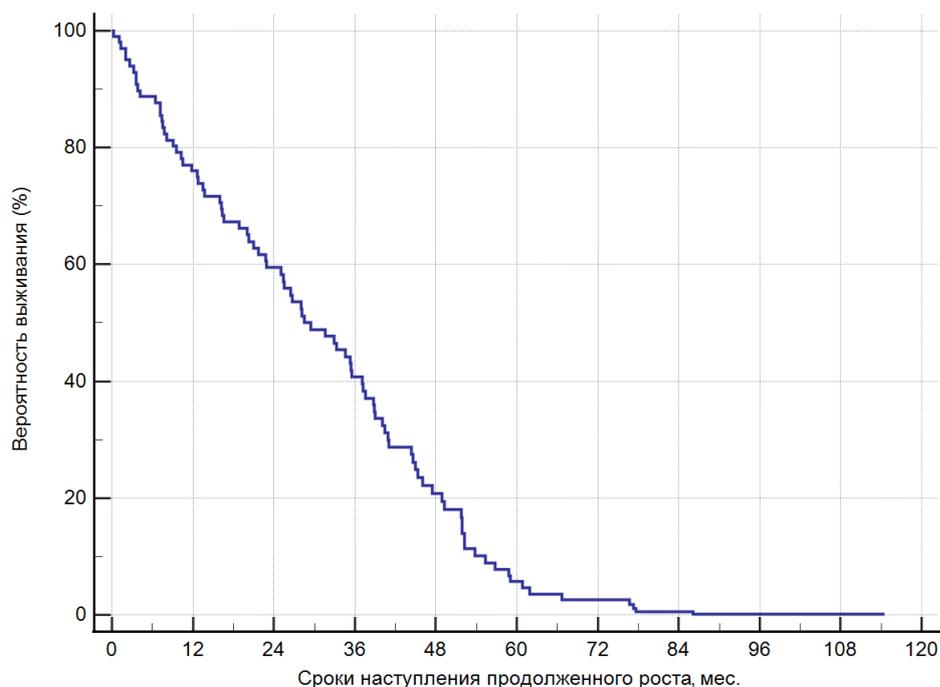


Рисунок 41 – Вероятность выживаемости без прогрессирования по данным многофакторного анализа (график пропорциональной регрессии рисков Кокса)

3.3 Регрессионный анализ

3.3.1 Логистическая регрессия по показателю «послеоперационные осложнения»

Для оценки факторов, связанных с возникновением послеоперационных осложнений проведена логистическая регрессия с использованием следующих переменных:

- 1) возраст (старше 40 лет, 40 лет и младше);
- 2) структурная эпилепсия (наличие или отсутствие);
- 3) головная боль (наличие или отсутствие);
- 4) неврологический дефицит до хирургического лечения (отсутствует, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 5) сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения (30 недель и менее, более 30 недель);
- 6) размер опухоли (6 см и более, менее 6 см).
- 7) общее функциональное состояние до хирургического лечения (шкала Карновского): более 80 баллов, 80 баллов и менее;
- 8) хирургическое удаление (ЧУ, ПУ);
- 9) послеоперационные неврологические осложнения (отсутствие, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 10) лучевая терапия после хирургического лечения;
- 11) статус гена IDH1 (мутация R132H; «дикий тип»).

В ходе анализа было выявлено, что статистически значимо с риском возникновения послеоперационных осложнений было связано два фактора: степень удаления опухоли ($p=0,018$) и размер опухоли ($p=0,034$). В случае частичного удаления риск развития послеоперационных осложнений был выше в 2,6 раз относительно полного. В свою очередь, при больших размерах опухоли (6 см и более) риск возникновения неврологических осложнений был в 1,9 раз выше относительно размеров менее 6 см (Рисунки 42-43, Таблица 40-46).

Таблица 40 – Логистическая регрессия. Послеоперационные осложнения

Логарифмическое правдоподобие – 2 нулевой модели	130,45
Логарифмическое правдоподобие – 2 полной модели	118,28
Хи-квадрат	12,16
Количество степеней свободы	3
Уровень значимости	P = 0,0068
Нэйджелкерк R ²	0,14

Таблица 41 – Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Переменная	Коэффициент	Станд. Ошибка	Вальд	p
Степень резекции (ЧУ, ПУ)	-1,11	0,47	5,56	0,018
Размер опухоли	1,08	0,51	4,48	0,034

Таблица 42 – Анализ кривых ROC

Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,70
Среднеквадратическая ошибка	0,05
95% ДИ	0,62 – 0,78

Таблица 43 – Послеоперационные осложнения и степень удаления, количественные показатели

Послеоперационные осложнения		Степень удаления	
		ЧУ	ПУ
Отсутствие	98 (78,4%)	36	62
Наличие	27 (21,6%)	18	9
Всего	125	54	71

Таблица 44 – Относительный риск и отношение шансов (референсное значение: полная резекция)

Относительный риск	0,38
95% ДИ	0,18 – 0,78
z-статистика	2,64
Уровень значимости	P = 0,0083
Отношение шансов	0,29
95% ДИ	0,11 – 0,71
z-статистика	2,69
Уровень значимости	P = 0,007

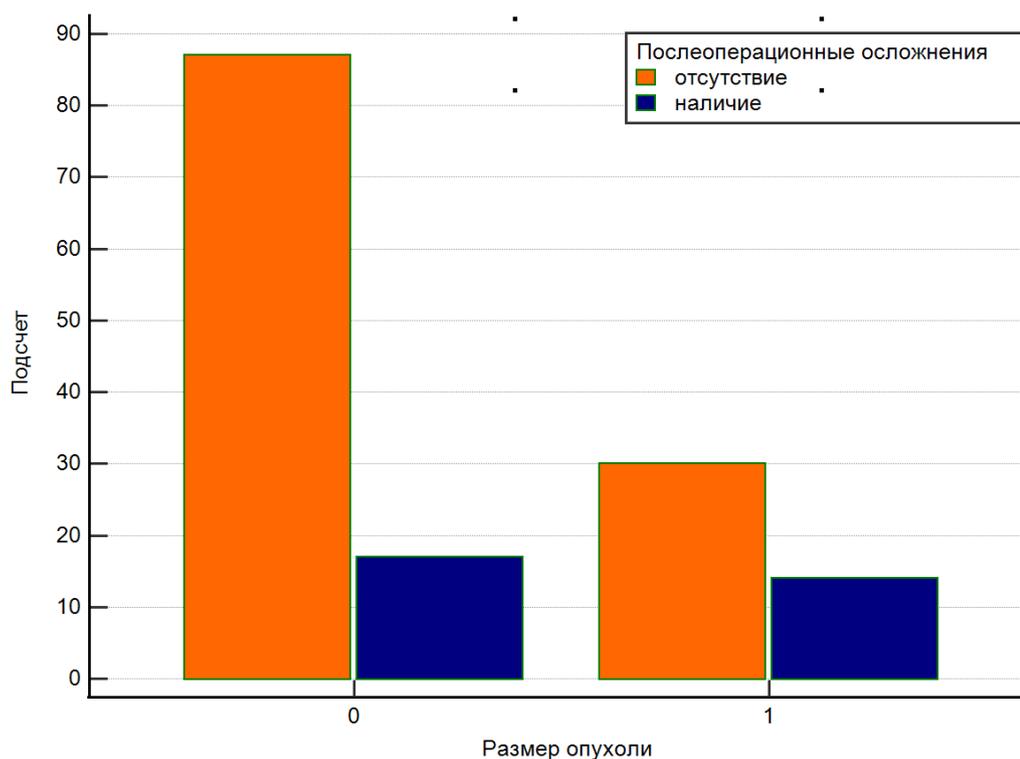


Рисунок 42 – Частота послеоперационных осложнений в зависимости от размера опухоли (0 – до 6 см, 1 – 6 см и более)

Таблица 45 – Послеоперационные осложнения и размер опухоли, количественные показатели

Послеоперационные осложнения		Размер опухоли	
		до 6 см	6 см и более
Отсутствие	117 (79,1%)	87	30
Наличие	31 (20,9%)	17	14
Всего	148	104	44

Таблица 46 – Относительный риск и отношение шансов (референсное значение: размер опухоли 6 см и более)

Относительный риск	1,95
95% ДИ	1,05 – 3,59
z-статистика	2,12
Уровень значимости	P = 0,03
Отношение шансов	2,38
95% ДИ	1,05 – 5,42
z-статистика	2,08
Уровень значимости	P = 0,03

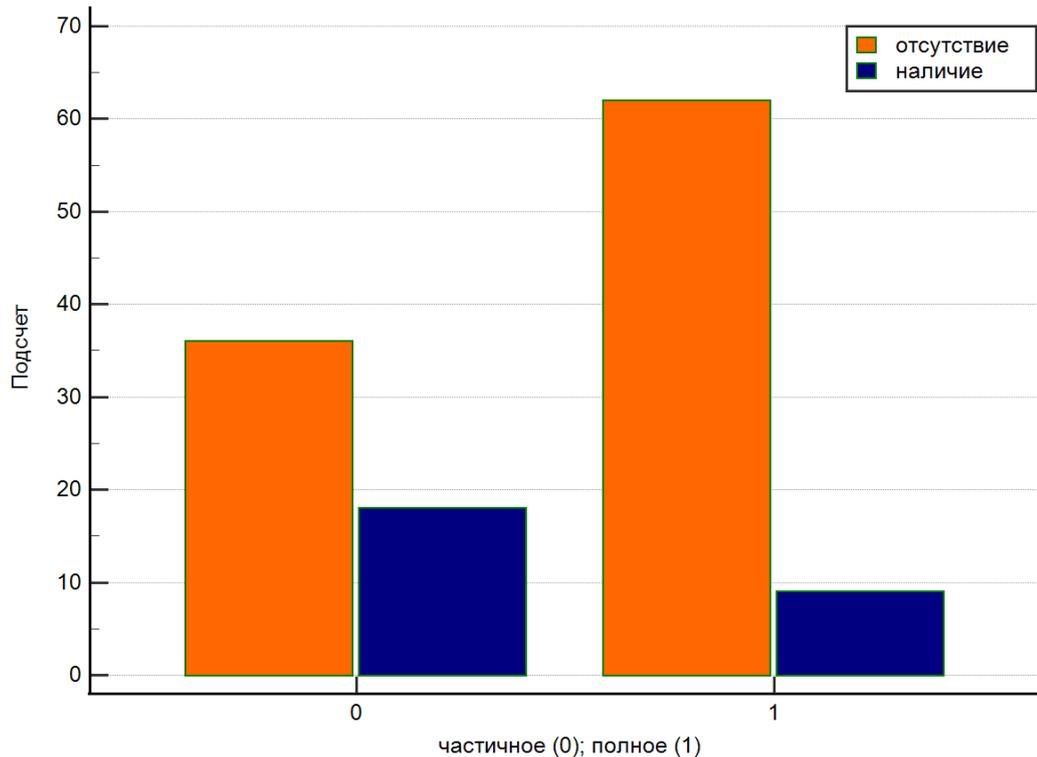


Рисунок 43 – Частота послеоперационных осложнений в зависимости от полноты удаления опухоли (0 – частичное удаление, 1 – полное удаление)

3.3.2 Логистическая регрессия по показателю «радикальность удаления»

Для оценки факторов, связанных с возможностью радикального удаления опухоли проведена логистическая регрессия с использованием следующих переменных:

- 1) возраст (старше 40 лет, 40 лет и младше);
- 2) структурная эпилепсия (наличие или отсутствие);
- 3) головная боль (наличие или отсутствие);
- 4) неврологический дефицит до хирургического лечения (отсутствует, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 5) сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения (30 недель и менее, более 30 недель);
- 6) размер опухоли (6 см и более, менее 6 см).
- 7) общее функциональное состояние до хирургического лечения (шкала

Карновского): более 80 баллов, 80 баллов и менее;

- 8) хирургическое удаление (ЧУ, ПУ);
- 9) послеоперационные неврологические осложнения (отсутствие, очаговый неврологический дефицит любой степени выраженности);
- 10) лучевая терапия после хирургического лечения;
- 11) статус гена IDH1 (мутация R132H; «дикий тип»).

В ходе анализа было выявлено, что статистически значимо радикальность удаления была связана с тремя факторами: возраст ($p=0,004$), размер опухоли ($p=0,042$), сроки от манифестации опухоли до хирургического вмешательства ($p=0,045$). В возрасте старше 40 лет вероятность более радикального удаления опухоли была выше в 1,5 раза; в случае больших размеров опухоли (6 см и более) вероятность удаления ниже в 1,4 раза; при сроках от манифестации до операции более 30 недель вероятность полного удаления опухоли была выше в 1,3 раза (Рисунки 44-46, Таблицы 47–55).

Таблица 47 – Логистическая регрессия. Частичное и полное удаление

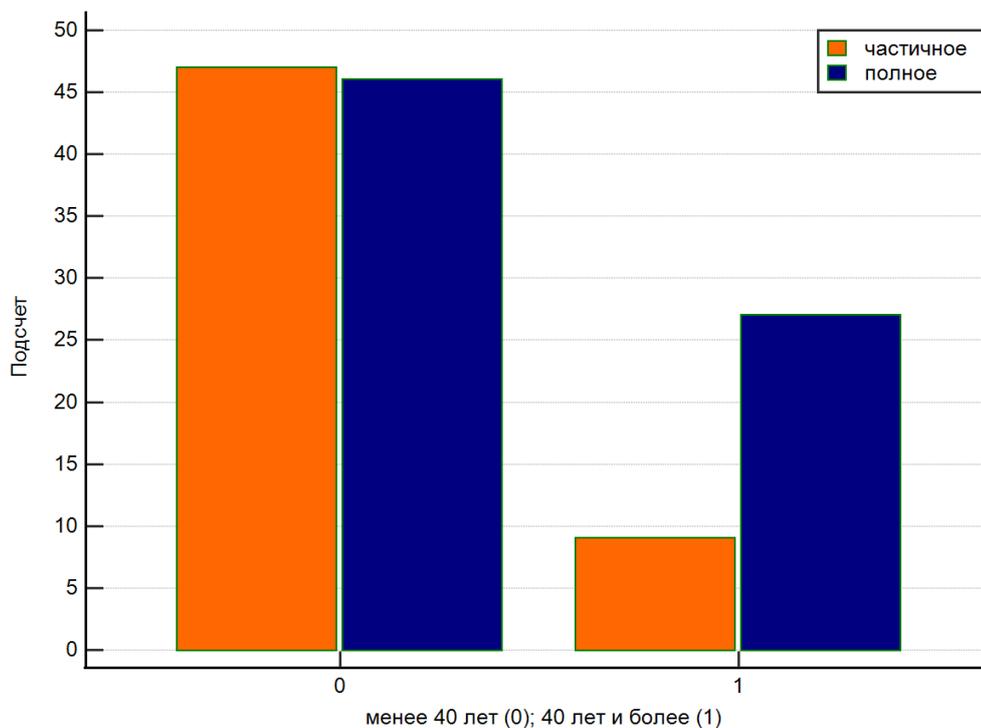
Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	167,02
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	148,67
Хи-квадрат	18,35
Количество степеней свободы	6
Уровень значимости	$P = 0,0054$
Нэйджелкерк R^2	0,19

Таблица 48 – Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Переменная	Коэффициент	Станд. Ошибка	Вальд	P
Возраст	1,48	0,52	8,22	0,0041
Размер опухоли	-1,03	0,50	4,14	0,0418
Сроки манифестации	0,81	0,40	4,03	0,0446

Таблица 49 – Анализ кривых ROC

Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,72
Среднеквадратическая ошибка	0,05
95% ДИ	0,64 – 0,80

**Рисунок 44** – Степень удаления опухоли в зависимости от возраста (40 лет и менее - 0, более 40 лет - 1)**Таблица 50** – Степень удаления и возраст, количественные показатели

Степень удаления		Возраст	
		40 лет и менее	более 40 лет
Частичное	56 (43,4%)	47	9
Полное	73 (56,6%)	46	27
Всего	129	93	36

Таблица 51 – Относительный риск и отношение шансов (референсное значение: возраст более 40 лет)

Относительный риск	1,51
95% ДИ	1,14 – 2,00
z-статистика	2,92
Уровень значимости	P = 0,0034
Отношение шансов	3,06
95% ДИ	1,30 – 7,22
z-статистика	2,56
Уровень значимости	P = 0,01

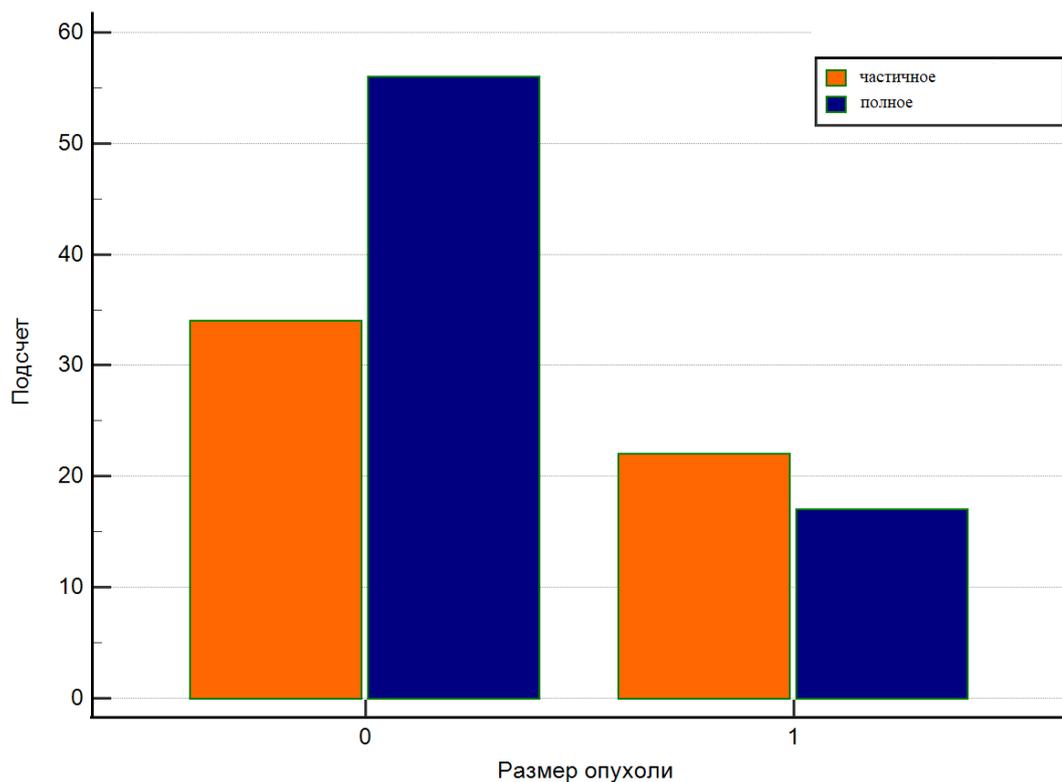


Рисунок 45 – Степень удаления опухоли в зависимости от ее максимального линейного размера (0 – до 6 см, 1 – 6 см и более)

Таблица 52 – Степень удаления и размер опухоли, количественные показатели

Степень удаления		Размер опухоли	
		до 6 см	6 см и более
Частичное	56 (43,4%)	34	22
Полное	73 (56,6%)	56	17
Всего	129	90	39

Таблица 53 – Относительный риск и отношение шансов (референсное значение: размер опухоли 6 см и более)

Относительный риск	0,70
95% ДИ	0,47 – 1,04
z-статистика	1,78
Уровень значимости	P = 0,047
Отношение шансов	0,47
95% ДИ	0,21 – 1,01
z-статистика	1,94
Уровень значимости	P = 0,049

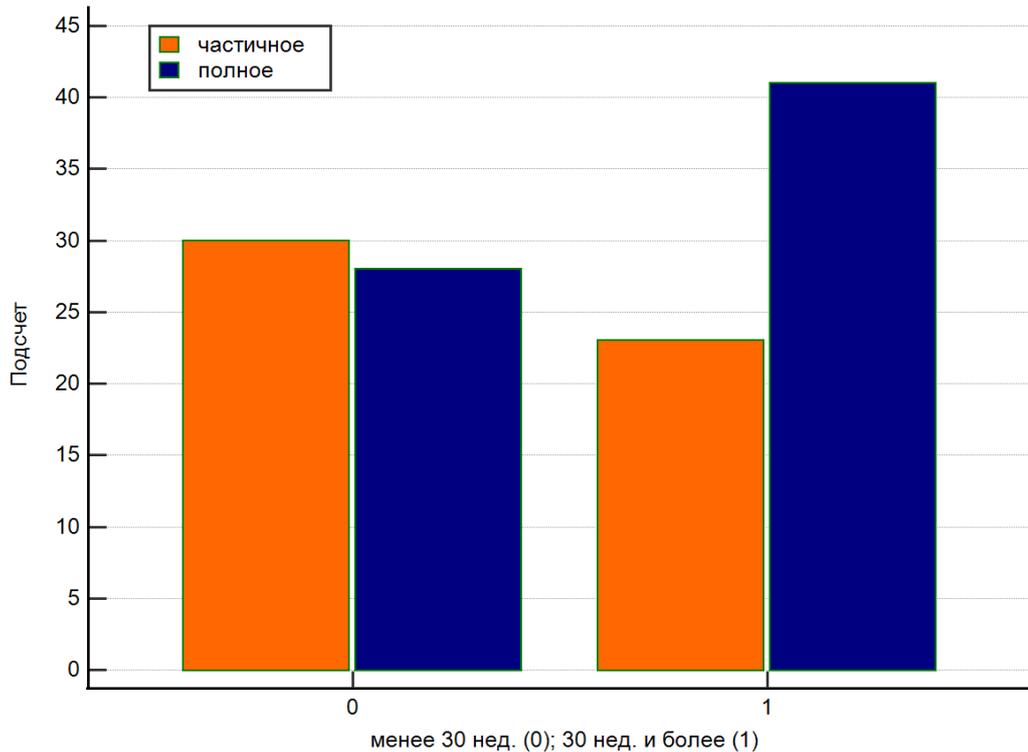


Рисунок 46 – Степень удаления опухоли в зависимости от манифестации опухоли (0 – до 30 недель, 1 – 30 недель и более)

Таблица 54 – Степень удаления и сроки от манифестации опухоли до операции, количественные показатели

Степень резекции		Сроки манифестации	
		До 30 недель	30 недель и более
Частичное	53 (43,4%)	30	23
Полное	69 (56,6%)	28	41
Всего	122	58	64

Таблица 55 – Относительный риск и отношение шансов (референсное значение: срок манифестации 30 недель и более)

Относительный риск	1,32
95% ДИ	0,96 – 1,83
z-статистика	1,71

Уровень значимости	P = 0,048
Отношение шансов	1,91
95% ДИ	0,92 – 3,94
z-статистика	1,75
Уровень значимости	P = 0,046

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе однофакторного анализа выявлено, что на ВБП статистически значимо влияли: размеры опухоли и проведенная после операции лучевая терапия, выявленная мутация в гене IDH1.

Пациенты с максимальным линейным размером опухоли до 6 см имели лучшие показатели ВБП ($p=0,01$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (67,1%, 12,7%, 3,8% соответственно против 38,5%, 3,8% и 3,8%). Медиана ВБП (95% ДИ) составила 34,63 месяца (28,07–124,40) против 16,400 месяца (7,17–94,30).

Пациенты, которым была проведена ЛТ после хирургического удаления, имели лучшие показатели ВБП ($p=0,044$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (62,1%, 15,1%, 5,1% соответственно против 57,1%, 2,2% и 0%). Медиана ВБП (95% ДИ) составила 30,77 месяца (28,45–41,78) против 26,67 месяца (15,93–35,43). Пациенты, которым была проведена ЛТ отсрочено, имели более низкие показатели ОВ, однако разница между группами была статистически недостоверной.

Пациенты, у которых была выявлена мутация гена IDH1 (132H), имели лучшие показатели ВБП ($p=0,0082$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (61,5%, 23,1%, 7,69% соответственно против 28,6%, 0% и 0%). Медиана ВБП (95%ДИ) составила 35,27 месяца (14,49–35,35) против 3,7 месяца (2,03–51,93).

На ОВ статистически значимо оказывали влияние: наличие неврологического дефицита до хирургического лечения, распространенность опухоли, степень хирургической резекции и наличие мутации в гене IDH1 опухоли.

Показатели ОВ были лучше в группе пациентов без неврологического дефицита на сроках 24, 60 и 84 месяца: 95,1%, 86,1%, 76,9% против 75%, 75%, 0% соответственно ($p=0,009$).

Показатели ОВ были лучше у пациентов с максимальным линейным размером опухоли до 6 см на сроках 24, 60 и 84 месяца: 95,8%, 89,5%, 77,3% против группы с максимальным линейным размером опухоли 6 см и более, 90,1%, 71,7%, 57,4% соответственно ($p=0,049$).

ОВ в случае ПУ опухоли была лучше на сроках 24, 60 и 84 месяца (96,4%, 96,4%, 84,3% соответственно) против группы со СТБ (81,3%, 70,5%, 58,7%) и ЧУ (97,9%, 85,6%, 79,9%), $p=0,038$.

Также в случае с выявленной мутацией IDH1 (кодон 132H) общая ОВ на сроках 24, 60 и 84 месяца была 94,1%, 94,1%, 94,1% соответственно против 71,4%, 47,6%, 47,6% ($p=0,023$).

В ходе проведенного многофакторного анализа получены данные, подтверждающие статистическую значимость наличия мутации гена IDH1, наличия неврологического дефицита до хирургического лечения, радикальности хирургического лечения и размеров опухоли для ОВ пациентов с ДА, имеющими низкий индекс пролиферативной активности. Что касается ЛТ, в ходе исследования установлено, что ЛТ улучшает ВБП, но не влияет на ОВ. Также на ВБП достоверно влияли размеры опухоли до оперативного вмешательства и наличие мутации гена IDH1 [121].

На основании однофакторного и многофакторного анализа такие факторы как: мутация гена IDH1, наличие неврологического дефицита до хирургического лечения, радикальность хирургического лечения, размер опухоли, лучевая терапия - можно считать независимыми факторами прогноза при диффузных астроцитомах больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности.

В ходе проведения логистической регрессии по показателям «послеоперационные осложнения» и «степень резекции» выявлено, что риск развития послеоперационных осложнений был напрямую связан со степенью

резекции и размером опухоли. Риск развития неврологических осложнений в ходе оперативного вмешательства был ниже в группе полного удаления и при размерах опухоли менее 6 см.

Что касается степени резекции, чаще всего полного удаления удавалось достичь в группе пациентов старше 40 лет, при размерах опухоли менее 6 см и в случае больших сроков от манифестации опухоли до проведения операции (более 30 недель).

Таким образом, молодых пациентов в возрасте до 40 лет включительно и с размерами опухоли 6 и более см необходимо рассматривать как группы повышенного риска по частичному удалению опухоли; в свою очередь, в случае частичного удаления и при больших размерах опухоли (6 и более см) возрастает риск возникновения послеоперационного неврологического дефицита.

3.4 Разработка оптимального алгоритма комбинированного лечения диффузных астроцитом супратенториальной локализации с низким индексом пролиферативной активности на основании прогностических групп

С учетом полученных в многофакторном анализе независимых факторов прогноза ОВ и ВБП нами предложены прогностические группы для оптимизации тактики ведения пациентов с диффузными астроцитомами супратенториальной локализации с низким индексом пролиферативной активности. В ходе формирования прогностических групп наличие каждого отдельного прогностического фактора принималось за 1 балл.

Прогностические группы по показателю «общая выживаемость» (факторы прогноза: «дикий тип» мутации IDH1, наличие неврологического дефицита до операции, частичное удаление опухоли, размер опухоли 6 см и более):

- 1) группа хорошего прогноза ОВ (0 баллов);
- 2) группа промежуточного прогноза ОВ (1–2 балла);
- 3) группа неблагоприятного прогноза ОВ (3–4 балла).

В ходе проведения однофакторного анализа установлена статистическая значимость предложенных прогностических групп ($p=0,0003$) по показателю

«общая выживаемость», различия между группами подтверждены в ходе многофакторного анализа ($p=0,0017$) (Рисунки 47-48, Таблицы 56–58).

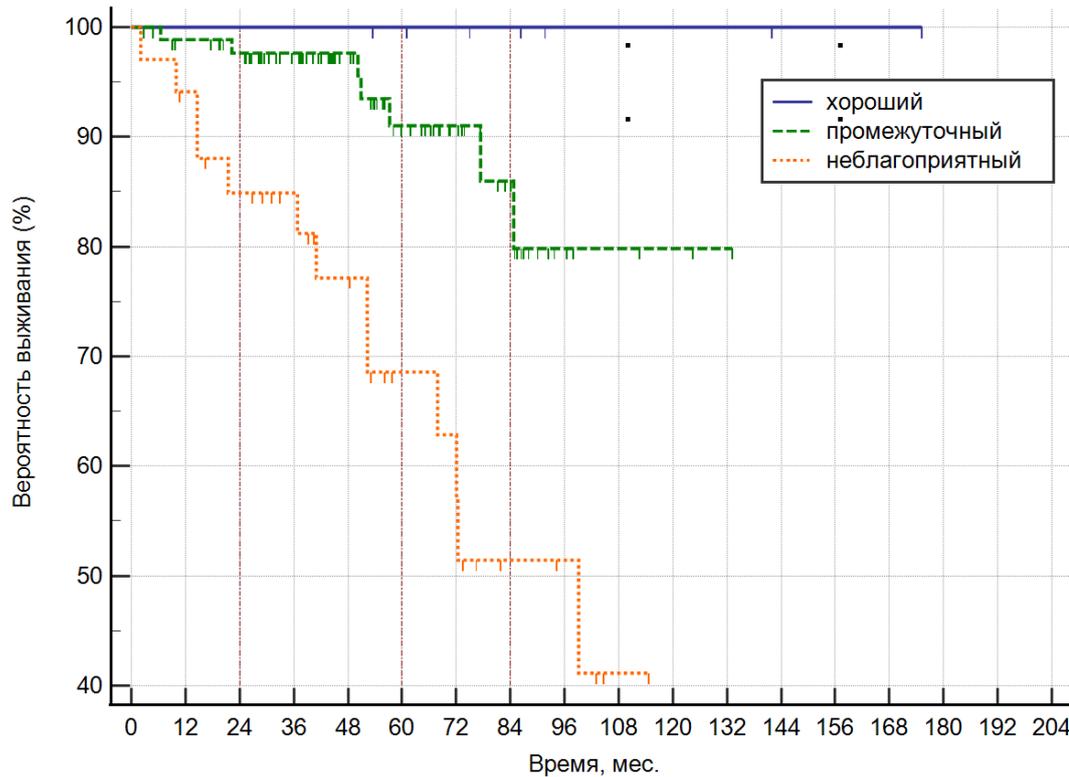


Рисунок 47 – График (Каплана — Мейера) общей выживаемости в группах хорошего, промежуточного и неблагоприятного прогноза ОВ

Таблица 56 – Анализ выживаемости Каплана — Мейера. Группы риска по показателю общая выживаемость. Среднее и медианное время.

Группа прогноза	Среднее	SE	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Хороший	175,16	0,00	175,16–175,16	-	
Промежуточный	119,30	5,04	109,42–129,18	-	
Неблагоприятный	78,89	7,39	64,40–93,37	99,13	52,33 – 99,13

Таблица 57 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю общая выживаемость. Общая модель

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	167,43
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	152,26
Хи-квадрат	15,17
Количество степеней свободы	3
Уровень значимости	P = 0,0017

Таблица 58 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю общая выживаемость. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Группа прогноза	b	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Хороший	-8,07	<0,0001	0,0003	0,0003 – 0,0003
Промежуточный	-3,87	<0,0001	0,02	0,02 – 0,02
Неблагоприятный	5,39	<0,0001	221,045	221,05 – 221,05

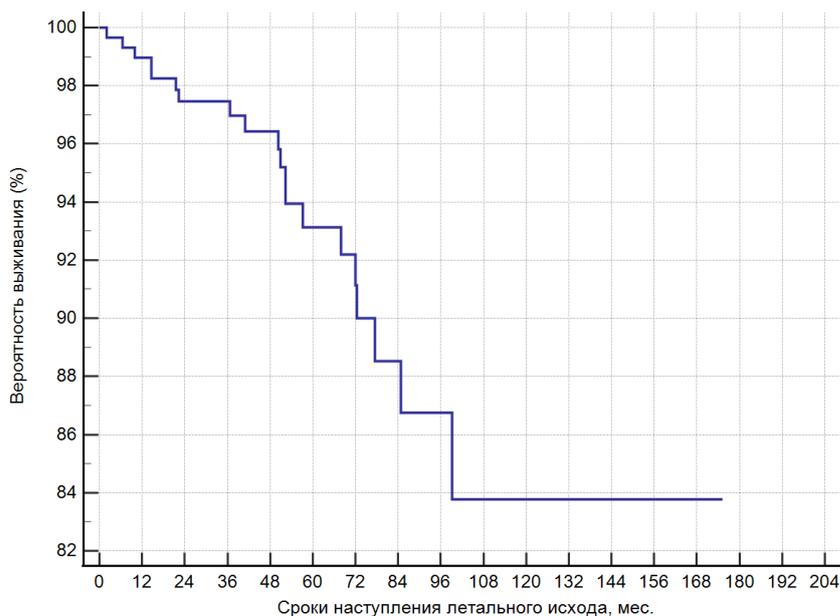


Рисунок 48 – Вероятность выживаемости в группах хорошего, промежуточного и неблагоприятного прогноза ОВ (график пропорциональной регрессии рисков Кокса)

Прогностические группы по показателю «выживаемость без прогрессирования» (факторы прогноза: «дикий тип» мутации IDH1, размер опухоли 6 см и более, отсутствие адьювантной лучевой терапии):

- 1) группа хорошего прогноза ВБП (0 баллов);
- 2) группа промежуточного прогноза ВБП (1–2 балла);
- 3) группа неблагоприятного прогноза ВБП (3 балла).

В ходе проведения однофакторного анализа установлена статистическая значимость предложенных прогностических групп ($p=0,0044$) по показателю «выживаемость без прогрессирования», однако в ходе проведения многофакторного анализа статистически значимо ($p=0,024$) различий между группами выявлено не было (Рисунок 49, Таблицы 59–61).

Таблица 59 – Анализ выживаемости Каплана — Мейера. Группы риска по показателю выживаемость без прогрессирования. Среднее и медианное время

Группа прогноза	Среднее	SE	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Хороший	37,77	3,73	30,46 – 45,08	32,93	21,00 – 45,00
Промежуточный	28,77	2,76	23,35 – 34,19	29,25	20,07 – 35,43
Неблагоприятный	14,03	7,15	0,021 – 28,03	2,03	0,27 – 45,30

Таблица 60 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю выживаемость без прогрессирования. Общая модель

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	773,82
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	764,37
Хи-квадрат	9,45
Количество степеней свободы	3
Уровень значимости	$P = 0,024$

Таблица 61 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю выживаемость без прогрессирования. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Группа прогноза	b	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Хороший	2,16	1,00	8,72	0,0000 – 10,14
Промежуточный	2,64	1,00	14,01	0,0000 – 10,14
Неблагоприятный	3,42	1,00	30,63	0,0000 – 10,14

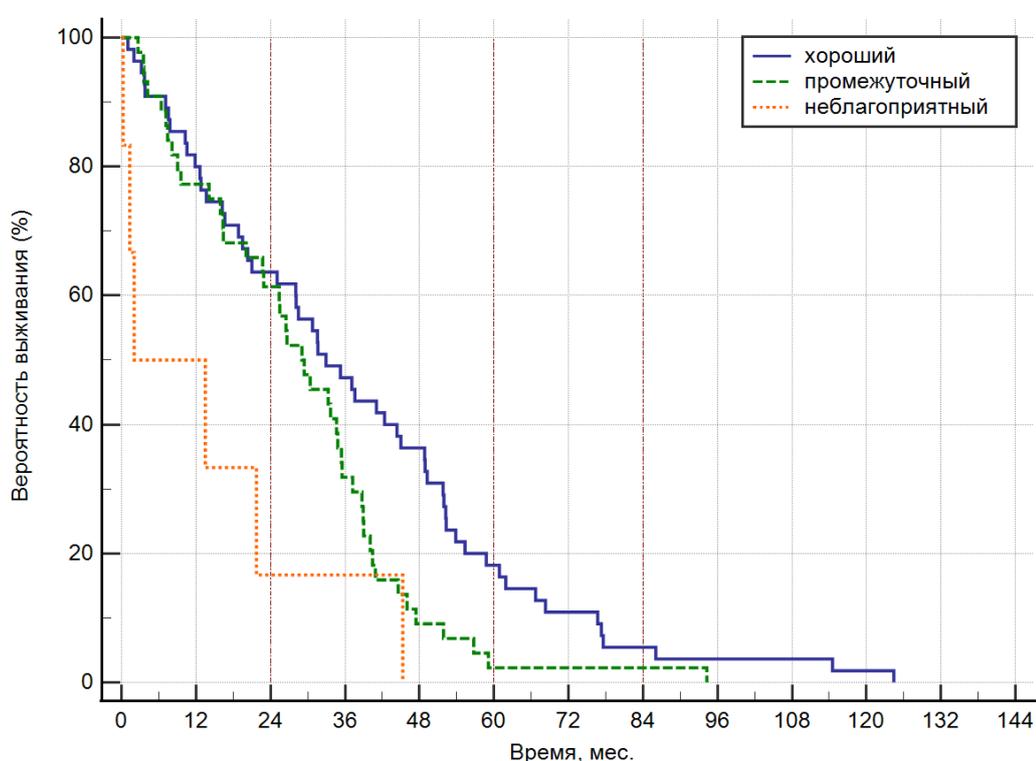


Рисунок 49 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в группах хорошего, промежуточного и неблагоприятного прогноза

Количество прогностических групп было сокращено, статистическая значимость выявлена в ходе однофакторного анализа ($p=0,008$), различия между группами подтверждены в ходе многофакторного анализа ($p=0,009$) (Рисунки 50-51, Таблицы 62–64):

- 1) группа хорошего прогноза ВБП (0–1 балл);
- 2) группа неблагоприятного прогноза ВБП (2–3 балла).

Таблица 62 – Анализ выживаемости Каплана — Мейера. Группы риска по показателю выживаемость без прогрессирования. Среднее и медианное время

Группа прогноза	Среднее	SE	95% ДИ для среднего	Медиана	95% ДИ для медианы
Хороший	37,77	3,73	30,46 – 45,08	32,93	21,00 – 45,00
Неблагоприятный	27,001	2,64	21,82 – 32,18	26,50	16,40 – 34,63

Таблица 63 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю выживаемость без прогрессирования. Общая модель

Логарифмическое правдоподобие –2 нулевой модели	773,82
Логарифмическое правдоподобие –2 полной модели	767,00
Хи-квадрат	6,83
Количество степеней свободы	1
Уровень значимости	P = 0,009

Таблица 64 – Метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. Группы риска по показателю выживаемость без прогрессирования. Коэффициенты и среднеквадратические ошибки

Группа прогноза	b	SE	Вальд	p	Exp(b)	95% ДИ функции Exp(b)
Хороший	-0,54	0,20	6,89	0,0086	0,58	0,39 – 0,87
Неблагоприятный	0,54	0,20	6,89	0,0086	1,71	1,15 – 2,56

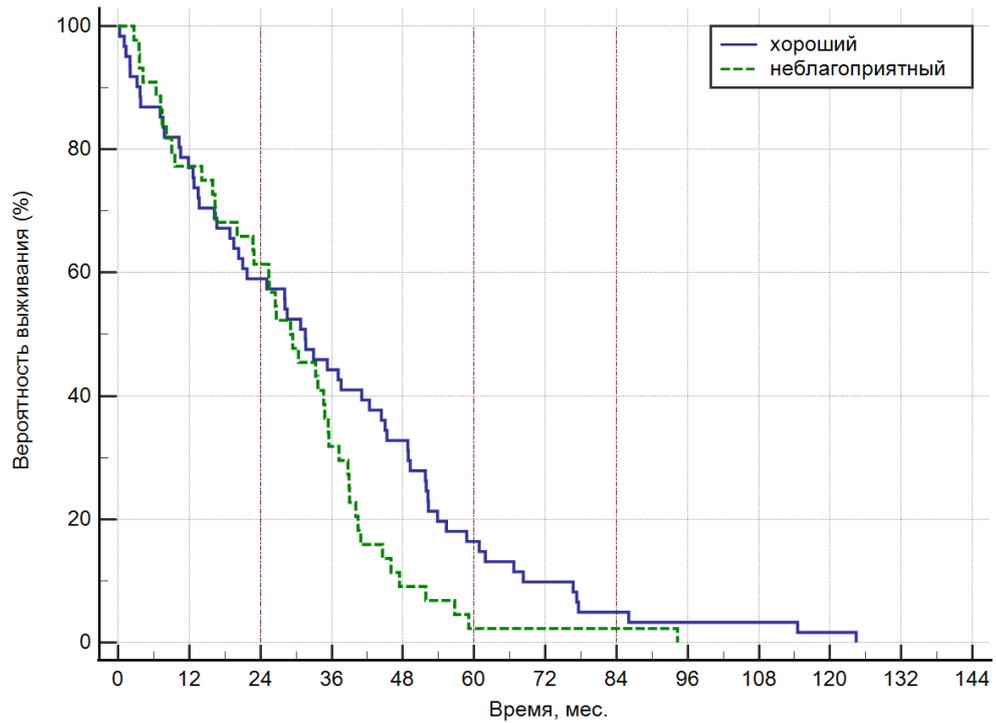


Рисунок 50 – График (Каплана — Мейера) выживаемости без прогрессирования в группах хорошего и неблагоприятного прогноза

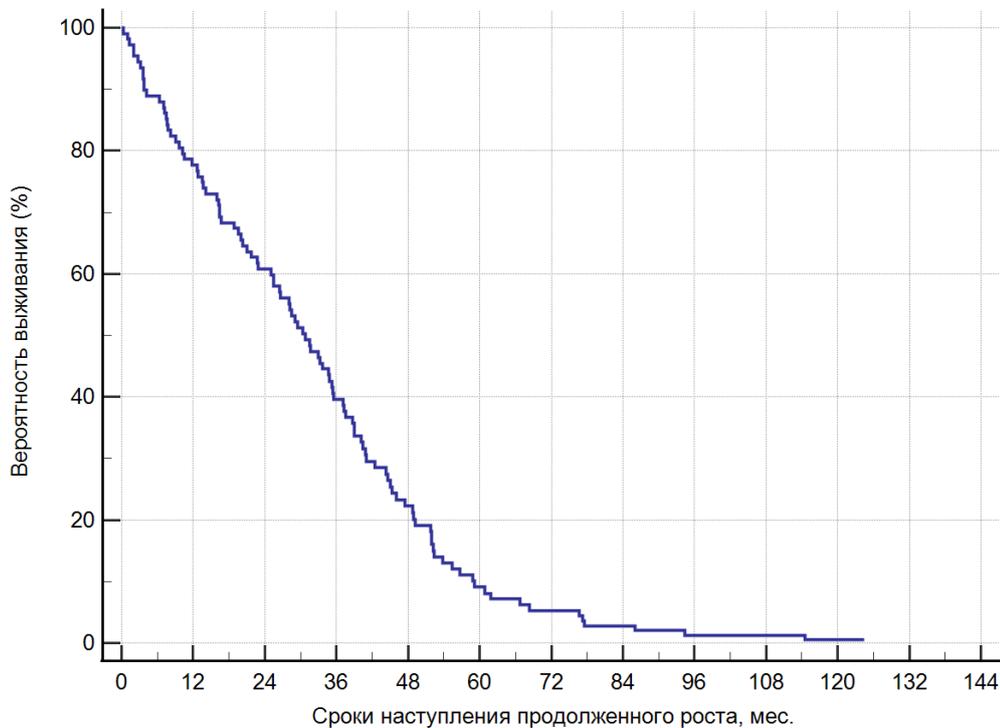


Рисунок 51 – Вероятность выживаемости в группах хорошего и неблагоприятного прогноза ВП (график пропорциональной регрессии рисков Кокса)

В связи с различием между прогностическими факторами по показателям «общая выживаемость» и «выживаемость без прогрессирования» на один фактор (проведение лучевой терапии) можно считать, что группа промежуточного прогноза по показателю «общая выживаемость» аналогична группе хорошего и неблагоприятного риска по показателю «выживаемость без прогрессирования».

Учитывая результаты однофакторного и многофакторного анализа пациентов с диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности, нами был составлен алгоритм лечения, основывающийся на сформированных прогностических группах (Рисунок 52).



Рисунок 52 – Алгоритм комбинированного лечения диффузных астроцитом с низким индексом пролиферативной активности Ki67<5%

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диффузные астроцитомы – наиболее часто встречаемые из всех глиом WHO Grade 2. Среди всех первичных опухолей головного мозга они встречаются с частотой 15–35%. Средняя ОВ, по данным разных авторов, составляет от 5 до 10 лет. В 71,2% случаев первыми симптомами заболевания являются судорожные приступы.

Всего в нашем исследовании приняли участие 153 пациента с впервые выявленными диффузными астроцитомами супратенториальной локализации с индексом Ki67<5%, прошедших стационарное лечение в НМИЦ «Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за период с 2005 по 2015 годы. Средний возраст пациентов составил 36,9±11,7 лет. Среди всех пациентов незначительно преобладали женщины: 80 против 73 мужчин (52,3% и 47,7% соответственно). Среднее время от появления первых клинических признаков до установки диагноза составило 68,2 недель (медиана – 18,7 недель), а среднее время от первых симптомов до непосредственно оперативного вмешательства составило 88,2 недель (медиана – 32,7 недель).

Наиболее часто ДА локализовались в лобной доле – 53%, на втором месте была локализация в височной доле – 44%. Структурная эпилепсия выявлена в 77,8% всех исследуемых случаев.

Чаще всего у пациентов встречалась структурная эпилепсия, которая была диагностирована у 119 пациентов – 77,8%, из которых у 99 (83,2%) отмечались генерализованные приступы, а у 20 (16,8%) – фокальные приступы без нарушения сознания. Головную боль отметили 38 пациентов – 24,8%, у 20 из которых также были и фокальные приступы без потери сознания. Генерализованных приступов ни у одного из пациентов с головной болью не было. Очаговый неврологический дефицит выявлен у 5 пациентов (3,3%), из которых у всех отмечалась пирамидная недостаточность легкой степени выраженности и у двоих пациентов – смешанная афазия.

Распространенность опухоли оценивалась относительно максимального линейного размера опухоли. У 46 пациентов (30,1%) максимальный линейный размер был 6 см и более, размеры менее 6 см выявлены у 107 пациентов (69,9%),

Общее функциональное состояние пациентов оценивалось при помощи шкалы Карновского. В исследование вошли пациенты с минимальным индексом 70%. У 124 (81%) пациентов индекс был более 80 баллов.

Всем пациентам на первом этапе было проведено хирургическое лечение: частичное удаление выполнено 56 пациентам (36,6%), полное удаление достигнуто у 73 пациентов (47,7%); диагностическая стереотаксическая биопсия была проведена 24 пациентам (15,7%).

Радикальность оперативного вмешательства оценивалась на основании проведенной в первые сутки после операции СКТ головного мозга.

Нарастание неврологического дефицита (которое учитывалось как послеоперационное осложнение) было выявлено у 31 больного (20,9%). Стоит отметить, что до операции у всех пациентов в этой группе неврологического дефицита не было. Пирамидная недостаточность легкой степени выраженности после операции была выявлена у 8 пациентов, умеренной – у 2 пациента, гемиплегия была у 1 пациента. У 6 пациентов после операции были выявлены нарушения глубокой чувствительности, сопровождающиеся афферентным гемипарезом. У 6 больных после операции были отмечены речевые нарушения: у 3 – моторная афазия, у 2 – сенсорная афазия, у 1 – амнестическая афазия. Поражение зрительных путей по данным нейроофтальмологического исследования выявлено у 8 пациентов.

Вторым этапом после хирургического лечения 91 пациентом (59,5%) была проведена дистанционная лучевая терапия (РОД – 1,8 Гр до СОД – 54 Гр), 62 пациентам (40,5%) в связи с благоприятным прогнозом ЛТ после операции не проводилась, в этой группе осуществлялось динамическое наблюдение (магнитно-резонансная томография головного мозга (T1-, T2-, FLAIR, T1- с контрастом каждые 3 месяца), при выявлении опухолевой прогрессии 38 пациентам была проведена ЛТ в отдаленном периоде после операции.

Информация о 24 пациентах по поводу проводимой ЛТ в отдаленном периоде отсутствует.

Статус гена IDH1 (кодон 132) был определен методом полимеразной цепной реакции у 31 пациента.

На момент проведения статистического анализа (2020г.) 112 (73,2%) пациентов продолжили наблюдаться, 20 (13,1%) пациентов умерли на разных сроках клинического наблюдения. Среднее время наблюдения составило $4,86 \pm 2,71$ лет с медианой 4,48 лет. Из наблюдения выбыли 21 (13,7%) пациент, и данные об ОВ этих пациентов отсутствуют. Медиана ОВ составила 53,1 месяца. ОВ на сроках 12, 60 и 84 месяца составила 97,7%, 85,7% и 76,8% соответственно. ВБП оценена у 127 пациентов: 20 (13,1%) из которых продолжают наблюдаться, признаков прогрессии нет, у 107 (69,9%) пациентов отмечался продолженный рост на различных сроках, данные о 26 (17%) пациентах отсутствуют. Медиана ВБП составила 30,4 месяца. ВБП на сроках 12, 36, 60 и 84 месяца составила 77,1%, 39%, 10,5% и 3,8% соответственно.

В ходе однофакторного анализа выявлено, что статистически значимыми факторами риска ВБП были: распространенность опухоли, проведенная после операции лучевая терапия, выявленная мутация в гене IDH1.

Пациенты с максимальным линейным размером опухоли до 6 см имели лучшие показатели ВБП ($p=0,01$) на сроках 24, 60 и 84 месяцев (67,1%, 12,7%, 3,8% соответственно против группы с максимальным линейным размером опухоли более 6 см 38,5%, 3,8% и 3,8%). Медиана ВБП (95%ДИ) составила 34,63 месяца (28,07–124,40) против 16,40 месяца (7,17–94,30).

Пациенты, которым была проведена ЛТ после хирургического удаления, имели лучшие показатели ВБП ($p=0,044$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (62,1%, 15,1%, 5,1% соответственно против 57,1%, 2,2% и 0%). Медиана ВБП (95%ДИ) составила 30,77 месяца (28,45–41,78) против 26,67 месяца (15,93–35,43). Пациенты, которым была проведена ЛТ отсрочено, имели худшие показатели ОВ, однако разница между группами была статистически недостоверной.

Пациенты, у которых была выявлена мутация гена IDH1 (132H), имели лучшие показатели ВБП ($p=0,0082$) на сроках 24, 60 и 84 месяца (61,5%, 23,1%, 7,69% соответственно против 28,6%, 0% и 0%). Медиана ВБП (95%ДИ) составила 35,27 месяца (14,49–35,35) против 3,7 месяца (2,03–51,93).

На ОВ статистически значимо оказывали влияние: наличие неврологического дефицита до хирургического лечения, распространенность опухоли, степень хирургической резекции и наличие мутации в гене IDH1 опухоли.

Показатели ОВ были лучше в группе пациентов без неврологического дефицита на сроках 24, 60 и 84 месяца: 95,1%, 86,1%, 76,9% против 75%, 75%, 0% соответственно ($p=0,0092$).

Показатели ОВ были лучше у пациентов с максимальным линейным размером опухоли до 6 см на сроках 24, 60 и 84 месяца: 95,8%, 89,5%, 77,3% против группы с максимальным линейным размером опухоли 6 см и более 90,1%, 71,7%, 57,4% соответственно ($p=0,0499$).

ОВ в случае ПУ опухоли была лучше на сроках 24, 60 и 84 месяца (96,4%, 96,4%, 84,3% соответственно) против группы с СТБ (81,3%, 70,5%, 58,7%) и ЧУ (97,9%, 85,6%, 79,9%), $p=0,0377$.

В случае ДА с выявленной мутацией IDH1 ОВ на сроках 24, 60 и 84 месяца была 94,1%, 94,1%, 94,1% соответственно против 71,4%, 47,6%, 47,6% ($p=0,0256$).

В ходе проведенного многофакторного анализа были получены данные, подтверждающие статистическую значимость наличия мутации в гене IDH1 опухоли, наличия неврологического дефицита до хирургического лечения, радикальности хирургического лечения и размеров опухоли для ОВ пациентов с ДА, имеющими низкий индекс пролиферативной активности. Что касается ЛТ, в ходе исследования установлено, что ЛТ улучшает ВБП, но не влияет на ОВ, что не противоречит данным рандомизированного исследования EORTC 22845. Также на ВБП достоверно влияли размеры опухоли до оперативного вмешательства и наличие мутации гена IDH1 [121].

Проведя сравнительную характеристику международных исследований, в ходе которых были оценены различные прогностические факторы диффузных астроцитом низкой степени злокачественности, выделен дополнительный фактор прогноза, а именно статус гена IDH1 (132 кодон), который также необходимо учитывать при выборе тактики лечения пациентов с впервые выявленными ДА. Следует учитывать, что большинство авторов анализировали не столь однородную группу пациентов, включая, кроме диффузных астроцитом, и другие типы глиом WHO Grade 2 (Таблица 65).

Таблица 65 – Анализ факторов прогноза ДАНСЗ по данным различных авторов

Факторы риска	Выживаемость	Наши данные	Karim и соавт. [116]	Shaw и соавт. [195]	Gorlia и соавт. [83]	AOP, AHP, RUSSCO, EANO, ESMO [19]	NCCN 2015 [180]
Возраст (более 40 лет)	ОВ			+		+	+
	БПВ		+				
Неврологический дефицит до хирургического лечения	ОВ	+	+		+	+	
	БПВ		+				
	БПВ						
Сроки от манифестации опухоли до хирургического лечения (более 30 недель)	ОВ				+		
	БПВ						

Распространенность опухоли (6 см и более)	ОВ	+	+	+	+	+	
	БПВ	+	+				
Дислокация срединных структур	ОВ					+	
	БПВ						
Шкала Карновского, 80 баллов и менее	ОВ		+				
	БПВ						
Частичная резекция либо проведение СТБ	ОВ	+	+			+	+
	БПВ		+				
Лучевая терапия	ОВ				+		
	БПВ	+					
<u>Статус IDH 1</u>	ОВ	+					
	БПВ	+					
Отсутствие олигодендроглиального компонента	ОВ		+	+	+	+	

Учитывая результаты анализа показателей ОВ и ВВП пациентов с диффузными астроцитомами с низким индексом пролиферативной активности, анализ литературных данных, был определен подход к лечению данной категории больных.

При появлении приступов судорог у пациентов старше 18 лет с неотягощенным анамнезом по эпилепсии либо в случае выявления очаговой неврологической симптоматики любой степени выраженности необходимо безотлагательное выполнение магнитно-резонансной томографии (T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR) головного мозга.

В случае подозрения на ДАНСЗ необходимо проведение хирургического лечения с последующим патологоморфологическим, иммуногистохимическим исследованием, а в случае подтверждения диагноза «диффузная астроцитома» – и генетическим исследованием для определения статуса гена IDH. В случае

невозможности проведения радикальной операции необходимо проведение стереотаксической биопсии опухоли с последующим патогистологическим, иммуногистохимическим и генетическим исследованиями.

Хирургическое лечение пациентов с ДА необходимо проводить в специализированных нейрохирургических стационарах с возможностью проведения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Необходимо проведение максимально возможного удаления опухоли в пределах функционально значимых зон.

Что касается ЛТ, опираясь на рекомендации АНР, АОР, RUSSCO, принимая во внимание данные рандомизированных исследований (более высокие дозы дистанционной ЛТ не улучшают показатели выживаемости, лишь повышая токсичность терапии), всем пациентам с подтвержденным диагнозом «диффузная астроцитома» необходима оценка целесообразности проведения ЛТ в каждом конкретном случае с рекомендуемой СОД 45–50Гр.

Тактика адьювантной терапии должна выстраиваться на основании прогностических групп с учетом следующих факторов риска:

- 1) «дикий тип» мутации IDH1;
- 2) наличие неврологического дефицита до операции;
- 3) частичное удаление опухоли;
- 4) размер опухоли 6 см и более.

В группе хорошего прогноза ОВ (отсутствие факторов риска), возможно динамическое наблюдение, выполнение МРТ головного мозга (T1-, T2-, FLAIR, T1- с контрастом) каждые 3–6 месяцев. В группе промежуточного прогноза ОВ (наличие 1 или 2 факторов риска) необходимо проведение ЛТ с рекомендуемой СОД 45–50Гр с последующим наблюдением (нейровизуализация каждые 3–6 месяцев). В группе неблагоприятного прогноза ОВ (3 или 4 фактора), либо в случае проведения СТБ, необходимо проведение дистанционной ЛТ и консультации химиотерапевта для решения вопроса проведения ХТ, в дальнейшем также необходимо проведение динамического наблюдения (выполнение МРТ головного мозга каждые 3 месяца).

ВЫВОДЫ

1. Медиана общей выживаемости пациентов, проходивших лечение по поводу впервые выявленных диффузных астроцитом с низким индексом пролиферативной активности, составила 53,1 месяца (ОВ на сроках 12 и 60 месяцев - 97,7% и 85,7% соответственно), медиана выживаемости без прогрессирования - 30,4 месяца (ВБП на сроках 12 и 60 месяцев - 77,1% и 10,5% соответственно); медиана наблюдения составила 4,48 года.

2. Лечебным фактором прогноза выживаемости пациентов с диффузными астроцитомами является степень удаления опухоли: 96,4% на сроке 5 лет в группе пациентов с полным удалением опухоли, в сравнении с 85,6% в группе с частичным удалением и 70,5% в группе со стереотаксической биопсией ($p=0,038$). Послеоперационная лучевая терапия (РОД – 1,8 Гр до СОД – 54 Гр) является фактором прогноза выживаемости без прогрессирования: 14,5% на сроке 5 лет в группе послеоперационной лучевой терапии, в сравнении с 2,6% в группе без лучевой терапии ($p=0,045$).

3. Клиническими факторами прогноза общей выживаемости пациентов являются: распространенность опухоли ($p=0,049$), выраженность неврологического дефицита до хирургического лечения ($p=0,008$) и наличие мутации в гене IDH1 ($p=0,023$). Распространенность опухоли ($p=0,0001$), статус гена IDH1 ($p=0,002$) и послеоперационная лучевая терапия ($p=0,044$) ассоциированы с выживаемостью без прогрессирования.

4. Возникновение неврологического дефицита после операции было выявлено у 20,9% больных ($n=31$). Риск развития неврологических осложнений был ассоциирован с частичным удалением опухоли (выше в 2,6 раз относительно полного удаления, $p=0,018$) и размером опухоли 6 и более см (выше в 1,9 раз относительно меньших размеров, $p=0,034$).

5. Созданные на основе значимых лечебных и клинических факторов прогностические группы позволили разработать алгоритм лечения пациентов с впервые выявленными диффузными астроцитомами с низким индексом

пролиферативной активности, который позволяет персонифицировать лечение этой когорты пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с впервые выявленными диффузными астроцитомами больших полушарий головного мозга с низким индексом пролиферативной активности ($Ki67 < 5\%$) старше 18 лет необходимо проведение хирургического лечения с целью максимально радикального удаления опухоли при возможности микрохирургического удаления без риска нарастания неврологической симптоматики.

2. Пациентов моложе 40 лет включительно и с размерами опухоли 6 и более см необходимо рассматривать как группы повышенного риска по частичному удалению опухоли; в свою очередь, в случае частичного удаления и при больших размерах опухоли (6 и более см) возрастает риск возникновения послеоперационного неврологического дефицита, что определяет необходимость более тщательного планирования нейрохирургического этапа лечения пациентов данных групп и использования различных вариантов интраоперационных технологий (нейрофизиологический мониторинг, интраоперационное пробуждение).

3. В группе хорошего прогноза ОВ (отсутствие факторов риска), возможно динамическое наблюдение, выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга (T1-, T2-, FLAIR, T1- с контрастом) каждые 3–6 месяцев. В группе промежуточного прогноза ОВ (наличие 1 или 2 факторов риска) необходимо проведение лучевой терапии, наблюдение в динамике – нейровизуализация каждые 3–6 месяцев. В группе неблагоприятного прогноза (3 или 4 фактора), либо в случае проведения СТБ, необходимо проведение специального лечения с последующим наблюдением в динамике каждые 3 месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА – анапластическая астроцитома
- АОР – Ассоциации онкологов России
- АНР – Ассоциация нейрохирургов России
- ВОЗ (WHO) – Всемирная организация здравоохранения
- ВБП – выживаемость без прогрессирования
- ГНСЗ – глиомы низкой степени злокачественности
- Гр – Грей, единица поглощенной дозы
- ГБ – глиобластома
- ДИ – доверительный интервал
- ДА – диффузная астроцитома
- ДАНСЗ - диффузная астроцитома низкой степени злокачественности
- ДА NOS – диффузная астроцитома с неуточненным статусом мутации изоцитратдегидрогеназы
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗНО – злокачественные новообразования
- ИГХ – иммуногистохимическое тестирование
- ЛТ – лучевая терапия
- МГБ – мультиформная глиобластома
- МАИР – международное агентство по изучению рака
- МКБ-10 – международная классификация болезней 10 пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОВ – общая выживаемость
- ПОГМ – первичные опухоли головного мозга
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ-ФДГ – позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой
- ПЭТ-МЕТ – позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -метионином
- ПЭТ-18F-FET – позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фторэтилтирозином.
- ПЭТ-ФЛТ позитронно-эмиссионная томография с 3'-деокси-3'-[18F]-фтортимидином

РФ – Российская Федерация

СОД – суммарная очаговая доза

СНГ – Содружество Независимых Государств

СТБ – стереотаксическая биопсия

СКО – среднее квадратическое отклонение

СКТ – спиральная компьютерная томография

США – Соединенные Штаты Америки

ПУ – полное удаление опухоли

фМРТ – функциональная МРТ

ХТ – химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

ЧУ – частичное удаление опухоли

5-ALA – 5-аминолевулиновая кислота

ASCO – Американское общество клинической онкологии

CBTRUS (The Central Brain Tumor Registry of the United States) – центральный регистр опухолей головного мозга США

CBV – церебральный объем крови

CI5 (Cancer Incidence on Five Continents) – заболеваемость раком на пяти континентах

GFAP (ГФКП) – глиальный фибриллярный кислый белок

Ki-67 – индекс пролиферативной активности

IDH – изоцитратдегидрогеназа

DSC-MPT – магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием

EANO (European Association of Neuro-Oncology) – Европейская ассоциация нейроонкологов

ESMO (European Society for Medical Oncology) – Европейская ассоциация медицинской онкологии

EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) – Европейская организация по исследованию и лечению рака

log rank – логранговый критерий

MGMT – Об-метилгуанин-метилтрансфераза

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Национальная всеобщая онкологическая сеть

p – уровень значимости

PCV – схема химиотерапии: ломустин, прокарбазин, винкристин

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PVA – схема химиотерапии: нидран, винкристин, прокарбазин

r – коэффициент корреляции

R – множественный коэффициент корреляции

rCBV – относительный церебральный объем крови

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) – радиотерапевтическая онкологическая группа

RUSSCO – Российское общество клинической онкологии

SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) – Программа Национального института рака США «надзор, эпидемиология и конечные результаты»

TERT – теломеразная обратная транскриптаза

TMZ – темозоломид

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешин, В.А. Астроцитомы низкой степени злокачественности полушарий большого мозга. / В.А. Алешин, В.Б. Карахан, Н.Н. Блохина // Современная онкология. – 2005. – Т.7. – №.2. – С. 53-61.
2. Берестов, Д.С. Экспрессия глиального фибриллярного кислого белка и белка S100B в коре полушарий большого мозга при оксидативном стрессе. / Д.С. Берестов, Т.И. Решетникова // Морфология. – 2009. – Т. 136. – №. 4. – С. 19-19.
3. Борисов, К.Е. Генные нарушения и молекулярно-генетические подтипы злокачественных глиом. / К.Е. Борисов, Д.Д. Сакаева // Архив патологии. – 2013. – Т. 75. – №. 3. – С. 52-61.
4. Борисов, К.Е. Факторы прогноза и подходы к лечению диффузных глиом низкой степени злокачественности. / К.Е. Борисов, Д.Д. Сакаева // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4. – №. 6. – С. 83-89.
5. Герелис, А.Т. Опухоли ЦНС по секционным данным патологоанатомического отделения Краснодарской краевой клинической больницы за 5 лет (1963-1967). / А.Т. Герелис // К.: Кубанский медицинский институт. – 1972. – Т. 39. – С. 212-215.
6. Гринберг, М.С. Нейрохирургия. / М.С. Гринберг; пер. с англ. – М.: Медпресс-информ., 2010 – 1008 с.
7. Гуляева, С.Е. Структура и результаты лечения опухолей головного мозга. / С.Е. Гуляева, В.Э. Банашкевич, А.В. Лантух // Н.Н.: Материалы II съезда нейрохирургов России. – 1998. – С. 140.
8. Дяченко, А.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга:(обзор литературы) / А.А. Дяченко, А.В. Субботина, Т.Р. Измайлов и др. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2013. – Т. 1. – №. 13.
9. Дюсембеков, Е.К. Эпидемиологические аспекты злокачественных опухолей головного мозга в Казахстане / Е.К. Дюсембеков // С.П.:

- Поленовские чтения: Всероссийская научно-практическая конференция. – 2008. – С. 257.
10. Ишматов, Р.Ф. Клиническая эпидемиология первичных опухолей головного мозга взрослого населения Ульяновской области за период 1996-2005гг. / Р.Ф. Ишматов, А.И. Мидленко // С.П.: Поленовские чтения: Всероссийская научно-практическая конференция. – 2008. – С. 203.
 11. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: ФГБУ «МНИОИ им. ПА Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2020. – С. 15-16.
 12. Ковалев, Г.И. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга на территории Краснодарского края. / Г.И. Ковалев, Г.Г. Музлаев // М.: Материалы IV съезда нейрохирургов России. – 2006. – С. 178-179.
 13. Колотов, К.А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга / К.А. Колотов, О.В. Машковцев, Б.Н. Бейн // Медицинский альманах. – 2012. – №. 4.
 14. Коршунов, А.Г. Прогностическое значение иммуногистохимического выявления апоптоза и экспрессии белков лекарственной устойчивости / А.Г. Коршунов, Р.В. Сычева //Арх. патол. – 1996. – №. 2. – С. 32-37.
 15. Коршунов, А.Г. Иммуногистохимическое изучение экспрессии онкобелка p53 в астроцитарных глиомах больших полушарий головного мозга / А.Г. Коршунов, Р.В. Сычева //Архив патологии. – 1996. – №. 6. – С. 37-42.
 16. Коршунов, А.Г. Прогностическое значение онкоассоциированных белков и апоптоза в глиобластомах больших полушарий головного мозга / А.Г. Коршунов, А.В. Голанов, Р.В. Сычева, И.Н. Пронин // Вопр. нейрохирургии. – 1999. – №. 1. – С. 3-7.
 17. Лосев, Ю.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в сельской местности (на модели Ленинградской области) / Ю.А. Лосев // Режим доступа: <http://www.neuro.neva.ru>. – 2003.

18. Лукас, В.Э. Гистологическая структура и заболеваемость отдельными видами первичных опухолей головного мозга в Эстонской ССР. / В.Э. Лукас // Таллинн.: Проблемы васкулярной патологии мозга и психофармакологии. – 1977. – С. 24-25.
19. Мацко, Д.Е. Классификация опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016) / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко // Российский нейрохирургический журнал им. профессора АЛ Поленова. – 2016. – Т. 8. – №. 4. – С. 5-11.
20. Милюков, С.М. Диагностика и лечение первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности / С.М. Милюков // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2016. – Т. 16. – №. 2.
21. Потапов, А.А. Интраоперационная флуоресцентная диагностика и лазерная спектроскопия в хирургии глиальных опухолей головного мозга / А.А. Потапов, А.Г. Гаврилов, С.А. Горяйнов, и др. // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени НН Бурденко. – 2012. – Т. 76. – №. 5. – С. 3-12.
22. Потапов, А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы / А.А. Потапов, Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова и др. // Acta Neuropathol. – 2016. – Т. 131. – №. 6. – С. 803-20.
23. Чумаков, П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П.М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – №. 1. – С. 3-52.
24. Юсубалиева, Г.М. Иммунохимический анализ глиофибриллярного кислого белка в оценке астроглиальной реакции при экспериментальной глиоме С6 / Г.М. Юсубалиева, В.П. Баклаушев, О.И. Гурина и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2010. – №. 1. – С. 17-22.
25. Abdulrauf, S.I. Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma / S.I. Abdulrauf, K. Edvardsen, K.L. Ho et al. // Journal of neurosurgery. – 1998. – Т. 88. – №. 3. – С. 513-520.

26. Asher, G. 20S proteasomes and protein degradation “by default” / G. Asher, N. Reuven, Y. Shaul // *Bioessays*. – 2006. – T. 28. – №. 8. – C. 844-849.
27. Balss, J. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors / J. Balss, J. Meyer, W. Mueller et al. // *Acta neuropathologica*. – 2008. – T. 116. – №. 6. – C. 597-602.
28. Barcia, J.A. Stereotactic radiosurgery of deeply seated low grade gliomas / J.A. Barcia, J.L. Barcia-Salorio, C. Ferrer et al. // *Advances in Radiosurgery*. – Springer, Vienna, 1994. – C. 58-61.
29. Barker, F.G. Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors / F.G. Barker, S.M. Chang, S.L. Huhn et al. // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 1997. – T. 80. – №. 5. – C. 936-941.
30. Barnholtz-Sloan, J.S. Relative survival rates and patterns of diagnosis analyzed by time period for individuals with primary malignant brain tumor, 1973–1997 / J.S. Barnholtz-Sloan, A.E. Sloan, A.G. Schwartz // *Journal of neurosurgery*. – 2003. – T. 99. – №. 3. – C. 458-466.
31. Batista, L.F.Z. Differential sensitivity of malignant glioma cells to methylating and chloroethylating anticancer drugs: p53 determines the switch by regulating xpc, ddb2, and DNA double-strand breaks / L.F. Batista, W.P. Roos, W.P. Christmamann et al. // *Cancer research*. – 2007. – T. 67. – №. 24. – C. 11886-11895.
32. Bauman, G. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis / G. Baumann, K. Lote, D. Larson et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 1999. – T. 45. – №. 4. – C. 923-929.
33. Baumert, B.G. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). / B.G. Baumert, W.P. Mason, G. Ryan et al. // *EORTC 22033-26033* – 2013.

34. Baumert, B.G. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? / B.G. Baumert, R. Stupp // *Low-Grade Gliomas*. – Springer, Vienna, 2010. – C. 159-182.
35. Baumert, B.G. Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy / B.G. Baumert, R. Stupp // *Annals of oncology*. – 2008. – T. 19. – C. vii217-vii222.
36. Becker, K. DNA repair protein MGMT protects against N-methyl-N-nitrosourea-induced conversion of benign into malignant tumors / K. Becker, C. Gregel, C. Fricke et al. // *Carcinogenesis*. – 2003. – T. 24. – №. 3. – C. 541-546.
37. Belanich, M. Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltransferase and survival of brain tumor patients treated with carmustine / M. Belanich, M. Pastor, T. Randall et al. // *Cancer research*. – 1996. – T. 56. – №. 4. – C. 783-788.
38. Berger, M. S. Low-grade gliomas associated with intractable epilepsy: seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection / M.S. Berger, S. Ghatan, M. Haglund et al. // *Journal of neurosurgery*. – 1993. – T. 79. – №. 1. – C. 62-69.
39. Black, P.M.L. Craniotomy for tumor treatment in an intraoperative magnetic resonance imaging unit / P.M. Black, E. Alexander III, C. Martin et al. // *Neurosurgery*. – 1999. – T. 45. – №. 3. – C. 423-433.
40. Blanc, J.L. Correlation of clinical features and methylation status of MGMT gene promoter in glioblastomas / J.L. Blanc, M. Wager, J. Guilhot et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2004. – T. 68. – №. 3. – C. 275-283.
41. Bleeker, F.E. IDH1 mutations at residue p. R132 (IDH1R132) occur frequently in high-grade gliomas but not in other solid tumors / F.E. Bleeker, S. Lamba, S. Leenstra et al. // *Human mutation*. – 2009. – T. 30. – №. 1. – C. 7-11.
42. Boissonneau, S. Identifying clinical risk in low grade gliomas and appropriate treatment strategies, with special emphasis on the role of surgery / S.

- Boissonneau, H. Duffau // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2017. – T. 17. – №. 8. – C. 703-716.
43. Bondy, M.L. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium / M.L. Bondy, M.E. Scheurer, B. Malmer et al. // *Cancer*. – 2008. – T. 113. – №. S7. – C. 1953-1968.
44. Brada, M. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas / M. Brada, L. Viviers, C. Abson et al. // *Annals of oncology*. – 2003. – T. 14. – №. 12. – C. 1715-1721.
45. Brat, D.J. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for “Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV” / D.J. Brat, K. Aldape, H. Colman et al. // *Acta neuropathologica*. – 2018. – T. 136. – №. 5. – C. 805-810.
46. Brell, M. Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase determined by promoter hypermethylation and immunohistochemical expression in anaplastic gliomas / M. Brell, A. Tortosa, E. Verger et al. // *Clinical cancer research*. – 2005. – T. 11. – №. 14. – C. 5167-5174.
47. Breunig, J.J. Ets factors regulate neural stem cell depletion and gliogenesis in Ras pathway glioma / J.J. Breunig, R. Levy, C.D. Antonuk et al. // *Cell reports*. – 2015. – T. 12. – №. 2. – C. 258-271.
48. Brock, C.S. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule / C.S. Brock, E.S. Newlands, S.R. Wedge et al. // *Cancer Research*. – 1998. – T. 58. – №. 19. – C. 4363-4367.
49. Brooks, C. L. p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond / C.L. Brooks, W. Gu // *Molecular cell*. – 2006. – T. 21. – №. 3. – C. 307-315.
50. Buckner, J.C. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities / J.C. Buckner, D. Gesme Jr., J.R. O’Fallon et al. // *Journal of clinical oncology*. – 2003. – T. 21. – №. 2. – C. 251-255.

51. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways / Cancer Genome Atlas Research Network et al. // Nature. – 2008. – Т. 455. – №. 7216. – С. 1061.
52. Cancer Registry of Norway. // URL: <http://www.kreftregisteret.no/en/TheRegistries/Cancer-Statistics/> (дата обращения 18.12.2012)
53. Carpentier, A. Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy / A. Carpentier, K.R. Pugh, M. Westerveld et al. // Epilepsia. – 2001. – Т. 42. – №. 10. – С. 1241-1254.
54. Caseiras, G.B. Relative cerebral blood volume measurements of low-grade gliomas predict patient outcome in a multi-institution setting / G.B. Caseiras, S. Chheang, J. Babb et al. // European journal of radiology. – 2010. – Т. 73. – №. 2. – С. 215-220.
55. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008. // URL http://www.cbtrus.org/2012-NPCR-SEER/CBTRUS_Report_2004-2008_3-23-2012.pdf (дата обращения 28.12.2012)
56. Central Brain Tumor Registry of the United States et al. Statistical report: primary brain tumors in the United States, 1998–2002 // Hinsdale (Illinois): Central Brain Tumor Registry of the United States. – 2005.
57. Chaichana, K.L. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas / K.L. Chaichana, M.J. McGirt, J. Latta et al. // Journal of neurosurgery. – 2010. – Т. 112. – №. 1. – С. 10-17.
58. Chaichana, K.L. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma / K.L. Chaichana, I. Jusue-Torres, R. Navarro-Ramirez et al. // Neuro-oncology. – 2014. – Т. 16. – №. 1. – С. 113-122.

59. Chang, E.F. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations / E.F. Chang, R.A. Gabriel, M.B. Potts et al. // *Neurosurgery*. – 2009. – T. 65. – №. 1. – C. 31-38.
60. Chang, E.F. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas / E.F. Chang, M.B. Potts, G.E. Keles et al. // *Journal of neurosurgery*. – 2008. – T. 108. – №. 2. – C. 227-235.
61. Chang, E.F. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults / E.F. Chang, J.S. Smith, S.M. Chang et al. // *Journal of neurosurgery*. – 2008. – T. 109. – №. 5. – C. 817-824.
62. Chang, S.M. Integration of preoperative anatomic and metabolic physiologic imaging of newly diagnosed glioma / S.M. Chang, S. Nelson, S. Vandenberg et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2009. – T. 92. – №. 3. – C. 401.
63. Chen, D. ARF-BP1/Mule is a critical mediator of the ARF tumor suppressor / D.Chen, N.Kon, M. Li et al. // *Cell*. – 2005. – T. 121. – №. 7. – C. 1071-1083.
64. Claus, E.B. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information / E.B. Claus, K.M. Walsh, J.K. Wiencke et al. // *Neurosurgical focus*. – 2015. – T. 38. – №. 1. – C. E6.
65. Claus, E.B. Survival rates in patients with low-grade glioma after intraoperative magnetic resonance image guidance / E.B. Claus, A. Horlacher, L. Hsu et al. // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2005. – T. 103. – №. 6. – C. 1227-1233.
66. Claus, E.B., Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low grade gliomas: data from the SEER program, 1973–2001 / E.B. Claus, P.M. Black // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2006. – T. 106. – №. 6. – C. 1358-1363.
67. Combs, S.E. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary oligodendroglioma and oligoastrocytoma / S.E. Combs, D. Schulz-Ertner, C. Thilmann et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2005. – T. 62. – №. 3. – C. 797-802.

68. Danchaivijitr, N. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? / N. Danchaivijitr, A.D. Waldman, D.J. Tozer et al. // *Radiology*. – 2008. – T. 247. – №. 1. – C. 170-178.
69. Daniels, T.B. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51 / T.B. Daniels, P.D. Brown, S.J. Felten et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2011. – T. 81. – №. 1. – C. 218-224.
70. Delev, D. Surgical management of lower-grade glioma in the spotlight of the 2016 WHO classification system / D. Delev, D.H. Heiland, P. Franco et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2019. – T. 141. – №. 1. – C. 223-233.
71. Dornan, D. The ubiquitin ligase COP1 is a critical negative regulator of p53 / D. Dornan, I. Wertz, H. Shimizu et al. // *Nature*. – 2004. – T. 429. – №. 6987. – C. 86.
72. Douw, L. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up / L. Douw, M. Klein, S.S. Fagel et al. // *The Lancet Neurology*. – 2009. – T. 8. – №. 9. – C. 810-818.
73. Dowling, C. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens / C. Dowling, A.W. Bollen, S.M. Noworolski et al. // *American journal of neuroradiology*. – 2001. – T. 22. – №. 4. – C. 604-612.
74. Dubbink H. J. et al. IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide / H.J. Dubbink, W. Taal, R. van Marion et al. // *Neurology*. – 2009. – T. 73. – №. 21. – C. 1792-1795.
75. Duffau, H. Preferential brain locations of low grade gliomas: Comparison with glioblastomas and review of hypothesis / H. Duffau, L. Capelle // *Cancer*. – 2004. – T. 100. – №. 12. – C. 2622-2626
76. Duffau, H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up / H. Duffau // *Acta neurochirurgica*. – 2016. – T. 158. – №. 1. – C. 51-58.

77. Duffau, H. New concepts in the management of diffuse low-grade glioma: proposal of a multistage and individualized therapeutic approach / H. Duffau, L. Taillandier // *Neuro-oncology*. – 2015. – Т. 17. – №. 3. – С. 332-342.
78. Esteller, M. Inactivation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia / M. Esteller, M. Toyota, M. Sanchez-Cespedes et al. // *Cancer research*. – 1999. – Т. 59. – №. 4. – С. 793-797.
79. Esteller, M. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents / M. Esteller, J. Garcia-Foncillas, E. Andion et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Т. 343. – №. 19. – С. 1350-1354.
80. Fan, K.J. Ethnic distribution of primary central nervous system tumors in Washington, DC, 1971 to 1985 / K.J. Fan, G.H. Pezeshkpour // *Journal of the National Medical Association*. – 1992. – Т. 84. – №. 10. – С. 858.
81. Ferlay, J. GLOBOCAN 2008 v1. 2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France / J. Ferlay // Lyon (France). – 2010.
82. Ferlay J., Heanue M., Boyle P. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific Publication, No. 160.
83. Finnish cancer registry. Institute of statistical and epidemiological cancer research. // URL: <http://www.cancer.fi/syoparekisteri/en/> (дата обращения 30.12.2012)
84. Fisher, B.J. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424 / B.J. Fisher, C. Hu, D.R. Macdonald et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2015. – Т. 91. – №. 3. – С. 497-504.
85. FitzGerald, D.B. Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation / D.B. FitzGerald, G.R.

- Cosgrove, S. Ronner et al. // American Journal of Neuroradiology. – 1997. – T. 18. – №. 8. – C. 1529-1539.
86. Floeth, F.W. Prognostic value of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and MRI in low-grade glioma / F.W. Floeth, D. Pauleit, M. Sabel et al. // Journal of nuclear medicine. – 2007. – T. 48. – №. 4. – C. 519-527.
87. Frenay, M.P. First line nitrosourea based chemotherapy in symptomatic non resectable supratentorial pure low grade astrocytomas / M.P. Frenay, D. Fontaine, F. Vandebos et al. // European journal of neurology. – 2005. – T. 12. – №. 9. – C. 685-690.
88. Friedman, H.S. DNA Mismatch Repair and O⁶-Alkylguanine. DNA Alkyltransferase Analysis and Response to Temodal in Newly Diagnosed Malignant Glioma / H.S. Friedman, R.E. McLendon, T. Kerby et al. // Journal of Clinical Oncology. – 1998. – T. 16. – №. 12. – C. 3851-3857.
89. Fruehauf, J.P. In vitro drug response and molecular markers associated with drug resistance in malignant gliomas / J.P. Fruehauf, H. Brem, S. Brem et al. // Clinical Cancer Research. – 2006. – T. 12. – №. 15. – C. 4523-4532.
90. Giussani, C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies / C. Giussani, F.E. Roux, J. Ojemann et al. // Neurosurgery. – 2010. – T. 66. – №. 1. – C. 113-120.
91. Gorlia, T. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials / T. Gorlia, W. Wu, M. Wang et al. // Neuro-oncology. – 2013. – T. 15. – №. 11. – C. 1568-1579.
92. Guillemin, R. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas / R. Guillemin, C. Menuel, H. Duffau et al. // Journal of neuro-oncology. – 2008. – T. 87. – №. 2. – C. 181-187.

93. Gutmann, D.H. Using neurofibromatosis-1 to better understand and treat pediatric low-grade glioma / D.H. Gutmann // *Journal of child neurology*. – 2008. – T. 23. – №. 10. – C. 1186-1194.
94. Habets, E.J.J. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors / E.J. Habets, M.J. Taphoorn, S. Nederend et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2014. – T. 116. – №. 1. – C. 161-168.
95. Hadjipanayis, C.G. Stereotactic radiosurgery for well-circumscribed fibrillary grade II astrocytomas: an initial experience / C.G. Hadjipanayis, A. Niranjan, E. Tyler-Kabara et al. // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 2002. – T. 79. – №. 1. – C. 13-24.
96. Hadjipanayis, C.G. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas / C.G. Hadjipanayis, D. Kondziolka, J. C. Flickinger et al. // *Neurosurgical focus*. – 2003. – T. 14. – №. 5. – C. 1-7.
97. Hattingen, E. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas / E. Hattingen, P. Raab, K. Franz et al. // *Neuroradiology*. – 2008. – T. 50. – №. 9. – C. 759-767.
98. Haupt, Y. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53 / Y. Haupt, R. Maya, A. Kazaz et al. // *Nature*. – 1997. – T. 387. – №. 6630. – C. 296.
99. Hegi, M.E. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma / M.E. Hegi, A.C. Diserens, T. Gorlia et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – T. 352. – №. 10. – C. 997-1003.
100. Henderson, M.A. Gamma knife stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas / M.A. Henderson, A.J. Fakiris, R.D. Timmerman et al. // *Stereotactic and functional neurosurgery*. – 2009. – T. 87. – №. 3. – C. 161-167.
101. Heppner, P. A. Gamma knife surgery for low-grade gliomas / P.A. Heppner, J.P. Sheehan, L.E. Steiner // *Neurosurgery*. – 2005. – T. 57. – №. 6. – C. 1132-1139.

102. Herholz, K. Preoperative activation and intraoperative stimulation of language-related areas in patients with glioma / K. Herholz, H.J. Reulen, H.M. von Stockhausen et al. // *Neurosurgery*. – 1997. – T. 41. – №. 6. – С. 1253-1262.
103. Hervey-Jumper, S. L. Maximizing safe resection of low-and high-grade glioma / S.L. Hervey-Jumper, M.S. Berger // *Journal of neuro-oncology*. – 2016. – T. 130. – №. 2. – С. 269-282.
104. Hess, K.R. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977–2000 / K.R. Hess, K.R. Broglio, M.L. Bondy // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 2004. – T. 101. – №. 10. – С. 2293-2299.
105. Higuchi, Y. Treatment of low-grade oligodendroglial tumors without radiotherapy / Y. Higuchi, Y. Iwadate, A. Yamaura // *Neurology*. – 2004. – T. 63. – №. 12. – С. 2384-2386.
106. Hoang-Xuan, K. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions / K. Hoang-Xuan, L. Capelle, M. Kujas et al. // *Journal of clinical oncology*. – 2004. – T. 22. – №. 15. – С. 3133-3138.
107. Hoffman, S. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999 / S. Hoffman, J.M. Propp, B.J. McCarthy // *Neuro-oncology*. – 2006. – T. 8. – №. 1. – С. 27-37.
108. Houillier, C. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas / C. Houillier, X. Wang, G. Kaloshi et al. // *Neurology*. – 2010. – T. 75. – №. 17. – С. 1560-1566.
109. Ichimura, K. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas / K. Ichimura, D.M. Pearson, S. Kocialkowski et al. // *Neuro-oncology*. – 2009. – T. 11. – №. 4. – С. 341-347.
110. Iwadate, Y. Favorable long-term outcome of low-grade oligodendrogliomas irrespective of 1p/19q status when treated without radiotherapy / Y. Iwadate, T. Matsutani, Y. Hasegawa et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2011. – T. 102. – №. 3. – С. 443-449.

111. Jakola, A.S. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas / A.S. Jakola, K.S. Myrnel, R. Kloster et al. // *Jama*. – 2012. – T. 308. – №. 18. – C. 1881-1888.
112. Jakola, A.S. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas / A.S. Jakola, A.J. Skjulsvik, K.S. Myrnel et al. // *Annals of Oncology*. – 2017. – T. 28. – №. 8. – C. 1942-1948.
113. Jalbert, L.E. Magnetic resonance analysis of malignant transformation in recurrent glioma / L.E. Jalbert, E. Neill, J.J. Phillips et al. // *Neuro-oncology*. – 2016. – T. 18. – №. 8. – C. 1169-1179.
114. Janny, P. Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors / P. Janny, H. Cure, M. Mohr et al. // *Cancer*. – 1994. – T. 73. – №. 7. – C. 1937-1945.
115. Janny, P. Evaluation of Stereotactic Biopsy as an aid to the Management of Supratentorial Tumors / P. Janny // *Brain Oncology Biology, diagnosis and therapy: An international meeting on brain oncology, Rennes, France, September 4–5, 1986, held under the auspices of the Ministry of National Education, the University of Rennes and the Regional Hospital Rennes*. – Springer Science & Business Media, 2012. – T. 52. – C. 301.
116. Johannesen, T.B. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970–1999 / T. B. Johannesen, E. Angell-Andersen, S. Tretli et al. // *Neuroepidemiology*. – 2004. – T. 23. – №. 3. – C. 101-109.
117. Jones, T.S. Molecular pathogenesis of malignant glial tumors / T.S. Jones, E.C. Holland // *Toxicologic pathology*. – 2011. – T. 39. – №. 1. – C. 158-166.
118. Juratli, T.A. IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas / T.A. Juratli, M. Kirsch, K. Robel et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2012. – T. 108. – №. 3. – C. 403-410.
119. Kaloshi, G. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome / G. Kaloshi, A. Benouaich-Amiel, F. Diakite et al. // *Neurology*. – 2007. – T. 68. – №. 21. – C. 1831-1836.

120. Kanu, O.O. Glioblastoma multiforme oncogenomics and signaling pathways / O.O. Kanu, B. Hughes, C. Di et al. // *Clinical medicine. Oncology.* – 2009. – T. 3. – C. CMO. S1008.
121. Karim, A.B.M.F. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis / A.B. Karim, D. Afra, P. Cornu et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* – 2002. – T. 52. – №. 2. – C. 316-324.
122. Kawaguchi, K. DNA hypermethylation status of multiple genes in soft tissue sarcomas / K.I. Kawaguchi, Y. Oda, T. Saito et al. // *Modern pathology.* – 2006. – T. 19. – №. 1. – C. 106.
123. Khan, R.B. A phase II study of extended low-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas / R.B. Khan, J.J. Raizer, M.G. Malkin et al. // *Neuro-oncology.* – 2002. – T. 4. – №. 1. – C. 39-43.
124. Khan, O.H. Neurosurgical management of adult diffuse low grade gliomas in Canada: a multi-center survey / O.H. Khan, W. Mason, P.N. Kongkham et al. // *Journal of neuro-oncology.* – 2016. – T. 126. – №. 1. – C. 137-149.
125. Khayal, I.S. Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy of newly diagnosed grade II gliomas / I.S. Khayal, T.R. McKnight, C. McGue et al. // *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In vivo.* – 2009. – T. 22. – №. 4. – C. 449-455.
126. Kida, Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: results of long-term follow up / Y. Kida, T. Kobayashi, Y. Mori // *Special Supplements.* – 2000. – T. 93. – C. 42-46.
127. Kiebert, G.M. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844) / G.M. Kiebert, D. Curran, N.K. Aaronson et al. // *European Journal of Cancer.* – 1998. – T. 34. – №. 12. – C. 1902-1909.

128. Kihlström, L. Imaging changes after radiosurgery for vascular malformations, functional targets, and tumors / L. Kihlström, B. Karlsson // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 1999. – T. 10. – №. 2. – C. 167-180.
129. Kihlstrom, L. Stereotactic radiosurgery for tectal low-grade gliomas / L. Kihlström, C. Lindquist, M. Lindquist et al. // *ACTA NEUROCHIRURGICA SUPPLEMENTUM-WIEN-*. – 1994. – T. 62. – C. 55-55.
130. Kim, Y.H. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas / Y.H. Kim, S. Nobusawa, M. Mittelbronn et al. // *The American journal of pathology*. – 2010. – T. 177. – №. 6. – C. 2708-2714.
131. Kleihues, P. WHO classification of tumours / P. Kleihues, W.K. Cavenee et al. // *Pathology & genetics. Tumors of the nervous system*. Lyon, France: IARCpress. – 2000.
132. Kleihues, P. The new WHO classification of brain tumours / P. Kleihues, P.C. Burger, B.W. Scheithauer // *Brain pathology*. – 1993. – T. 3. – №. 3. – C. 255-268.
133. Kobayakov, G.L. The 2016 WHO classification of primary central nervous system tumors: a clinician's view / G.L. Kobayakov, O.V. Absalyamova, A.A. Poddubskiy et al. // *Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni NN Burdenko*. – 2018. – T. 82. – №. 3. – C. 88-96.
134. Komine, C. Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O6-methylguanine DNA methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas / C. Komine, T. Watanabe, Y. Katayama et al. // *Brain pathology*. – 2003. – T. 13. – №. 2. – C. 176-184.
135. Kondziolka, D. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma / D. Kondziolka, L.D. Lunsford, A.J. Martinez // *Journal of neurosurgery*. – 1993. – T. 79. – №. 4. – C. 533-536.

136. Kuratsu, J. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan / J. Kuratsu, H. Takeshima, Y. Ushio // *International journal of clinical oncology*. – 2001. – T. 6. – №. 4. – C. 183-191.
137. Law, M. Perfusion magnetic resonance imaging predicts patient outcome as an adjunct to histopathology: a second reference standard in the surgical and nonsurgical treatment of low-grade gliomas / M. Law, S. Oh, G. Johnson et al. // *Neurosurgery*. – 2006. – T. 58. – №. 6. – C. 1009-1107.
138. Lebrun, C. Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy / C. Lebrun, D. Fontaine, V. Bourg et al. // *European journal of neurology*. – 2007. – T. 14. – №. 4. – C. 391-398.
139. Lee, S.M. Inter-and intracellular heterogeneity of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase expression in human brain tumours: possible significance in nitrosourea therapy / S.M. Lee, H. Reid, R.H. Elder et al. // *Carcinogenesis*. – 1996. – T. 17. – №. 4. – C. 637-641.
140. Leighton, C. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation / C. Leighton, B. Fisher, G. Bauman et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – T. 15. – №. 4. – C. 1294-1301.
141. Leng, R.P. Pirh2, a p53-induced ubiquitin-protein ligase, promotes p53 degradation / R.P. Leng, Y. Lin, W. Ma et al. // *Cell*. – 2003. – T. 112. – №. 6. – C. 779-791.
142. Leu, S. IDH mutation is associated with higher risk of malignant transformation in low-grade glioma / S. Leu, S. von Felten, S. Frank et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2016. – T. 127. – №. 2. – C. 363-372.
143. Lönn, S. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries / S. Lönn, L. Kjaeboe, P. Hall et al. // *International journal of cancer*. – 2004. – T. 108. – №. 3. – C. 450-455.
144. Louis, D.N. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler et al. // *Acta neuropathologica*. – 2007. – T. 114. – №. 2. – C. 97-109

145. Louis, D.N. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger et al. // *Acta neuropathologica*. – 2016. – T. 131. – №. 6. – C. 803-820.
146. Lunsford, L.D. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma / L.D. Lunsford, S. Somaza, D. Kondziolka et al. // *Journal of neurosurgery*. – 1995. – T. 82. – №. 4. – C. 523-529.
147. Macdonald, D.R. Low-grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas / D.R. Macdonald // *Seminars in oncology*. – 1994. – T. 21. – №. 2. – C. 236.
148. Maia, A.C.M. MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas / A.C. Maia, S.M. Malheiros, A.J. da Rocha et al. // *American Journal of Neuroradiology*. – 2005. – T. 26. – №. 4. – C. 777-783.
149. Mandonnet, E. Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas / E. Mandonnet, J.Y. Delattre, M.L. Tanguy et al. // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2003. – T. 53. – №. 4. – C. 524-528.
150. McBride, S.M. Activation of PI3K/mTOR pathway occurs in most adult low-grade gliomas and predicts patient survival / S.M. McBride, D.A. Perez, M.Y. Polley et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2010. – T. 97. – №. 1. – C. 33-40.
151. McCormack, B.M. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults-1977–1988 / B.M. McCormack, D.C. Miller, G.N. Budzilovich et al. // *Neurosurgery*. – 1992. – T. 31. – №. 4. – C. 636-642.
152. McLendon, R.E. The glioblastoma multiforme in Georgia, 1977–1981 / R.E. McLendon, J.S. Robinson Jr, D.B. Chambers et al. // *Cancer*. – 1985. – T. 56. – №. 4. – C. 894-897.
153. Mineura, K. Human brain tumor O6 methylguanine DNA methyltransferase mRNA and its significance as an indicator of selective chloroethylnitrosourea chemotherapy / K. Mineura, T. Yanagisawa, K. Watanabe et al. // *International journal of cancer*. – 1996. – T. 69. – №. 5. – C. 420-425.

154. Momand, J. The mdm-2 oncogene product forms a complex with the p53 protein and inhibits p53-mediated transactivation / J. Momand, G.P. Zambetti, D.C. Olson et al. //Cell. – 1992. – T. 69. – №. 7. – C. 1237-1245.
155. Muragaki, Y. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? / Y. Muragaki, M. Chernov, T. Maruyama et al. // Minimally Invasive Neurosurgery. – 2008. – T. 51. – №. 05. – C. 275-279.
156. Nagane, M. Expression of O6-methylguanine-DNA Methyltransferase and Chloroethyl-nitrosourea Resistance of Human Brain Tumors / M. Nagane, A. Asai, S. Shibui et al. //Japanese journal of clinical oncology. – 1992. – T. 22. – №. 3. – C. 143-149.
157. Nakamura, M. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults / M. Nakamura, N. Konishi, S. Tsunoda et al. // Oncology. – 2000. – T. 58. – №. 2. – C. 108-116.
158. Nakamura, M. Promoter methylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G: C→ A: T mutations of the TP53 tumor suppressor gene / M. Nakamura, T. Watanabe, Y. Yonekawa et al. // Carcinogenesis. – 2001. – T. 22. – №. 10. – C. 1715-1719.
159. Nakasu, S. Immunohistochemical study for O 6-methylguanine-DNA methyltransferase in the non-neoplastic and neoplastic components of gliomas / S. Nakasu, T. Fukami, K. Baba et al. // Journal of neuro-oncology. – 2004. – T. 70. – №. 3. – C. 333-340.
160. Nakasu, S. Prognostic significance of loss of O6-methylguanine-DNA methyltransferase expression in supratentorial diffuse low-grade astrocytoma / S. Nakasu, T. Fukami, J. Jito et al. // Surgical neurology. – 2007. – T. 68. – №. 6. – C. 603-608.
161. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer Registries. // URL: <http://www.dep.iarc.fr/NORDCAN/english/> (дата обращения 01.12.2012)
162. North, C. A. Low grade cerebral astrocytomas: Survival and quality of life after radiation therapy / C.A. North, R.B. North, J.A. Epstein et al. // Cancer. – 1990. – T. 66. – №. 1. – C. 6-14.

163. Ohgaki, H. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study / H. Ohgaki, P. Dessen, B. Jourde et al. // *Cancer research*. – 2004. – T. 64. – №. 19. – C. 6892-6899.
164. Ohgaki, H. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma / H. Ohgaki, P. Kleihues // *The American journal of pathology*. – 2007. – T. 170. – №. 5. – C. 1445-1453.
165. Ohgaki, H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. – 2005. – T. 64. – №. 6. – C. 479-489.
166. Okamoto, Y. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas / Y. Okamoto, P.L. Di Patre, C. Burkhard et al. // *Acta neuropathologica*. – 2004. – T. 108. – №. 1. – C. 49-56.
167. Okita, Y. IDH1/2 mutation is a prognostic marker for survival and predicts response to chemotherapy for grade II gliomas concomitantly treated with radiation therapy / Y. Okita, Y. Narita, Y. Miyakita et al. // *International journal of oncology*. – 2012. – T. 41. – №. 4. – C. 1325-1336.
168. Oliner, J.D. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas / J.D. Oliner, K.W. Kinzler, P.S. Meltzer et al. // *Nature*. – 1992. – T. 358. – №. 6381. – C. 80-83.
169. Olson, J.D. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma / J.D. Olson, E. Riedel, L.M. DeAngelis et al. // *Neurology*. – 2000. – T. 54. – №. 7. – C. 1442-1448.
170. Pace, A. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response / A. Pace, A. Vidiri, E. Galie et al. // *Annals of Oncology*. – 2003. – T. 14. – №. 12. – C. 1722-1726.
171. Pamir, M.N. First intraoperative, shared-resource, ultrahigh-field 3-Tesla magnetic resonance imaging system and its application in low-grade glioma

- resection / M.N. Pamir, K. Özdoğan, A. Dinçer et al. // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – T. 112. – №. 1. – C. 57-69.
172. Pamir, M.N. 3-T ultrahigh-field intraoperative MRI for low-grade glioma resection / M.N. Pamir, K. Özdoğan // *Expert review of anticancer therapy*. – 2009. – T. 9. – №. 11. – C. 1537-1539.
173. Park, K.J. Early or delayed radiosurgery for WHO grade II astrocytomas / K.J. Park, H. Kano, D. Kondziolka et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2011. – T. 103. – №. 3. – C. 523-532.
174. Parkin, D.M. *Cancer Incidence in Five Continents, Vols. I to VIII* / D.M. Parkin // IARC Cancer Base. – 2005.
175. Parsons, D.W. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme / D.W. Parsons, S. Jones, X. Zhang et al. // *Science*. – 2008. – T. 321. – №. 5897. – C. 1807-1812.
176. Pegg, A.E. Repair of O6-alkylguanine by alkyltransferases / A.E. Pegg // *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. – 2000. – T. 462. – №. 2-3. – C. 83-100.
177. Philippon, J.H. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults / J.H. Philippon, S.H. Clemenceau, F.H. Fauchon et al. // *Neurosurgery*. – 1993. – T. 32. – №. 4. – C. 554-559.
178. Piepmeier, J. Variations in the History and Survival of Patients with, Supratentorial Low-grade Astrocytomas / J. Piepmeier, R.N. Susan Christopher, D. Spencer et al. // *Neurosurgery*. – 1996. – T. 38. – №. 5. – C. 872-879.
179. Pignatti, F. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma / F. Pignatti, M. Van Den Bent, D. Curran et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – T. 20. – №. 8. – C. 2076-2084.
180. Pirzkall, A. Metabolic imaging of low-grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy / A. Pirzkall, S.J. Nelson, T.R. McKnight et al. // *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. – 2002. – T. 53. – №. 5. – C. 1254-1264.

181. Pollom, E.P. A histologic low-grade glioma with 7 gain, 10 lossda wolf in sheep's clothing / E.P. Pollom, S.G. Soltys // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2021. – T. 109. – C. 1137-1138.
182. Pouratian, N. Low-grade gliomas in older patients: a retrospective analysis of prognostic factors / N. Pouratian, M. Mut, J. Jagannathan et al. // *Journal of neuro-oncology.* – 2008. – T. 90. – №. 3. – C. 341.
183. Price, S.J. Imaging regional variation of cellular proliferation in gliomas using 3'-deoxy-3'-[18F] fluorothymidine positron-emission tomography: an image-guided biopsy study / S.J. Price, T.D. Fryer, M.C. Cleij et al. // *Clinical radiology.* – 2009. – T. 64. – №. 1. – C. 52-63.
184. Qian, Y. Cost-effectiveness of radiation and chemotherapy for high-risk low-grade glioma / Y. Qian, S. Maruyama, H. Kim et al. // *Neuro-oncology.* – 2017. – T. 19. – №. 12. – C. 1651-1660.
185. Quinn, J.A. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma / J. A. Quinn, D.A. Reardon, A.H. Friedman et al. // *Journal of clinical oncology.* – 2003. – T. 21. – №. 4. – C. 646-651.
186. Raizer, J. Chemotherapy for low-grade gliomas: lessons and questions / J. Raizer // *Oncology (Williston Park, NY).* – 2014. – T. 28. – №. 12. – C. 1043-4, 1051.
187. Ranuncolo, S.M. Prognostic value of Mdm2, p53 and p16 in patients with astrocytomas / S.M. Ranuncolo, M. Varela, A. Morandi et al. // *Journal of neuro-oncology.* – 2004. – T. 68. – №. 2. – C. 113.
188. Rees, J. Volumes and growth rates of untreated adult low-grade gliomas indicate risk of early malignant transformation / J. Rees, H. Watt, H.R. Jäger et al. // *European journal of radiology.* – 2009. – T. 72. – №. 1. – C. 54-64.
189. Reijneveld, J.C. Proton MRS imaging in the follow-up of patients with suspected low-grade gliomas / J.C. Reijneveld, J. Van der Grond, L.M.P. Ramos et al. // *Neuroradiology.* – 2005. – T. 47. – №. 12. – C. 887-891.

190. Ricard, D. Dynamic history of low grade gliomas before and after temozolomide treatment / D. Ricard, G. Kaloshi, A. Amiel-Benouaich et al. // *Annals of neurology*. – 2007. – T. 61. – №. 5. – C. 484-490.
191. Riemenschneider, M.J. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art / M.J. Riemenschneider, J.W. Jeuken, P. Wesseling et al. // *Acta neuropathologica*. – 2010. – T. 120. – №. 5. – C. 567-584.
192. Rivera, A.L. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma / A.L. Rivera, C.E. Pelloski, M.R. Gilbert et al. // *Neuro-oncology*. – 2009. – T. 12. – №. 2. – C. 116-121.
193. Roberge, D. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up / D. Roberge, L. Souhami, A. Olivier et al. // *Technology in cancer research & treatment*. – 2006. – T. 5. – №. 1. – C. 1-8.
194. Roelz, R. Residual tumor volume as best outcome predictor in low grade glioma—a nine-years near-randomized survey of surgery vs. biopsy / R. Roelz, D. Strohmaier, R. Jabbarli et al. // *Scientific reports*. – 2016. – T. 6. – C. 32286.
195. Rotta, J.M. Malignant transformation of low-grade gliomas in patients undergoing adjuvant therapy / J.M. Rotta, M.F. de Oliveira, R.C. Reis et al. // *Acta Neurologica Belgica*. – 2017. – T. 117. – №. 1. – C. 235-239.
196. Ruiz, J. Low-grade gliomas / J. Ruiz, G.J. Lesser // *Current treatment options in oncology*. – 2009. – T. 10. – №. 3-4. – C. 231.
197. Ryken, T.C. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma / T.C. Ryken, I. Parney, J. Buatti et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2015. – T. 125. – №. 3. – C. 551-583.
198. Sanai, N. Low-grade gliomas in adults: a review / N. Sanai, S. Chang, M.S. Berger // *Journal of neurosurgery*. – 2011. – T. 115. – №. 5. – C. 948-965.
199. Schildhaus, H.U. Promoter hypermethylation of p16INK4a, E-cadherin, O6-MGMT, DAPK and FHIT in adenocarcinomas of the esophagus, esophagogastric junction and proximal stomach / H.U. Schildhaus, I. Kröckel,

- H. Lippert et al. // International journal of oncology. – 2005. – T. 26. – №. 6. – C. 1493-1500.
200. Schlemmer, H.P. Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy / H.P. Schlemmer, P. Bachert, M. Henze et al. // Neuroradiology. – 2002. – T. 44. – №. 3. – C. 216-222.
201. Schomas, D.A. Low grade gliomas in older patients: Long term follow up from Mayo Clinic / D.A. Schomas, N.N. Laack, P.D. Brown // Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2009. – T. 115. – №. 17. – C. 3969-3978.
202. Sepúlveda-Sánchez, J. M. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017) / J.M. Sepúlveda-Sánchez, J.M. Langa, M.A. Arraez et al. // Clinical and Translational Oncology. – 2018. – T. 20. – №. 1. – C. 3-15.
203. Schröttner, O. Gamma-knife radiosurgery of mesiotemporal tumour epilepsy observations and long term results / O. Schröttner, F. Unger, H.G. Eder et al. // Advances in Epilepsy Surgery and Radiosurgery. – Springer, Vienna, 2002. – C. 49-55.
204. Shaw, E. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study / E. Shaw, R. Arusell, B. Scheithauer et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2002. – T. 20. – №. 9. – C. 2267-2276.
205. Shaw, E.G. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802 / E.G. Shaw, M. Wang, S.W. Coons et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2012. – T. 30. – №. 25. – C. 3065-3070.
206. Shaw, E.G. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial / E.G. Shaw, B. Berkey, S.W. Coons et al. // Journal of neurosurgery. – 2008. – T. 109. – №. 5. – C. 835-841.

207. Shmueli, A. Life, death, and ubiquitin: taming the mule / A. Shmueli, M. Oren // *Cell*. – 2005. – Т. 121. – №. 7. – С. 963-965.
208. Silber, J.R. O6-methylguanine-DNA methyltransferase-deficient phenotype in human gliomas: frequency and time to tumor progression after alkylating agent-based chemotherapy / J.R. Silber, A. Blank, M.S. Bobola et al. // *Clinical cancer research*. – 1999. – Т. 5. – №. 4. – С. 807-814.
209. Soejima, H. Epigenetic silencing of the MGMT gene in cancer / H. Soejima, W. Zhao, T. Mukai // *Biochemistry and cell biology*. – 2005. – Т. 83. – №. 4. – С. 429-437.
210. Spencer, D.D. Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy / D.D. Spencer, S.S. Spencer, R.H. Mattson et al. // *Neurology*. – 1984. – Т. 34. – №. 4. – С. 432-432.
211. Srivenugopal, K.S. Enforced expression of wild-type p53 curtails the transcription of the O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene in human tumor cells and enhances their sensitivity to alkylating agents / K.S. Srivenugopal, J. Shou, S.R. Mullapudi et al. // *Clinical cancer research*. – 2001. – Т. 7. – №. 5. – С. 1398-1409.
212. Stege, E.M.B. Successful treatment of low grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine / E.M.B.T. Stege, J.M. Kros, H.G. de Bruin et al. // *Cancer*. – 2005. – Т. 103. – №. 4. – С. 802-809.
213. Stiller, C.A. International incidence of childhood brain and spinal tumours / C.A. Stiller, J. Nectoux // *International journal of epidemiology*. – 1994. – Т. 23. – №. 3. – С. 458-464.
214. Surveillance E. End Results //URL: <http://seer.cancer.gov/>(дата обращения 15.12. 2012). – 1981.
215. Tanaka, S. O6 methylguanine DNA methyltransferase gene expression in gliomas by means of real time quantitative RT PCR and clinical response to nitrosoureas / S. Tanaka, I. Kobayashi, S. Utsuki et al. // *International journal of cancer*. – 2003. – Т. 103. – №. 1. – С. 67-72.

216. Tofts, P.S. Quantitative analysis of whole tumor Gd enhancement histograms predicts malignant transformation in low grade gliomas / P.S. Tofts, C.E. Benton, R.S. Weil et al. // *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. – 2007. – T. 25. – №. 1. – C. 208-214.
217. Torp, S.H. Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies / S.H. Torp // *Clinical neuropathology*. – 2002. – T. 21. – №. 6. – C. 252-257.
218. Tosoni, A. Temozolomide three weeks on and one week off as first line therapy for patients with recurrent or progressive low grade gliomas / A. Tosoni, E. Franceschi, M. Ermani et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2008. – T. 89. – №. 2. – C. 179-185.
219. Van den Bent, M.J. Chemotherapy for low-grade glioma: when, for whom, which regimen? / M.J. van den Bent // *Current opinion in neurology*. – 2015. – T. 28. – №. 6. – C. 633-938.
220. Van den Bent, M.J. EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial / M.J. van den Bent // *Lancet*. – 2005. – T. 366. – C. 985-990.
221. Van den Bent, M.J. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group / M.J. Van den Bent, H.J. Dubbink, Y. Marie et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2010. – T. 16. – №. 5. – C. 1597-1604.
222. Van den Bent, M.J. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma / M.J. van den Bent // *Neuro-oncology*. – 2014. – T. 16. – №. 12. – C. 1570-1574.

223. Van Veelen, M.L.C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery / M.L.C. Van Veelen, C.J.J. Avezaat, J.M. Kros et al. // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1998. – T. 64. – №. 5. – С. 581-587.
224. Varela, M. EGF R and PDGF R, but not bcl 2, overexpression predict overall survival in patients with low grade astrocytomas / M. Varela, S.M. Ranuncolo, A. Morand et al. // *Journal of surgical oncology*. – 2004. – T. 86. – №. 1. – С. 34-40.
225. Vuong, H.G. TERT promoter mutation and its interaction with IDH mutations in glioma: Combined TERT promoter and IDH mutations stratifies lower-grade glioma into distinct survival subgroups—A meta-analysis of aggregate data / H.G. Vuong, A.M. Altibi, U.N. Duong et al. // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2017. – T. 120. – С. 1-9.
226. Walker D.G. Low grade glial neoplasms / D.G. Walker, A.H. Kaye // *Journal of clinical neuroscience*. – 2003. – T. 10. – №. 1. – С. 1-13.
227. Wang, L.W. Gamma Knife surgery for low-grade astrocytomas: evaluation of long-term outcome based on a 10-year experience / L.W. Wang, C.Y. Shiau, W.Y. Chung et al. // *Special Supplements*. – 2006. – T. 105. – №. 7. – С. 127-132.
228. Watanabe, T. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas / T. Watanabe, S. Nobusawa, P. Kleihues et al. // *The American journal of pathology*. – 2009. – T. 174. – №. 4. – С. 1149-1153.
229. Wiencke, J.K. Methylation of the PTEN promoter defines low-grade gliomas and secondary glioblastoma / J.K. Wiencke, S. Zheng, N. Jelluma et al. // *Neuro-oncology*. – 2007. – T. 9. – №. 3. – С. 271-279.
230. World Health Organization et al. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. – Geneva: World Health Organization, 1992.

231. Yan, H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas / H. Yan, D.W. Parsons, G. Jin et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – T. 360. – №. 8. – C. 765-773.
232. Yang, J. Mammalian target of rapamycin signaling pathway contributes to glioma progression and patients' prognosis / J. Yang, D. Liao, Z. Wang et al. // *Journal of Surgical Research*. – 2011. – T. 168. – №. 1. – C. 97-102.
233. Yin, D. DNA repair gene O6 methylguanine-DNA methyltransferase: Promoter hypermethylation associated with decreased expression and G: C to A: T mutations of p53 in brain tumors / D. Yin, D. Xie, W.K. Hofmann et al. // *Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center*. – 2003. – T. 36. – №. 1. – C. 23-31.
234. Zhang, L. Inactivation of DNA repair gene O 6-methylguanine–DNA methyltransferase by promoter hypermethylation and its relation to p53 mutations in esophageal squamous cell carcinoma / L. Zhang, W. Lu, X. Miao et al. // *Carcinogenesis*. – 2003. – T. 24. – №. 6. – C. 1039-1044.
235. Ziu, M. The role of initial chemotherapy for the treatment of adults with diffuse low grade glioma / M. Ziu, S.N. Kalkanis, M. Gilbert et al. // *Journal of neuro-oncology*. – 2015. – T. 125. – №. 3. – C. 585-607.

Приложение А (к главе 2)

Клинический пример. Пациент Д., 1988 года рождения считал себя больным с 01.04.2015 г., когда на фоне полного благополучия развился приступ общих судорог, за медицинской помощью не обращался. 21.04.2015г. приступ возник повторно (на фоне противосудорожной терапии за все время наблюдения приступы трансформировались в фокальные без потери сознания, полного контроля удалось добиться на фоне регулярного приема бриварацетама 100 мг/сутки, трилептала 1200 мг/сутки, консультирован неврологом по месту жительства, рекомендовано выполнение МРТ головного мозга. МРТ от 23.04.2015 г.: МР-картина объемного образования правой лобной доли (глиального ряда), размерами 35x25x31 мм (Рисунок 1А). В ходе предоперационного обследования сопутствующая патология не выявлена. Хирургическое вмешательство проведено 20.05.2015 г.: костно-пластическая трепанация в правой лобно-теменной области, микрохирургическое удаление опухоли. По данным гистологического исследования – диффузная астроцитома, WHO Grade II, NOS, Ki67<5%. Принято решение наблюдения в динамике (Рисунок 2А). 20.05.2016 г. по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлен продолженный рост опухоли, накопления контраста не было, продолжено наблюдение, и в ходе очередного МРТ 21.08.2017 г. (Рисунок 3А) выявлено увеличение размеров опухоли. По данным ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФЭТ от 21.08.2017 г. (Рисунок 4А) низкая фиксация радиофармпрепарата (РФП) участком вероятного продолженного роста. 14.09.2017 г. проведено стереотаксическое радиохирургическое лечение на аппарате Leksell Gamma Knife (СОД – 18 Гр.) в г. Москве в связи с продолженным ростом опухоли. В ходе контрольных МРТ головного мозга с контрастным усилением 20.03.2018 г. (Рисунок 5А) выявлено увеличение солидного компонента опухоли. 16.04.2018 г. выполнена ПЭТ-КТ с ¹¹C-метионином, отмечался участок повышенного накопления радиофармпрепарата, соответствующий ранее облученному образованию (индекс накопления (ИН) – 1,6; метаболический объем – 3,4 см³). При контрольной ПЭТ-КТ с метионином 24.09.2018 г. (Рисунок 6А) выявлено

увеличение индекса накопления РФП в зоне продолженного роста (ИН – 1,7; метаболический объем – 7,1 см³), отрицательная динамика. 15.10.2018г. проведено повторное хирургическое лечение (по данным гистологического исследования – анапластическая астроцитома, WHO Grade III, IDH1 – «wilde type») с последующей дистанционной гамма-терапией на аппарате Terabalt 80 SCS (02.04.2019 – 24.05.2019, РОД – 2,0 – 2,2 Гр до СОД – 60 Гр.) и адьювантной химиотерапией темозоломидом на фоне лучевой терапии 140 мг в сутки (суммарно принял 4555 мг), в последующем получил 6 курсов TMZ суммарно по 2000 мг за курс. Продолженный рост выявлен по данным МРТ головного мозга от 19.01.2019г. (Рисунок 7А). По данным ПЭТ-КТ с 11С-метионином от 11.02.2019 г. (Рисунок 8А) была выявлена отрицательная динамика в виде появления опухолевого очага с умеренной метаболической активностью по нижнему контуру послеоперационной кисты (индекс накопления – 1,7; метаболический объем – 1,0 см³). По данным МРТ головного мозга от 10.11.2019 года изменения были стабильны, по данным МР-перфузии существенного повышения CBV не было, по данным МР-спектроскопии отмечалось незначительное повышение пика холина, низкий пик N-ацетиласпартата, лактата не было. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 09.04.2020 г. (Рисунок 9А), выявлена опухолевая прогрессия в виде увеличения размеров кисты, отмечалось накопление контраста вдоль стенок опухолевой кисты (размеры 46x39x43 мм) и непосредственно опухолевого узла размерами 11x10x10 мм. В течение нескольких месяцев ухудшение состояния в виде снижения силы в левой руке и ноге до пlegии, ухудшились когнитивные функции до умеренной степени выраженности деменции (по краткой шкале оценки психического статуса MMSE). По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением от 31.07.2020 г. (Рисунок 10А), размеры кисты 62x46x68 мм, тканевые компоненты, накапливающие контраст кзади от кисты, – 42x32x38 мм, латеральнее и выше – 55x27x35 мм. 26.08.2020 г. проведено хирургическое лечение, частично удалена опухоль, дренирована киста. По данным

гистологического исследования – вторичная мультиформная глиобластома, WHO Grade IV. В раннем послеоперационном периоде отмечались грубые водно-электролитные нарушения, в неврологическом статусе положительная динамика в виде нарастания силы в руке и ноге до глубокого гемипареза. 24.10.2020 года пациент скончался.

Таким образом, несмотря на молодой возраст пациента (27 лет на момент установки диагноза), отсутствие очаговой неврологической симптоматики до хирургического лечения, высокую оценку по шкале Карновского (90 баллов), небольшой срок от момента манифестации до хирургического лечения (около 7 недель), полное удаление опухоли в ходе хирургического лечения отмечаются низкие показатели как выживаемости без прогрессирования (12 месяцев), так и общей выживаемости (66 месяцев). Вероятно, недостаточная эффективность лечения была связана с выбранной тактикой «наблюдения» при наличии мутации IDH-1 «дикого типа».

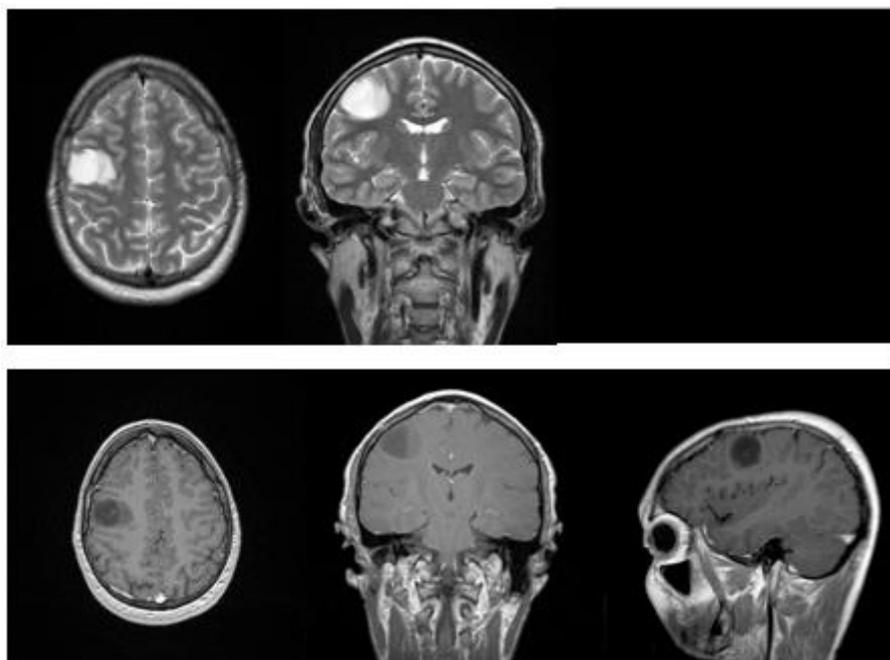


Рисунок 1А – МРТ головного мозга (T2-, T1- с контрастом) от 23.04.2015 г.

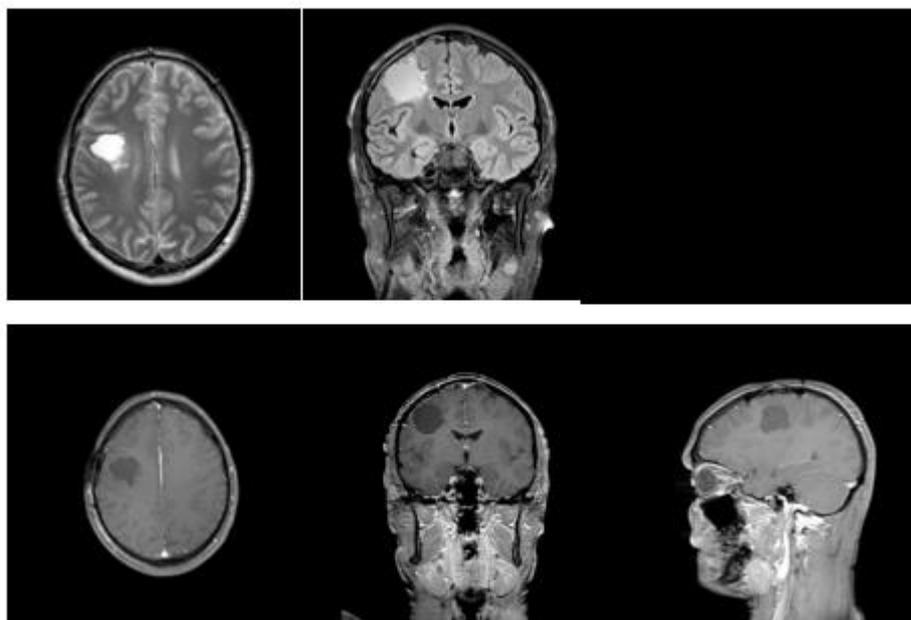


Рисунок 2А – МРТ головного мозга (T2-, FLAIR, T1- с контрастом) от 18.08.2015 г.

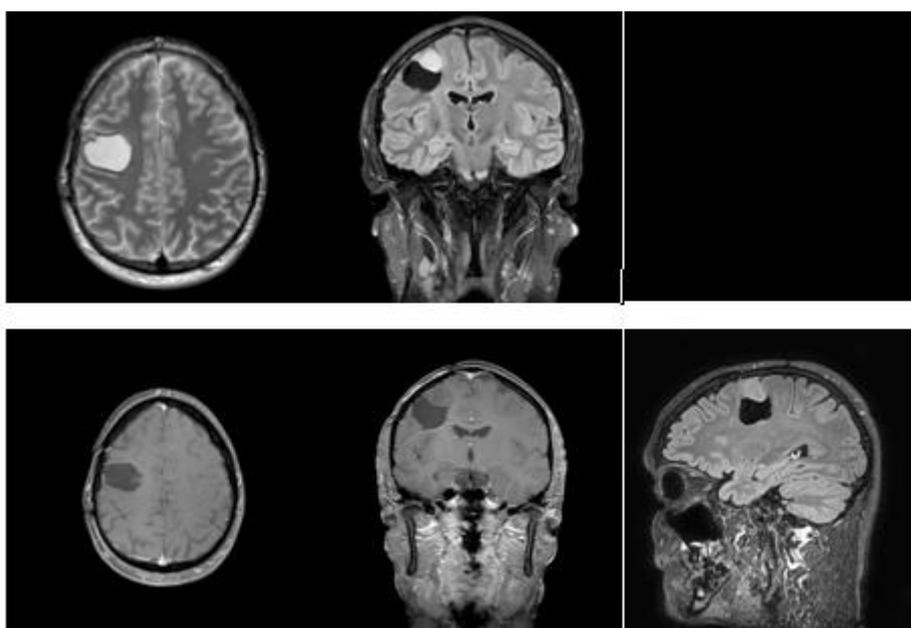


Рисунок 3А – МРТ головного мозга (T2-, FLAIR, T1- с контрастом) от 21.08.2017 г.

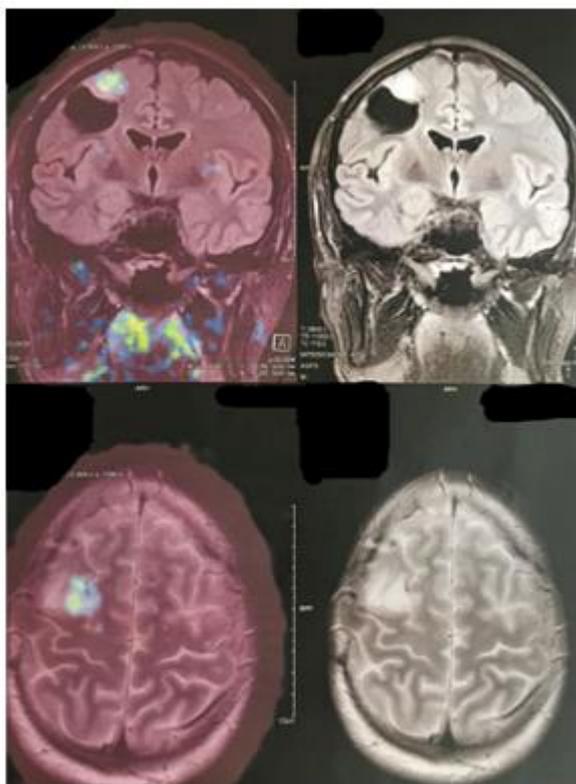


Рисунок 4А – ПЭТ-КТ головного мозга с ^{18}F -ФЭТ от 21.08.2017 г.

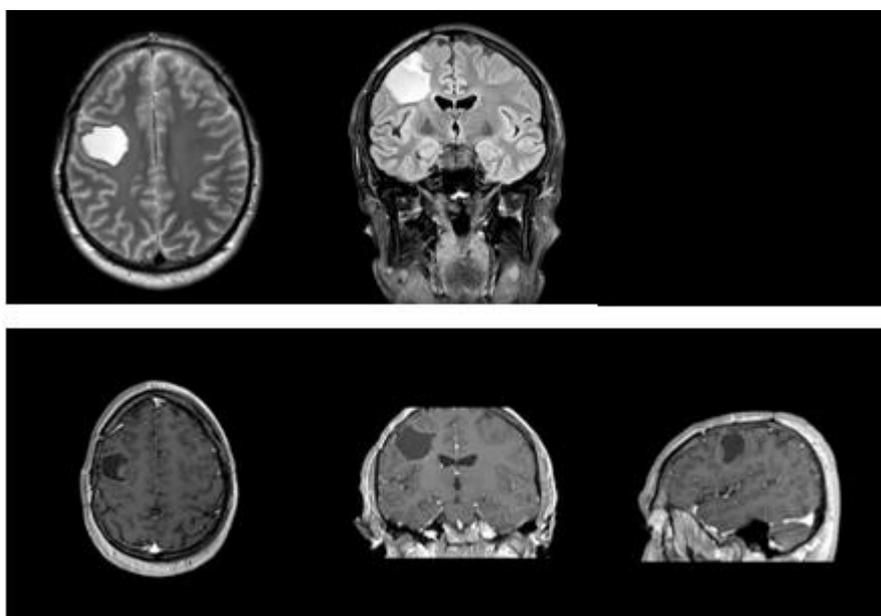


Рисунок 5А – МРТ головного мозга (T2-, FLAIR, T1- с контрастом) от 20.03.2018 г.

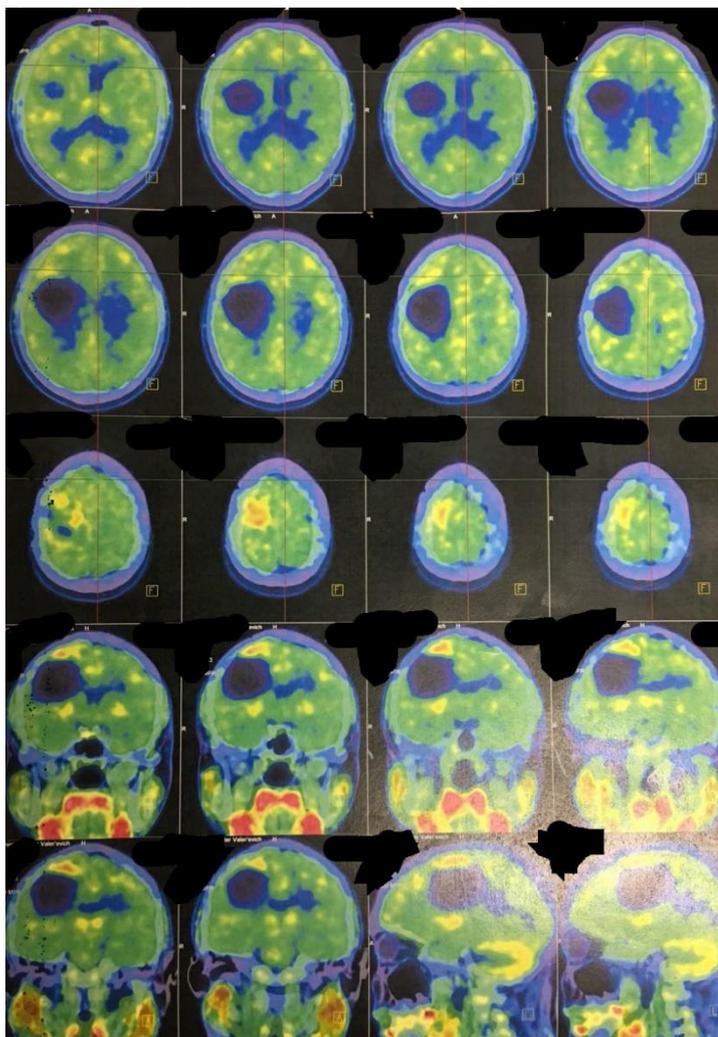


Рисунок 6А – ПЭТ-КТ головного мозга с ^{11}C -метионином от 24.09.2018 г.

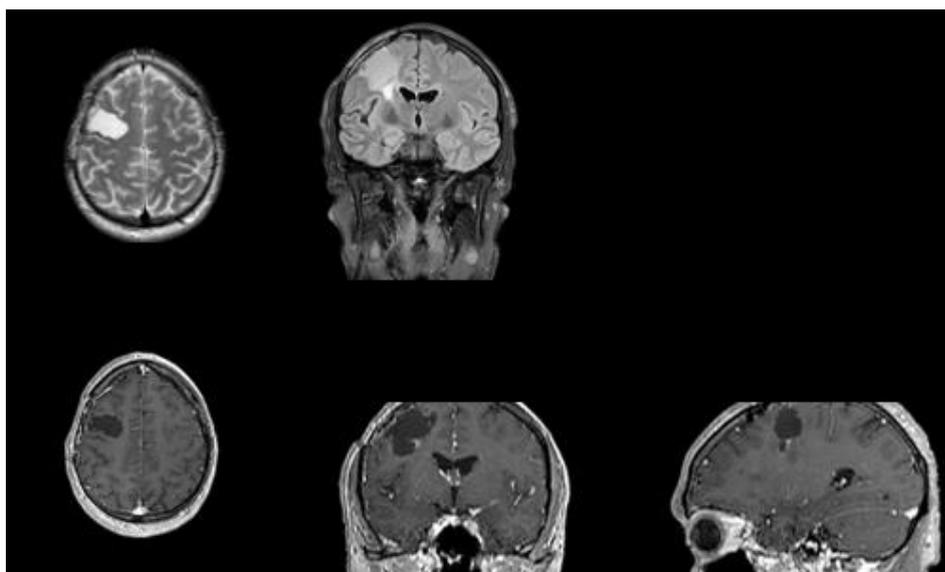


Рисунок 7А – МРТ головного мозга (T2-, FLAIR, T1- с контрастом) от 19.01.2019 г.

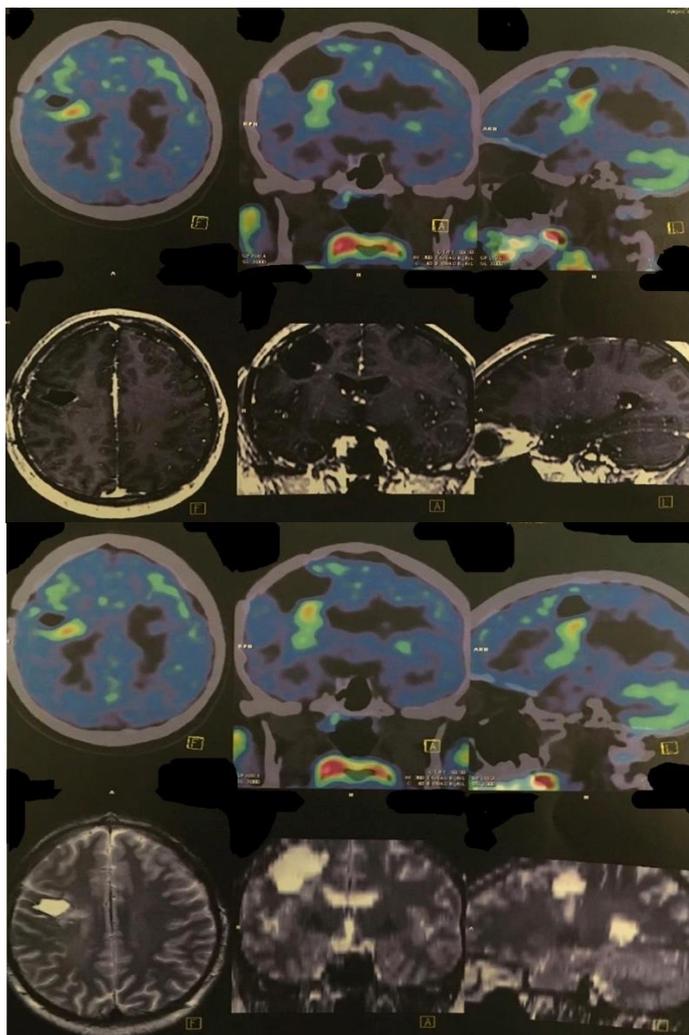


Рисунок 8А – ПЭТ-КТ головного мозга с ^{11}C -метионином от 11.02.2019 г.

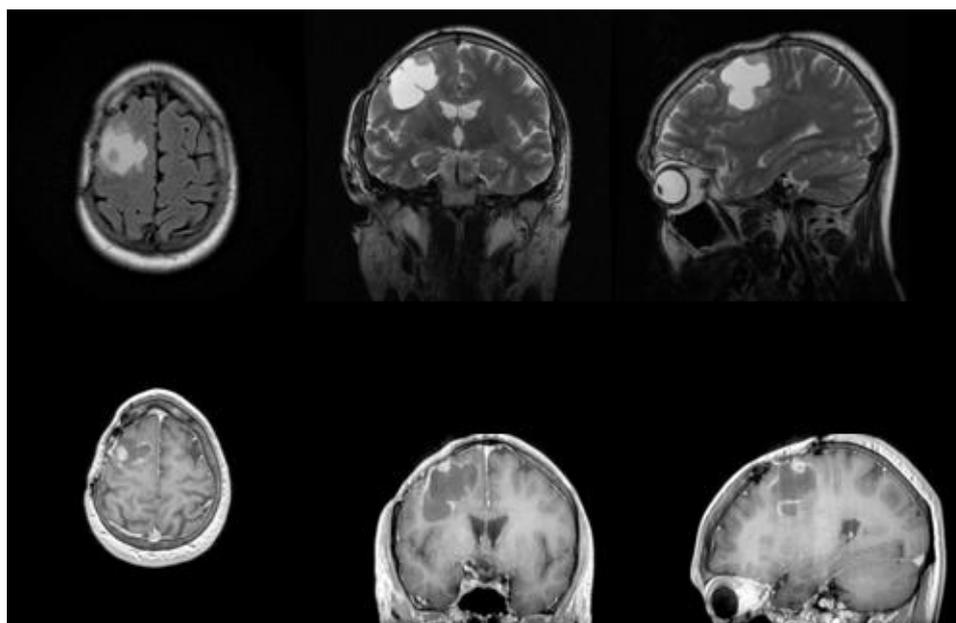


Рисунок 9А – МРТ головного мозга (T2-, FLAIR, T1- с контрастом) от 09.04.2020 г.

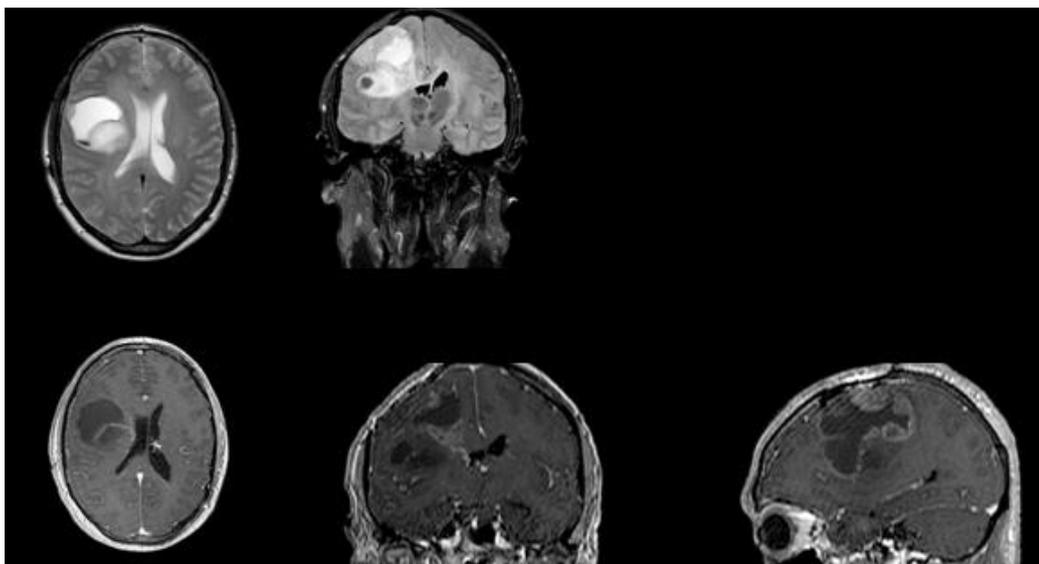


Рисунок 10А – МРТ головного мозга (T2-, FLAIR, T1- с контрастом) от 31.07.2020 г.