

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТ РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Казарова Мария Валерьевна

**РОЛЬ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВЫБОРЕ ВАРИАНТОВ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ И
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИХ
ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.01.12 - Онкология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

член-корр. РАН, профессор В.А. Солодкий

Научный консультант:

к.м.н. Т.Р. Измайлов

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (обзор литературы)	
1.1 Эпидемиология и этиология.....	10
1.2 Морфология и клиническое течение.....	11
1.3 Молекулярно-генетические аспекты.....	14
1.4 Клинические факторы прогноза.....	19
1.5 Факторы риска заболеваемости.....	21
1.6 Принципы диагностики пациентов с опухолями ЦНС.....	24
1.7 Лечение.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Общая характеристика материала	39
2.2 Методики радиотерапии и химиолучевого лечения больных при первичных анапластических глиомах головного мозга	42
2.3 Методы изучения молекулярно-биологических маркеров.....	43
2.4 Методы статистической обработки материала.....	47
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ АНАПЛАСТИЧЕСКИМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ОСНОВНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (Результаты исследования).....	49
3.1 Лечение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от объема хирургического вмешательства.....	51

3.2	Лечение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга после проведения послеоперационной радио- и химиолучевой терапии.....	55
3.3	Лечение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от основных клинических прогностических факторов.....	58
3.4	Лечение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от основных молекулярно-генетических факторов.....	62
3.5	Разработка алгоритма послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов.....	75
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
	ВЫВОДЫ.....	87
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	89
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	90

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА - анапластическая астроцитома
- АОА - анапластическая олигоастроцитома
- АОД - анапластическая олигодендроглиома
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- Гр – Грей, единица поглощённой дозы
- ГМ – головной мозг
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- ИК - Индекс Карновского
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОВ – общая выживаемость
- ПОГМ - первичные опухоли головного мозга
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- РОД – разовая очаговая доза
- РТ - радиотерапия
- СОД – суммарная очаговая доза
- СТБ - стереотаксическая биопсия
- ФГБУ РНЦРР – федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии»
- ХТ – химиотерапия
- ЦНС - центральная нервная система
- FISH – флуоресцентная гибридизация in situ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Количество вновь выявляемых опухолей головного мозга составляет 10-15 случаев в год на 100 000 человек, причем наиболее часто встречаются нейроэпителиальные опухоли - глиомы составляют около 60% всех опухолей головного мозга [10]. В России опухоли центральной нервной системы занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин и четвертое у женщин в возрасте от 15 до 35 лет. При этом опухоли головного мозга находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований [12]. Необходимо подчеркнуть, что характер роста злокачественных опухолей головного мозга и, в частности, опухоли с третьей степенью злокачественности (Grade III) ассоциированы с достаточно коротким сроком продолжительности жизни пациентов.

В настоящее время общепринятая тактика лечения больных при первичных анапластических опухолях головного мозга (Grade III) заключается в проведении комбинированного и/или комплексного лечения в виде обязательно-возможного на первом этапе специального лечения хирургического удаления опухоли (радикального/нерадикального/биопсии) и проведения в последующем самостоятельной радиотерапии на ее ложе или остаток на фоне одновременной химиотерапии или без нее [106]. При этом необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день, химиотерапевтический этап специального лечения при первичных анапластических глиомах головного мозга (Grade III) носит рекомендательный характер, в то время как при рецидивах заболевания проведение послеоперационной химиотерапии является обязательным. Следует также отметить, что при назначении химиотерапии у больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга (Grade III) не учитывается ряд клинических факторов, имеющих определенное прогностическое значение в оценке эффективности применения специального лечения. В этой связи, несомненный

определенный интерес при первичных злокачественных опухолях головного мозга (Grade III) представляет вопрос о необходимости применения послеоперационной именно химиолучевой терапии, а не только радиотерапии, тем более что в настоящее время в стандарты лечения этой категории онкологических больных не включен химиотерапевтический этап специального лечения.

Следует подчеркнуть, что на сегодняшний день, развитие молекулярных, иммуногистохимических и биохимических методов клинической диагностики в целом, значительно расширяет знания о факторах, влияющих на прогноз основного заболевания [9]. При этом применение в различных клинических ситуациях наиболее оптимальных вариантов специального лечения с учетом значимости основных прогностических факторов, по данным большинства исследователей [41,46,78], несомненно, способствует повышению эффективности терапевтического воздействия на опухолевый процесс практически при всех злокачественных новообразованиях.

Данное исследование посвящено изучению наиболее значимых факторов, выявляемых с помощью проведения, в том числе, и перспективных на сегодняшний день молекулярно-генетических диагностических методов, что, в конечном итоге, позволяет прогнозировать вероятную эффективность комбинированного и комплексного лечения первичных анапластических глиом головного мозга.

Цель исследования:

Повышение эффективности лечения первичных анапластических глиом головного мозга на основе разработки оптимального алгоритма послеоперационной противоопухолевой терапии, учитывающей наиболее значимые прогностические факторы.

Задачи исследования:

1. Провести анализ данных клинических исследований и определить наиболее значимые прогностические факторы, влияющие на общую выживаемость пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга.
2. Определить наиболее значимые молекулярно-генетические прогностические факторы, влияющие на результаты лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга.
3. Провести сравнение результатов лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга при разных вариантах послеоперационной терапии в зависимости от наличия или отсутствия основных прогностических факторов.
4. Разработать алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов.

Научная новизна:

Выявлены наиболее значимые клинические прогностические факторы выживаемости, которыми являются: объем хирургического лечения, размер опухоли после хирургического лечения в наибольшем измерении (>6см), возраст больного, функциональное состояние (Индекс Карновского).

Определены молекулярно-биологические маркеры, позволяющие использовать их в качестве самостоятельных независимых факторов прогноза при лечении больных с первичными анапластическими глиомами головного, а именно: наличие мутации в генах IDH1, p53, ATRX, статус метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT, мутация LOH 1p/19q.

На основании проведенного анализа сформирован наиболее эффективный алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга, дополняющий общепризнанную методику лечения пациентов данной категории. Алгоритм

позволяет индивидуализировать выбор тактики лечения в каждом конкретном случае и определить целесообразность проведения химиолучевого лечения. Доказана целесообразность и эффективность проведения у пациентов с выявленным метилированием гена MGMT химиолучевого лечения с разовой очаговой дозой 2 Гр на фоне приема Темозоломида.

Практическая значимость:

Определение и учет прогностических факторов способствует оптимизации тактики ведения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга. Анализ результатов лечения этих больных позволяет определить целесообразность проведения лучевого или химиолучевого лечения при наличии основных факторов прогноза или их сочетания. Разработанный алгоритм для выбора послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом основных прогностических факторов могут использоваться в повседневной клинической работе в специализированных онкологических учреждениях Российской Федерации, занимающиеся проблемой нейроонкологии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Выбор тактики послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга необходимо проводить индивидуально в каждом конкретном случае с учетом основных клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза.
2. Разработан алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов, дополняющий общепризнанные стандарты специального лечения и предусматривающий у пациентов с метилированием ключевого регуляторного участка гена MGMT, при наличии

любых прогностических факторов, проведение химиолучевого лечения с РОД 2 Гр до СОД 56 Гр на фоне приема препарата Темозоломид.

Внедрение результатов исследования:

Разработанный алгоритм выбора тактики послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов внедрен в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава Российской Федерации.

Апробация материалов диссертации:

Материалы диссертационной работы представлены на IX Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ 2015», Москва, март 2015 года; на 10-й Юбилейной международной научно практической конференции «Клиническая онкорadiология», Москва, май 2015 года.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробациям кандидатских диссертаций ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России 01 февраля 2016 года.

Публикации по материалам диссертации:

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы, все в журналах, рекомендуемых ВАК РФ.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 5 таблицами, 39 рисунками, 1 блок схемой. Список литературы включает 173 источника, из которых 44 отечественных и 129 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ АНАПЛАСТИЧЕСКИХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология и этиология.

Первичные опухоли головного мозга (ГМ) - собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения доброкачественные и злокачественные опухоли [1]. Глиомы - это первичные опухоли, развивающиеся из глиальных клеток, составляющих паренхиму центральной нервной системы [157]. Первичные злокачественные опухоли головного мозга составляют около 2% от всех случаев заболеваний злокачественными новообразованиями и 81% среди всех злокачественных опухолей ГМ [14,115]. Абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов первичного злокачественного новообразования головного мозга и других отделов ЦНС в России в 2013 г. составило 3915, а среднегодовой темп прироста заболеваемости с 2003-2013гг. составил 3.76 % [12]. При сравнительном анализе диагноз первичной глиомы головного мозга встречается в 1,5 раза чаще у мужчин, чем у женщин [37]. В некоторых научных сообщениях указывается на этническую предрасположенность к первичным глиальным опухолям головного мозга (Grade III). Так, по данным Н. Ohgaki, при анализе группы пациентов, кавказцы имеют более высокую заболеваемость, чем африканские или азиатские популяции [113]. Злокачественные глиальные опухоли головного мозга являются наиболее агрессивными и трудно поддающимися лечению новообразованиями. При этом прогноз по продолжительности жизни больных является крайне неблагоприятным так как более 5 лет после верификации диагноза, в среднем, живут не более 10% больных [10,11]. Также необходимо указать на тот факт, что после проведенного лечения, рецидивы заболевания возникают практически у всех больных в сроки, главным образом, зависящие от

гистологического типа опухоли и медиана выживаемости больных при этом остается весьма низкой [28,139,143].

1.2. Морфология и клиническое течение.

Традиционно первичные анапластические глиомы ГМ диагностически классифицированы, основываясь на гистологических характеристиках. Классификация глиом III степени злокачественности, утвержденная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2007 году, представлена в Табл.1 [65].

Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей ЦНС III степени злокачественности (2007 г.)

Код	Название	Степень злокачественности ВОЗ
	Опухоли нейроэпителиальных тканей	
	Астроцитомы	
401/3	Анапластическая астроцитома	III
	Олигодендроглиальные опухоли	
451/3	Анапластическая олигодендроглиома	III
382/3	Анапластическая олигоастроцитома	III
	Эпендимальные опухоли	
9392/3	Анапластическая эпендимома	III
	Опухоли сосудистого сплетения	
390/3	Карцинома сосудистого сплетения	III
	Нейрональные и смешанные нейрально-глиальные опухоли	
	Анапластическая ганглиоглиома	III

Из таблицы 1 видно, что все анапластические глиомы ГМ относятся к опухолям III степени злокачественности [91]. В настоящее время Всемирной Организацией Здравоохранения рекомендована трехступенная система определения степени злокачественности (модификация St. Anne–Mayo), основанная на оценке ряда гистологических критериев (Табл. 2).

Таблица 2. Система определения степени злокачественности диффузных астроцитом (St. Anne–Mayo, 1988).

Степень злокачественности (G)	Определение опухоли	Гистологические критерии
II	Диффузная астроцитома	Ядерная атипия
III	Анапластическая астроцитома	Ядерная атипия и митозы
IV	Глиобластома	Ядерная атипия и митозы, эндотелиальная пролиферации и/или некрозы

Анапластические глиомы характеризуются ярким инвазивным фенотипом, отсутствием четких границ распространения опухоли и способностью к продолженному росту после хирургического удаления [25]. Основными гистологическими подтипами глиом III степени злокачественности являются: анапластическая астроцитома (АА), анапластические олигоастроцитомы (АОА) и анапластические олигодендроглиомы (АОД). Наиболее часто встречаются астроцитомы, составляющие более 60% всех первичных опухолей головного мозга [17]. Это диффузные инфильтративно растущие злокачественные опухоли, чаще всего локализующиеся в больших полушариях ГМ, гистологически

характеризуются ядерной атипией, повышением клеточности и значительной пролиферативной активностью (Рис.1) [6, 62].

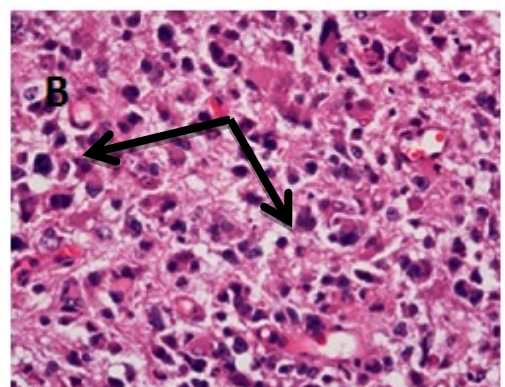
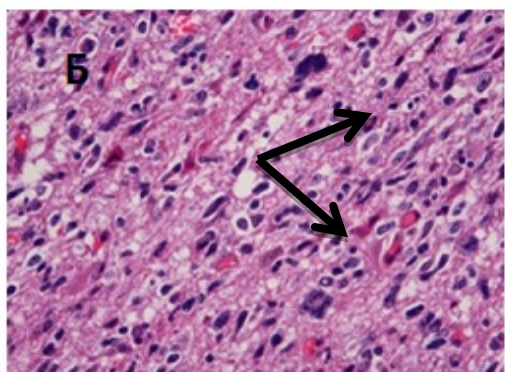
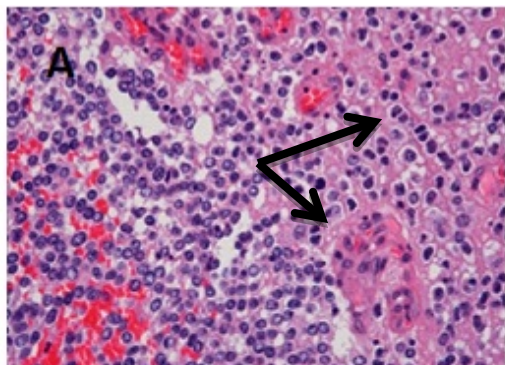


Рис.1 Гистологическое строение анапластических (злокачественных) глиом. Анапластическая олигодендроглиома. анапластическая олигоастроцитомы. анапластическая астроцитомы. Увеличение x200. Окраска гематоксилином и эозином

А) Анапластическая олигодендроглиома. Ткань опухоли построена из мелких клеток с мономорфными круглыми гиперхромными ядрами. В ядрах клеток фигуры митозов. Единичные клетки с полиморфизмом и гиперхромозией ядер.

Б) Анапластическая олигоастроцитомы. Глиома смешанного строения, представлена олигодендроглиомой и фибриллярной астроцитомой. Полиморфизм ядер и высокая митотическая активность присутствует в клетках обоих компонентов опухоли.

В) Анапластическая астроцитомы. Ткань опухоли представлена опухолевыми астроцитами с полиморфизмом и гиперхромозией ядер. В части клеток-эозинфильная цитоплазма. В ядрах - фигуры митозов.

В течение последних десятилетий для исследования глиальных новообразований широко используются диагностические иммуногистохимические методики. С целью верификации астроцитарной неоплазмы при изучении иммуногистохимически окрашенного препарата анапластической астроцитомы определяют наличие яркой равномерной позитивной реакции на кислый глиальный фибриллярный белок (КГФБ), белок S100, который является маркером глиальных клеток, а также на белок

промежуточных филаментов виментин [18]. Для установления степени анаплазии изучается экспрессия маркёра пролиферации Ki-67, индекс мечения которого при анапластических глиомах составляет 5-10% [16], а также белка-супрессора p53 (Рис.2).

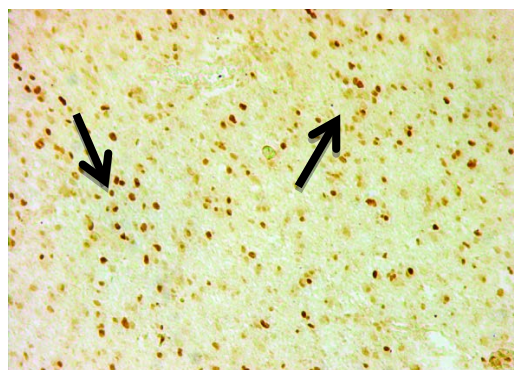


Рис.2 Анапластическая астроцитома. Яркая позитивная реакция на p53 в значительной части клеток.

Как правило, выбор тактики специального лечения пациентов с астроцитарными опухолями головного мозга основывается на гистологических и иммуногистохимических данных. Тем не менее, пациенты с гистологически идентичными опухолями могут иметь весьма разные результаты от проведенного лечения, особенно при олигодендроглиальных и астроцитарных глиомах (Grade III) [157], что предопределяет необходимость изучения более тонких механизмов – а именно молекулярно-генетических.

1.3. Молекулярно - генетические аспекты.

Трудности в лечении глиом головного мозга обусловлены не только их способностью к диффузному инфильтративному росту, но и в их потенциальной возможности распространяться вдоль трактов белого вещества. Данный факт позволяет, в какой-то мере, судить об

анапластических глиомах, как о системном заболевании головного мозга с повреждением генетического аппарата нейрональной стволовой клетки [35].

Известно, что тканевой гомеостаз в многоклеточном организме регулируется путем взаимодействия между его различными клетками, в каждой из которых заложена определенная генетическая программа, обуславливающая ее естественную гибель (апоптоз) под влиянием различных факторов [9]. При этом рост опухоли обусловлен нарушением баланса между пролиферацией клеток и их запрограммированной гибелью [42]. Кроме того, опухолевая прогрессия сопровождается хромосомными aberrациями, приводящими к инактивации специфических генов-супрессоров и активации определенных онкогенов. Формирование злокачественных астроцитарных глиом ассоциировано со сверхэкспрессией целого ряда генов контроля клеточного цикла, факторов роста и митогенных стимуляторов клетки [5]. А онкогены, гены супрессоры опухолевого роста и гены, обеспечивающие стабилизацию структуры ДНК, участвуют в злокачественной трансформации клеток и опухолевой прогрессии. Таким образом нарушение функции ключевых генов вызывают нарушение координации широкого спектра регуляторных процессов в метаболизме клеток и могут индуцировать процессы опухолевой трансдукции [7]. Следует подчеркнуть, что злокачественные опухоли головного мозга отличаются большим количеством генетических нарушений, проявляющихся снижением или повышением функции различных генов, и приводящих, тем самым, к развитию опухоли. При этом различия в молекулярно-генетическом профиле позволяют выделить несколько подтипов злокачественных глиом, которые отличаются как по клиническому течению, так, в частности, и по чувствительности к лекарственным препаратам. Это обстоятельство является основой для разработки методов индивидуализированной терапии больных злокачественными глиомами [3,53,80,160].

В настоящее время проведенные молекулярные исследования выявили ряд генетических и эпигенетических маркеров, которые могли бы способствовать более точному прогнозированию клинического течения и ответа на терапию у конкретного больного [46,64,78,85,114]. При этом ведущими мутациями в патогенезе анапластических глиом головного мозга (Grade III) являются: потеря гетерозиготности (loss of heterozygosity - LOH), мутация гена-супрессора p53, мутация гена IDH1, IDH2, мутация гена ATRX, гиперметилирование промотора (гиперМП) - гена MGMT [57,66,68,118,135,151,164]. Так, ген p53 кодирует фактор транскрипции супрессора опухолевого роста, который в ответ на различные генотоксические стрессы активизируется и индуцирует остановку клеточного цикла, репарацию ДНК и апоптоз. Наследственные мутации гена p53 ассоциированы с синдромом Ли-Фраумени, который характеризуется высокой вероятностью возникновения различных типов опухолей. Соматические мутации p53 с различной частотой встречаются практически при всех опухолях, в том числе, и опухолях головного мозга и, как правило, ассоциированы с плохим прогнозом. Свойством мутантного белка p53, по сравнению с нормальным, является его более продолжительное время полужизни и, как следствие, его повышенное накопление в клетке [146]. Повышенная внутриклеточная экспрессия мутированного p53 диагностируется иммуногистохимическим методом. Наиболее важные молекулярные тесты с дифференциально-диагностической значимостью у больных с первичными астроцитарными и олигодендроглиальными опухолями головного мозга включают: обнаружение генетических мутаций с мутацией изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), IDH2 и ко-делецию 1p19q. Эти молекулярно-генетические мутации характерны для олигодендроглиальных опухолей и указывают на более благоприятный прогноз в лечении [51,59,84,119,137,148,159,169,170,171,173,145]. Так, при олигодендроглиальных опухолях, при наличии ко-делеции 1p19q, положительный ответ на лечение составляет 92,3%, при отсутствии каких-

либо делеций — 83,3%, при делеции 10q — лишь 14%, хотя при сочетании делеций 10q1p19q - до 50%. Полная утрата 1p является прогностически более благоприятным фактором, чем частичная делеция [162].

Ген IDH1 кодирует фермент изоцитратдегидрогеназу, который участвует в цикле Кребса. Изоцитратдегидрогеназа катализирует окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата с образованием NADPH, который в свою очередь необходим для регенерации восстановленного глутатиона - основного антиоксиданта в клетке. Мутации гена IDH1 приводят к тому, что фермент IDH1 частично утрачивает свою функцию окислительного декарбоксилирования изоцитрата, при этом приобретает способность к восстановлению α -кетоглутарат до 2-гидроксиглутарата, с «потреблением» NADPH и образованием NADP⁺. Показано, что уровень «онкометаболита» 2-гидроксиглутарата в клетках с мутированным IDH1 гораздо выше, чем в клетках без мутаций IDH1 гена. Как именно 2-гидроксиглутарат участвует в процессах канцерогенеза до конца не известно. Имеются данные, свидетельствующие о том, что 2-гидроксиглутарат ингибирует активность α -кетоглутарат-зависимых диоксигеназ, необходимых для процессов деметилирования гистонов. Исходя из этого, мутации IDH1 гена, делают клетки более восприимчивыми к генетическим перестройкам, вызванными оксидативными стрессами и, таким образом, являются движущей силой развития глиом. С другой стороны, опухолевые клетки, содержащие мутации IDH1 гена становятся более восприимчивыми к противоопухолевой терапии, обладающей цитотоксическим действием за счет образования активных форм кислорода. В ряде зарубежных исследований мутации IDH1 гена при глиомах, являются прогностическим фактором выживаемости, в независимости от стадий. Показано, что пациенты с мутацией IDH1 имели более высокую выживаемость по сравнению с пациентами, без выявленной мутации [95,131,150,154]. Мутация IDH1 и IDH2 преимущественно встречается при

АОД (57%), АА/АОА (58—75%). Средний возраст пациентов, при наличии мутации генов IDH1 и IDH2, составляет 33 и 53 года, соответственно [150].

Ген ATRX расположен на X-хромосоме (Xq13). Белок, кодируемый геном ATRX, участвует в метилировании ДНК и влияет на экспрессию многих генов. Наследственные мутации гена ATRX приводят к когнитивным и эндокринным нарушениям, порокам развития, злокачественным опухолям [56,155]. Отличительной чертой астроцитарных опухолей является наличие мутации ATRX. ATRX статус помогает лучше определить клинически и морфологически смешанные группы анапластических олиго/астроцитом. Кроме того, потеря ATRX определяет подгруппу астроцитарных опухолей головного мозга с более благоприятным прогнозом. Показатель общей выживаемости пациентов при потере ATRX значительно выше ($p = 0.0168$) [56,164].

Наиболее часто в опухолевой прогрессии злокачественных глиом головного мозга участвуют сигнальные пути, связанные с рецепторами факторов роста: эпидермального (EGFR), тромбоцитарного (PDGF), сосудистого (VEGF), инсулиноподобного (ILGF), фибробластов (FGF), гепатоцитов (HGF), стволовых клеток (SCGF).

Один из способов регуляции активности генов является их метилирование и деметилирование. Так, ген MGMT является ферментом, кодирующим O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу, который принимает участие в репарации ДНК, посредством деметилирования гуанина [161]. Некоторые лекарственные препараты, применяемые в онкологии, необратимо воздействуют путем химических реакций на определенные участки ДНК, не давая опухолевым клеткам делиться. Тем самым приостанавливается процесс образования раковых клеток. Такие цитостатики повреждающе воздействуют и на здоровые клетки, что является побочным эффектом алкилирующих агентов. Блокирование гена MGMT, путем метилирования его промотора (подразумевается, что уровень экспрессии гена становится низким), ведет к усилению воздействия цитотоксического

фактора и активации процесса апоптоза. Высокий уровень экспрессии гена MGMT в клетках опухоли сопряжен с резистентностью опухоли к химиотерапии, в то время как низкая активность фермента увеличивает вероятность положительного ответа опухоли на проведение специального лечения [20,86].

Изучение молекулярно-генетических маркеров может способствовать более глубокому пониманию механизмов канцерогенеза и разработке новых стратегий в лечении пациентов с анапластическими глиомами головного мозга. Новые подходы в лечении должны быть направлены на индивидуализацию терапии с учетом соответствующего молекулярно-генетического профиля опухоли. При этом структурно-функциональные изменения клеточных генов служат не только инициальными факторами риска развития онкогенеза, но и могут быть использованы для контроля роста опухоли, так как нуклеиновые кислоты опухолевых клеток могут быть исследованы в динамике. Эти факты способствуют, возможно, не глобальному решению проблемы заболеваемости и смертности пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга, но позволят более точно судить о прогнозе болезни, улучшить качество жизни пациентов, продлить срок их жизни.

1.4. Клинические факторы прогноза.

В ряде исследований была предпринята попытка выделить прогностические факторы для первичных анапластических глиом головного мозга в зависимости от возраста, объема хирургического вмешательства, гистологической структуры опухоли, общего состояния пациента. Наиболее достоверными в определении прогноза заболевания оказались: возраст, общее состояние пациента (оценивается по Индексу Карновского (Таб.3) и степень злокачественности опухоли [21, 71, 130].

Таблица 3. Оценка общего состояния онкологического больного.

Индекс Карновского

Нормальная физическая активность, больной не нуждается в специальном уходе	100 баллов	Состояние нормальное, нет жалоб и симптомов заболевания
	90 баллов	Нормальная активность сохранена, имеются незначительные симптомы заболевания
	80 баллов	Нормальная активность возможна при дополнительных усилиях, при умеренно выраженных симптомах заболевания
Ограничение нормальной активности сохранения полной независимости больного	70 баллов	Больной обслуживает себя самостоятельно, но не способен к нормальной деятельности или работе
	60 баллов	Больной иногда нуждается в помощи, но в основном обслуживает себя сам
	50 баллов	Больному часто требуется помощь и медицинское обслуживание
Больной не может обслуживать себя самостоятельно, необходим уход или госпитализация	40 баллов	Большую часть времени больной проводит в постели, необходим специальный уход и посторонняя помощь
	30 баллов	Больной прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальное состояние не обязательно
	20 баллов	Сильные проявления болезни, необходима госпитализация и поддерживающая терапия
	10 баллов	Умиравший больной, быстрое прогрессирование заболевания
	0 баллов	Смерть

По данным группы MDACC [93,134] проводившей с 1993 по 1999 годы исследование 416 пациентов, средний возраст которых составлял 53 года, у 70% пациентов индекс Карновского составлял более 80%, при этом у 47% пациентов была выполнена 98% резекция опухоли. Средняя

продолжительность жизни для пациентов с более чем 98% резекцией опухоли - составила 13,4 мес. против 8,8 мес. у пациентов с меньшим объемом резекции ($p < 0,0001$). Данное исследование указывает на то, что существенного увеличения продолжительности жизни можно добиться только при тотальном удалении опухоли. Эти данные были подтверждены рядом других исследований. Так, Currant с коллегами [61], на основе анализа протоколов RTOG 74-01, 79-18, 83-02 установили, что для пациентов моложе 50 лет главным прогностическим фактором является гистологическая структура опухоли, а для больных старше 50 лет - общее состояние систем организма и Индекс Карновского.

В одном из исследований были оценены факторы прогноза у пациентов с впервые выявленными анапластическими опухолями. Так, гистологический вариант опухоли, Индекс Карновского, возраст пациента, наличие сопутствующей патологии и объем удаленной опухоли оказались достоверно значимыми факторами прогноза ($p < 0,05$) [8].

В целом на основании проведенных исследований к возможным прогностическим факторам при анапластических глиомах головного мозга, влияющим на прогноз, относят: возраст, размер опухоли, объем оперативного вмешательства, гистологическую структуру опухоли, индекс Карновского [27,66,83,112].

Опираясь на эти факты при выборе тактики лечения пациентов с анапластическими глиомами головного мозга, необходимо распределение пациентов на группы с разными видами прогноза заболевания, что позволяет, в конечном итоге, определять оптимальную тактику лечения у конкретного больного.

1.5. Факторы риска заболеваемости

Химические соединения. В ряде проведенных исследований были получены данные о повышенном риске образования опухолей головного мозга у представителей определённых профессий. Оказалось, что риск

заболеть глиальными опухолями несколько повышен у патологоанатомов и специалистов по бальзамированию [74,140] что, вероятнее всего, связано с воздействием формалина. Повышенный риск заболеть глиальными опухолями отмечался также у врачей [92], пожарных [58] и фермеров [63]. Некоторые исследования указывают на повышенный риск заболеть глиомами при хроническом производственном контакте с пластиком [123], резиной [122], соединениями мышьяка и ртути, а также нефтепродуктами [103]. В большом Американском исследовании с дизайном случай-контроль было показано, что контакт со свинцом значительно повышал риск заболеть глиомами. Так, при концентрации свинца в крови более 1,4 мкмоль/л риск опухолей головного мозга был в два раза выше, чем при концентрации 0,7 мкмоль/л и менее [52].

Диета. К факторам риска относят потенциально нейроканцерогенные N-нитрозо-соединения [90], которые содержатся в консервированных и копчёных продуктах. Они так же могут образовываться в желудке после приёма пищи, богатой их химическими предшественниками – нитратами/нитритами и вторичными аминами. Во многих эпидемиологических исследованиях было показано, что избыточное потребление копчёного мяса, варёной ветчины и жареного бекона приводит к повышению риска развития глиальных опухолей [79].

Курение. По данным проведенных исследований не было обнаружено взаимосвязи между курением и риском возникновения глиальных опухолей [172].

Ионизирующее излучение. В большом ретроспективном исследовании, включавшем 9 720 больных, получавших облучение головы с целью профилактики нейролейкоза, было показано семикратное увеличение риска возникновения любого рака и 22- кратное увеличение риска возникновения глиом и примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга [105]. Кроме того, в ряде сообщений указывалось на то, что

даже низкодозная рентгенотерапия может приводить к повышенному риску образования первичных опухолей головного мозга [68].

Неионизирующее электромагнитное излучение. В настоящее время нет достаточных доказательств считать, что производственный или бытовой контакт с электромагнитными полями является фактором риска развития первичных опухолей головного мозга, поскольку в серии эпидемиологических исследований их связь с заболеваемостью была незначительна или отсутствовала [165,89]. По результатам INTEROCC исследования воздействие сверхнизкочастотных магнитных полей может играть какую-то роль уже на более поздних стадиях развития опухолей головного мозга [149].

Наследственные генетические синдромы. Некоторые наследуемые генетические синдромы связаны с риском возникновения глиом. Так, синдром Ли-Фромени (Li-Fraumeni) характеризуется развитием множества первичных опухолей у детей и молодых взрослых, преимущественно мезенхимального происхождения, в том числе, включая и опухоли головного мозга. При этом до 70% опухолей содержат мутацию гена, кодирующего белок p53, а глиомы представляют 13% опухолей [88]. Нейрофиброматоз I типа – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными нейрофибромами, множественными пятнами кофейного цвета на коже, внутрикожной пигментацией подмышечных и паховых областей, гамартомами радужной оболочки глаза, а также высокой частотой злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, глиом зрительного нерва и других астроцитом. Распространенность заболевания составляет 1 случай на 3000 новорожденных. Пилоцитарные опухоли зрительного нерва встречаются чаще всего, значительно реже выявляют диффузные астроцитомы и глиобластомы [98]. Нейрофиброматоз II типа также является аутосомно-доминантным расстройством, при котором обнаруживают неопластические и диспластические поражения Шванновских, менингеальных и глиальных клеток. Распространённость нейрофиброматоза

II типа составляет 1 случай на 40 000 новорожденных [138]. Таким образом глиомы у пациентов с наследственными синдромами подтверждают гипотезу о большой роли наследственного фактора в образовании первичных опухолей центральной нервной системы.

Лекарственные препараты. По данным нескольких крупных исследований длительное применение гормональных контрацептивов может увеличивать риск возникновения первичных опухолей головного мозга [50, 49].

1.6. Принципы диагностики пациентов с опухолями ЦНС

Пациенты с анапластическими глиомами головного мозга (Grade III) должны быть обследованы комплексно с обязательной оценкой при этом общего статуса больного, неврологической симптоматики [120], степени внутричерепной гипертензии по офтальмоскопической картине глазного дна и электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Первыми симптомами при анапластических глиомах являются: головная боль, судорожные припадки, афатические нарушения, парезы конечностей [128]. Следует подчеркнуть, что в диагностическом плане при первичных анапластических глиомах именно данные нейровизуализации (МРТ/КТ) являются основополагающими для постановки диагноза и планирования в последующем проведения специального лечения (рис. 3).

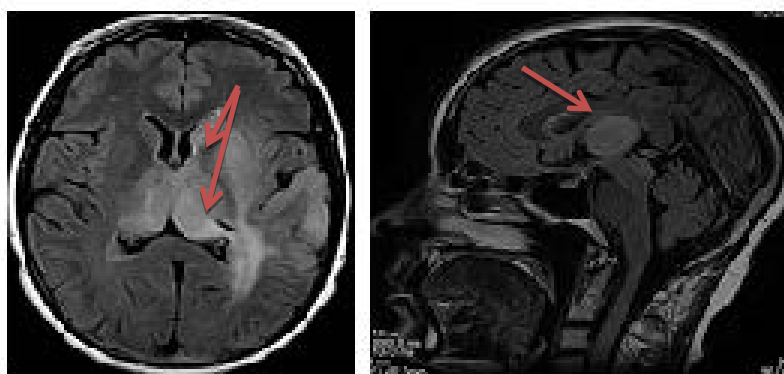


Рис. 3 МРТ головного мозга. Анапластическая астроцитома теменной доли ГМ. Зона измененного МР-сигнала, без четких контуров, сопровождающаяся перифокальным отеком.

Стандартом предоперационного инструментального обследования является МРТ без и с контрастным усилением в трех проекциях и в трех режимах с получением T1-, T2-взвешенных изображений и FLAIR. В случаях, когда МРТ не может быть выполнена (наличие имплантатов, клаустрофобия), необходимо выполнение КТ без и с контрастным усилением. Могут быть также использованы дополнительные возможности МРТ такие как МРТ-спектроскопия (для оценки метаболизма в опухоли и установки степени анаплазии, дифференциальной диагностики с радионекрозом, определения мишени для биопсии, оценки ответа на проведенное лечение), МРТ-перфузия (для оценки степени анаплазии, дифференциальной диагностики с лучевым некрозом, определения оптимальной зоны биопсии, функциональная МРТ - картирование функционально важных (двигательных, речевых, зрительных) зон мозга для предоперационного планирования и интраоперационной навигации [110]. С помощью КТ и МРТ в диагностике первичных опухолей головного мозга Grade III определяются наличие патологического образования, его локализация, распространенность поражения, взаимоотношение с внутри- и внемозговыми структурами, тканевые характеристики опухоли, а также проводится дифференциальная диагностика опухолевого процесса, виртуальное планирование оперативных вмешательств или радиотерапии. Важнейшим компонентом любого КТ и МРТ-исследования в нейроонкологии является внутривенное усиление, позволяющее визуализировать очаги, определить их количество, локализацию, границы, распространенность и взаимоотношение с окружающими структурами, а также оценить структуру опухоли и состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и, в том числе, изучить проницаемость контрастного вещества в динамике и мозговую гемодинамику, обеспечить мониторинг терапии [4,19,23,39,40,44].

Новые дополнительные возможности в диагностике новообразований головного мозга предоставляет метод функциональной нейровизуализации - позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющая оценить физиологические и биохимические изменения в опухоли, отличающие ее от нормальной ткани мозга (Рис.4).

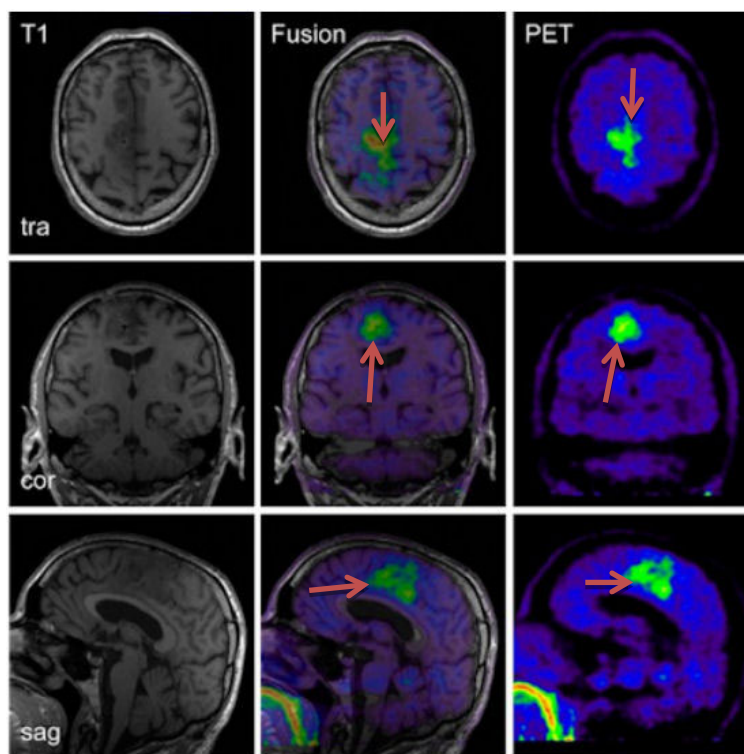


Рис. 4 КТ/ ПЭТ снимки. Анапластическая астроцитома.

ПЭТ позволяет измерить концентрацию радиофармпрепарата в локальном объеме ткани. Если метаболизм РФП хорошо известен, можно создать математическую модель для расчета скорости метаболической реакции на основе данных ПЭТ и величины радиоактивности в плазме крови. [77, 87]. ПЭТ с ПС-метионином представляет собой высокоинформативный метод в комплексной диагностике опухолей головного мозга, обладающий высокой чувствительностью (88%) и специфичностью (89%) в дифференциации опухоли от неопухолевых объемных образований, и позволяющий, с учетом метаболических особенностей, разграничить виды глиом астроцитарного ряда. В анапластических астроцитомах средний или

высокий индекс накопления 11 С-метионина сочетается с частичным слиянием очагов максимального накопления, занимающих менее половины объема опухоли [33]. Развитие комплексной магнитно-резонансной (МР) - позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и гибридной визуализацией открывает новые горизонты для обработки изображений в нейро-онкологии [106,125].

Окончательным и обязательным в диагностике первичной опухоли головного мозга III степени злокачественности является гистологическая верификация и постановка морфологического диагноза, сформулированного в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей центральной нервной системы (ВОЗ) [81]. При этом пункционная биопсия проводится непосредственно перед операцией для окончательного уточнения диагноза [2].

1.7. Лечение

Анапластические глиомы являются наиболее агрессивными и трудно поддающимися лечению новообразованиями. Лечение анапластических глиом зависит от гистопатологии опухоли, ее распространенности, радикальности удаления опухоли, молекулярных маркеров и общего состояния больного [96, 116]. В настоящее время тактика лечения больных с первичными опухолями головного мозга Grade III, заключается в проведении комплексного лечения в виде максимально возможного удаления опухоли, проведение радиотерапии на ее ложе (остаточную опухоль) и адьювантной химиотерапии [107,132,156]. При этом хирургическое вмешательство показано в любом случае при возможности его выполнения, а радиотерапия применяется для усиления локального контроля [73,109].

Хирургическое лечение. Первым этапом комбинированного или комплексного лечения является обязательное выполнение операции. Целями хирургического вмешательства могут быть тотальное удаление опухоли, циторедукция и получение материала для гистологической верификации

диагноза. Вариантами хирургического вмешательства являются стереотаксическая или открытая биопсия, частичное ее удаление (debulking), или тотальная резекция опухоли (удаление более, чем 90% опухолевой массы). Современным подходом к хирургическому удалению глиом высокой степени злокачественности является максимально возможная резекция опухоли, не приводящая к стойкому неврологическому дефициту с сохранением максимально высокого, по возможности, качества жизни больного [111,126,147]. Подтверждением этому являются результаты проведенного исследования у 95 пациентов с глиомами головного мозга, получавших хирургическое и комплексное лечение в профильных отделениях ГKB им. С.П. Боткина в период с 2004 по 2007 годы. Было показано, что пациенты с тотальным удалением опухоли имели большую продолжительность жизни, чем пациенты с субтотальным или частичным ее удалением. Медианы общей выживаемости больных составили при тотальном удалении опухоли - 1,2 года, а в других случаях - 0,85 лет ($p < 0,05$) [41]. Оценка результатов ряда других исследований также свидетельствуют о связи общей выживаемости больных с радикальностью хирургического лечения (ОС $p < 0,05$) [111,129].

На сегодняшний день современные методы нейровизуализации, а также применение микрохирургической техники позволяют значительно расширить возможности циторедуктивной хирургии астроцитарных глиом головного мозга [67]. В тех случаях, когда из-за локализации, размеров или характера роста внутримозговая опухоль считается неоперабельной, локальная стереотаксическая криодеструкция пролиферативно-активных зон образования достоверно увеличивает средний показатель общей выживаемости пациентов при сохранении удовлетворительного качества жизни. Об этом свидетельствуют результаты клинического обследования и лечения 340 больных с глиомами супратенториальной локализации, которые с 1998 по 2011 гг. были прооперированы в клинике нейрохирургии и на клинических базах кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии

имени С.М.Кирова. Медиана безрецидивного периода в исследуемой группе пациентов с анапластическими астроцитомами, подвергшимися стереотаксической локальной криодеструкции после проведения биопсии опухоли, составила 21,5 месяцев, а медиана общей продолжительности жизни достигла 46,9 месяцев (при традиционном хирургическом вмешательстве 18 мес.) ($p=0,04$). Таким образом, стереотаксическая криодеструкция увеличивает общую выживаемость больных с анапластическими астроцитомами, расположенными в глубинных или функционально значимых областях мозга, в среднем на 6 месяцев [121]. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что стереотаксическая криодеструкция показана в качестве основного метода хирургического лечения пациентов с опухолями, расположенными в функционально значимых и глубинных областях головного мозга когда традиционное вмешательство может привести к нарастанию неврологического дефицита.

В настоящее время интраоперационные, компактные МРТ системы могут быть установлены в стандартных операционных для обеспечения высокого качества изображения без ущерба для безопасности врачей и пациента [99]. Несомненные перспективы в хирургическом лечении опухолей головного мозга открывает голографическая техника, обеспечивающая возможность послойного объемного наблюдения в различных ракурсах практически любых анатомических структур головного мозга, оперируемого больного прямо на операционном столе. Новые технологии, дополняющие применение хирургического микроскопа и эндоскопа, полифункционального микрохирургического инструментария, деструкторов опухолевой ткани, микромонодиссекторов и другого технического обеспечения позволяют надеяться на получение, уже в ближайшем будущем, более высоких результатов лечения опухолей головного мозга [38]. При этом существенное увеличение общей выживаемости больных злокачественными глиомами связано, в первую очередь, с максимально возможным объемом резекции опухолевой ткани.

Вместе с тем, в самостоятельном виде хирургическое лечение не приводит к полному выздоровлению больных, так как рецидивы и продолженный рост опухоли после операции наблюдается в 70-80% случаев [76], а их выживаемость при проведении только хирургического лечения не превышает 9 месяцев [31].

Радиотерапия. Первые шаги в определении толерантности ЦНС к ионизирующему излучению были сделаны еще в 1896 году И.Р. Тархановым [36]. Успехи ядерной физики создали предпосылки для применения новых видов ионизирующих излучений, таких как гамма-терапия, мегавольтная терапия с использованием ускорительной техники. В 1949 проведено первое терапевтическое лечение на бетатроне с энергией 20 МэВ. В 1955 году в High Energy Physics Laboratory был разработан прототип линейного ускорителя. В 1962 году при содействии фирмы Varian в Стэнфордском медицинском университете был установлен и использован первый коммерческий линейный ускоритель для медицинских целей. С этого момента применение радиотерапии высоких энергий позволило увеличить продолжительность жизни пациентов.

Изначально, при радиотерапии больных с анапластическими глиомами предпринимались попытки облучения всего объема головного мозга в стандартном статическом режиме с двух противолежащих полей с применением разовой очаговой дозы (РОД) 1,8 – 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–60 Гр [45]. Облучение проводилось в статическом режиме с двух противолежащих полей. С появлением компьютерной и магнитно-резонансной томографии стало возможным более точно определить расположение патологического очага и, следовательно, снизить лучевую нагрузку на весь объем головного мозга [102]. В течение последних шестидесяти лет применения радиотерапии для лечения анапластических глиом ГМ был накоплен значительный клинический опыт, однако, несмотря даже на это обстоятельство, до настоящего времени не удалось полностью

раскрыть все возможности применения современной радиотерапии при этой патологии.

Следует отметить, что проведение радиотерапии при анапластических глиомах головного мозга является весьма сложной задачей. Биологические особенности злокачественных опухолей данной локализации, ее рост и, как правило, уже весьма большой при ее диагностике клинический объем, не дает практической возможности получить значимо лучший результат [13]. В настоящий момент расчеты дозы и объема облучения основываются на рекомендациях ICRU (International Commission on Radiology Units) 50 and ICRU 62 [124]. В рандомизированных исследованиях в начале 1990-х годов была доказана эффективность послеоперационной радиотерапии при злокачественных глиомах головного мозга. По данным А.В. Смолина использование радиотерапии по стандартной методике (разовая очаговая доза (РОД) 1,8–2,0 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) – 56–60 Гр) приводит к увеличению общей выживаемости больных с анапластическими глиомами с 5,2 до 10,2 мес. [34].

Вместе с тем, необходимо отметить, что глиомы головного мозга относятся к радиорезистентным новообразованиям, подтверждением чему явилось исследование Р. Bouchard, который при изучении материала 63 аутопсий больных злокачественными опухолями головного мозга, не зарегистрировал ни одного случая полного исчезновения клеток глиальной опухоли после проведения радиотерапии [54]. В связи с этим обстоятельством предпринимались попытки улучшить результаты местного контроля над опухолью путем увеличения суммарной дозы облучения, применением нестандартных методик фракционирования (гипер- или мультифракционирование). И, хотя Murray К. с группой исследователей были получены данные, указывающие на небольшое преимущество лучевой терапии при подведении суммарной очаговой дозы 72 Гр [101], в последующем рандомизированном исследовании Radiation Therapy Oncology Group не было получено достоверных различий в выживаемости между

группами больных, получавшими 72 Гр и 60 Гр [133]. В то же время, по данным J.L. Chan с соавторами [60], увеличение суммарной очаговой дозы с 70 до 90 Гр приводит к снижению как одногодичной, так и двухгодичной выживаемости. Вместе с тем продолжаются исследования, изучающие повышение эффективности радиотерапии, в частности, за счет использования режима гиперфракционирования при лечении первичных анапластических глиом головного мозга Grade III [32, 70,121].

Несмотря на применение различных методик радиотерапии злокачественных глиом, продолжительность жизни больных с анапластическими глиомами (Grade III) находится в пределах 10–12 мес. и при этом рецидивы заболевания встречаются в 70–80 % случаев [34]. Для определения адекватности РТ при применении разных суммарных очаговых доз были проведены исследования Brain Tumor Study Group, протоколы BTSG 66-01, BTSG 69-01, BTSG 72-01 [153]. При этом примерно у половины больных с анапластическими астроцитомами рентгенологические данные свидетельствуют о наличии ответа на облучение в дозе 60 Гр.

В настоящее время для опухолей головного мозга стало возможным использовать конформные методики облучения, благодаря применению трехмерного планирования и стереотаксической радиотерапии с обязательным использованием индивидуального фиксирующего устройства. На сегодняшний день методическим стандартом проведения радиотерапии у больных с первичными глиомами головного мозга III степени злокачественности является применение традиционного режима фракционирования с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозы (СОД) 54-60 Гр на опухоль или ложе удаленной (остаточной) опухоли [104].

Однако, несмотря на определенные успехи в хирургическом лечении анапластических глиом головного мозга и его сочетании с радиотерапией, существенных изменений в результатах лечения за последнее десятилетие не произошло: 3-х летняя выживаемость при анапластических формах глиом

(Grade III) после традиционного лечения (операция и радиотерапия) не превышает 27,3% [24,94,108].

С целью улучшения результатов радиотерапии и снижения радиорезистентности, возможна попытка применения препаратов, методов и биологических модификаторов, повышающих действие ионизирующего излучения и направленных на преодоление гипоксической среды опухоли. Возможно использование различных радиомодифицирующих агентов таких как - карбоген, никотинамид, галогенизированные пиридины, мотексафин гадолиния. Однако данные об эффективности этих препаратов весьма противоречивы и требуют дополнительных исследований. Одним из радиомодификаторов является локальная гипертермия. Гипертермия вызывает истощение запасов аденозинтрифосфата и энергетического потенциала клетки, в результате чего нарушаются процессы восстановления ДНК после воздействия ионизирующего излучения. Под действием гипертермии увеличивается как собственная химическая активность химиопрепаратов, так и степень их проникновения в клетки ввиду активации мембранного транспорта. Кроме того, эффект гипертермии гораздо выше в гипоксических тканях, в которых радиотерапия и химиотерапия менее эффективны. Все эти параметры позволяют достичь значительного терапевтического выигрыша без увеличения лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани [43]. Изучение влияния локальной гипертермии в лечении анапластических глиом головного мозга проводится в медицинском центре доктора Гёртера в Кельне (Германия). Так, из 26 пациентов, которым проводилась локальная гипертермия на головной мозг, у 12 (46%) зафиксирован эффект полной регрессии опухоли в течение от 6 мес. до нескольких лет, у 6 пациентов (23%) – эффект частичной регрессии [72]. Проводятся клинические исследования с применением на фоне радиотерапии таргетных препаратов-бевацизумаб, иматиниб. Однако возможность использования всех этих методов требует более длительных рандомизированных исследований.

Анапластические глиомы представляют собой агрессивные, инфильтративные опухоли головного мозга высокой степени злокачественности, обладающие достаточной резистентностью к проводимой специальной терапии. Эти неутешительные данные обуславливают необходимость разработки новых методик и поиска более эффективных подходов в лечении данной группы пациентов.

Химиотерапия. Химиотерапевтическое лечение, в сочетании с предварительным удалением опухоли и послеоперационной радиотерапией, позволяет повысить одно- и двухлетнюю выживаемость больных злокачественными глиомами, особенно больных с анапластическими астроцитомами [15,26]. Однако на сегодняшний день химиотерапия не является альтернативой радиотерапии, поскольку не решает проблему излечения первичных злокачественных опухолей ЦНС. В то же время мета-анализ 12 рандомизированных исследований, в которые были включены 3004 больных злокачественными опухолями головного мозга (ПОГМ), показал, что химиотерапия, в целом, на 15 % уменьшает риск смерти и увеличивает продолжительность жизни на 6 % [167].

При назначении химиотерапии пациентам с первичными анапластическими опухолями головного мозга используют производные нитрозомочевины: жирорастворимые – кармустин (BCNU) и ломустин (CCNU) а также водорастворимый – нидран (ACNU) [75,97].

При этом препарат Кармустин вводится внутривенно, так как он плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Препарат является липофильным и обладает низкой ионизацией при физиологических значениях pH. Все эти факторы обеспечивают удовлетворительное проникновение препарата через гематоэнцефалический барьер и накопление в высокой концентрации в патологическом очаге. В качестве осложнений от терапии необходимо отметить головную боль, тошноту, астению, миелосупрессию. Препараты нитрозомочевины эффективны для лечения анапластических глиом в

сочетании с прокарбазином и винкристином (схема PCV) [100, 117]. Их цитотоксическое действие основано на алкилировании ДНК [127]. При этом винкрестин, являющийся алкалоидом барвинка, блокирует тубулин митотического веретена [69]. Побочные эффекты сходны с другими цитотоксическими препаратами. Винкрестин может вызвать полинейропатию.

Темозоломид – производный имидотетразина используется как в качестве адъювантной, так и неoadъювантной терапии [141,144]. Сам темозоломид является неактивным, но в процессе метаболизма превращается в активную форму, которая метилирует гуанин ДНК [168]. Препарат выпускается в таблетированной и в инъекционной форме, обладает почти 100% биоккумуляцией, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Побочный токсический эффект препарата включает в себя головную боль, тошноту, астению, миелосупрессию.

Чувствительность злокачественных клеток к темозоломиду зависит от активности фермента MGMT. Ген MGMT переносит метильные группы, восстанавливая нормальную структуру поврежденной ДНК и нейтрализуя токсическое действие темозоломида. Метилирование гена MGMT приводит к его инактивации и повышению чувствительности раковых клеток к темозоломиду. Поэтому очень важно знать генетический статус MGMT, так как он является одним из наиболее важных в прогнозе лечения глиом темозоломидом [55]. Представляется очевидным, что в будущих исследованиях необходимо перспективно стратифицировать пациентов по наличию делеции хромосом 1Р и 19q для назначения химиотерапевтического лечения [152].

В целом, вопрос о проведении комплексной терапии у пациентов с анапластическими глиомами Grade III остается открытым для дискуссии. Так, по данным одного из исследований, куда были включены 55 пациентов с анапластическими астроцитомами. С учетом прогностических факторов больные были распределены в группы благоприятного – (возраст менее 50

лет, диаметр остаточной опухоли менее 4 см, статус по Карновскому ≥ 70 %) и неблагоприятного прогноза – (возраст более 50 лет, диаметр остаточной опухоли более 4 см, статус по Карновскому). Всем пациентам через 14–21 день после операции назначалась ДГТ в режиме ротации 5 раз в неделю. РОД 2,0 Гр, до СОД 56–60,0 Гр. По режиму химиотерапии больные были распределены на четыре группы. I группа – ХЛТ с Темозоломидом, per os, в режиме 200 мг/м² по схеме 5 дней, каждые 28 дней. II группа – ХЛТ с Темозоломидом, per os, в режиме радиосенсибилизации по 75 мг/м² в течение всего курса лучевой терапии. После окончания курса облучения ХТ продолжали по схеме 200 мг/м², 5 дней каждые 28. III группа – ХЛТ с ломустином (CCNU), per os, из расчета разовой дозы 100 мг/ м² раз в 6 недель. Группа IV (35 больных) – ДГТ в стандартном режиме СОД 56–60 Гр. Медиана выживаемости до прогрессирования в I группе больных АА с благоприятным прогнозом – $14,0 \pm 6,0$ мес., во II – $10,0 \pm 4,2$ мес. по сравнению с больными тех же групп, но с неблагоприятным прогнозом – $4,0 \pm 1,5$ и $5,0 \pm 0,5$ мес. соответственно ($p < 0,05$). В группе III различия в выживаемости до прогрессирования в зависимости от прогноза с АА составила $12,0 \pm 2,2$ мес., при благоприятном прогнозе против – $3,0 \pm 0,2$ мес. при неблагоприятном ($p < 0,05$). В IV группе больных АА значимых различий в сроках выживаемости до прогрессирования в зависимости от факторов прогноза получено не было. У больных АА с неблагоприятным прогнозом, ни один вариант ХЛТ не позволил увеличить показатель выживаемости до прогрессирования [29]. По данным Университетской клиники Лозанны, в III фазе клинических исследований (лучевая терапия и Темозоломид в дозе 75 мг/м²) 5-летняя выживаемость была в 4 раза выше в группе РТ с Темозоломидом по сравнению с одной РТ ($p = 0,012$), при этом возраст больных злокачественной глиомой был менее 50 лет и соматический статус по ECOG – 0–1 [142].

Следует подчеркнуть, что многие аспекты химиолучевой терапии с Темозоломидом у больных анапластическими глиомами головного мозга

исследованы недостаточно и, в частности, окончательно не определена оптимальная доза препарата при радиотерапии анапластической астроцитомы. В НИИ онкологии СО РАМН с 2005 г. проводится сравнительное изучение клинической эффективности двух режимов химиотерапии Темозоломидом из расчета разовой дозы 200 мг/м² и 75 мг/м² в сочетании с радиотерапией после различных по объему хирургических вмешательств у больных со злокачественными глиомами головного мозга. В группе контроля проводилась самостоятельная дистанционная гамма-терапия (РОД 2,0 Гр, 5 фракций в неделю, до СОД 54–60 Гр). Объективный эффект и контроль роста опухоли в группах больных, которые получали химиолучевую терапию с препаратом Темозоломид, статистически значимо отличался от показателей контрольной группы больных с радиотерапией ($p < 0,05$), однако статистически значимых различий в эффективности применяемых двух режимов химиотерапии препаратом Темозоломид у больных получено не было [30].

В то же время, по данным Университетской клиники Лозанны в III фазе клинических исследований (радиотерапия и Темозоломид в дозе 75 мг/м²) у больных злокачественной глиомой в возрасте менее 50 лет и соматическом статусе по ECOG – 0–1 5-летняя выживаемость оказалась в 4 раза выше в группе пациентов, получавших лучевую терапию с Темодалом, по сравнению с применением лишь одной радиотерапии ($p = 0,012$) [142]. Разность выводов по итогам проведенных и проводимых в настоящее время указывает на необходимость продолжения исследований по определению оптимальной тактики радиотерапии и химиолучевого лечения у пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга (Grade III).

Как видно из выше сказанного, в настоящее время ведется множество работ по изучению преимуществ адьювантной химиотерапии и радиотерапии (РТ) в одновременном или последовательном режимах при лечении первичных анапластических глиомах ГМ. При этом весьма важную роль приобретают исследования о прогностическом влиянии различных

биомаркеров при злокачественных опухолях головного мозга Grade III. Вместе с тем, для окончательного ответа на вопрос об оптимальном варианте проведения химиотерапии и радиотерапии (совместно, до или после операции), необходимо проведение большого долгосрочного рандомизированного исследования. Необходимо отметить, что низкая общая выживаемость больных и высокая частота рецидивов являются характерными особенностями злокачественных глиом головного мозга (Grade III). Это обусловлено не только поздней диагностикой заболевания в связи с несвоевременным обращением пациентов к врачу, но и биологическими особенностями анапластических глиом, связанными с их быстрым ростом, агрессивным распространением и метастазированием по ликворным путям.

Таким образом неудовлетворительные, в целом, результаты лечения глиом высокой степени злокачественности заставляют исследователей искать новые подходы в оказании терапевтического пособия данной категории онкологических больных. В настоящее время, даже при выявлении неблагоприятных факторов прогноза заболевания, наличии неврологического дефицита и невозможности удаления большей части опухоли с помощью необходимых химиотерапевтических препаратов, в том числе и таргетных, а также при реализации в полном объеме возможностей современных радиотерапевтических ускорительных комплексов, можно добиваться как увеличения продолжительности жизни, так и улучшения ее качества у значительного числа больных с анапластической глиомой головного мозга.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследованных больных

В клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с 2005 по 2013 годы проведена послеоперационная терапия 133 больных с верифицированными анапластическими глиомами головного мозга. При этом больных в возрасте от 18 до 39 лет было 60 человек (45%), от 40 до 69 лет - 65 (49%), а от 70 до 75 лет - 8 пациентов (6%) (рис. 5).

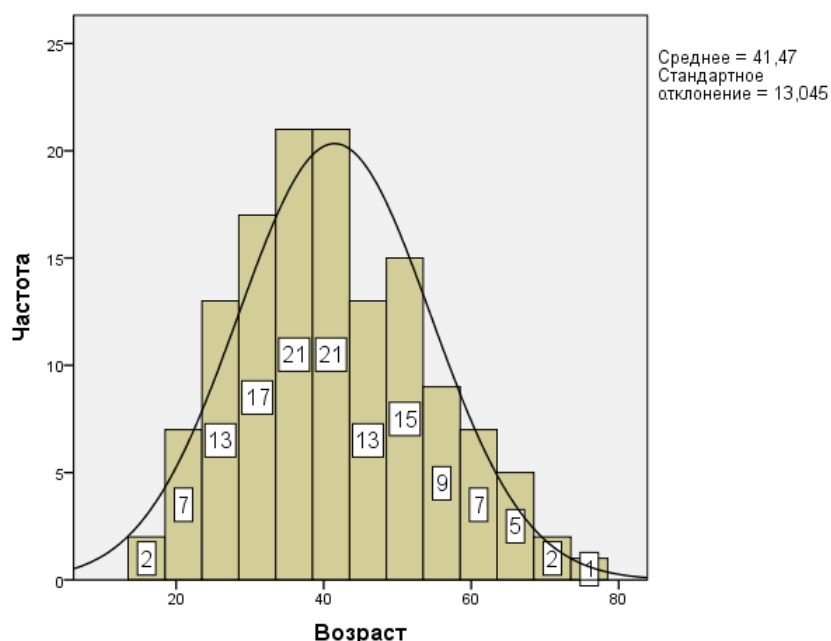


Рис. 5 Распределение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от возраста.

Средний возраст исследуемой группы больных составил $41,47 \pm 13,045$ года. В исследуемой группе было 62 мужчины (47%) и 71 женщина (53%).

Среди больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга анапластическая астроцитома (АА) выявлена у 87 человек (65,4%), анапластическая олигоастроцитома (АОА) - у 27 (20,3%) и анапластическая олигодендроглиома (АОД) у 19 пациентов (14,2%). Как видно, чаще встречалась анапластическая астроцитома.

Всем больным на первом этапе комбинированного или комплексного лечения проводились хирургические вмешательства в специализированных нейрохирургических центрах и онкологических отделениях нейрохирургического профиля. Тотальное удаление опухоли было выполнено 29 пациентам (21,8%), субтотальное - 85 (63,91%), а стереотаксическая биопсия (СТБ) - соответственно, 19 больным (14,29%).

Следует отметить, что у всех исследуемых до начала специального лечения оценивалось их функциональное состояние по индексу Карновского (ИК) (Рис.6).

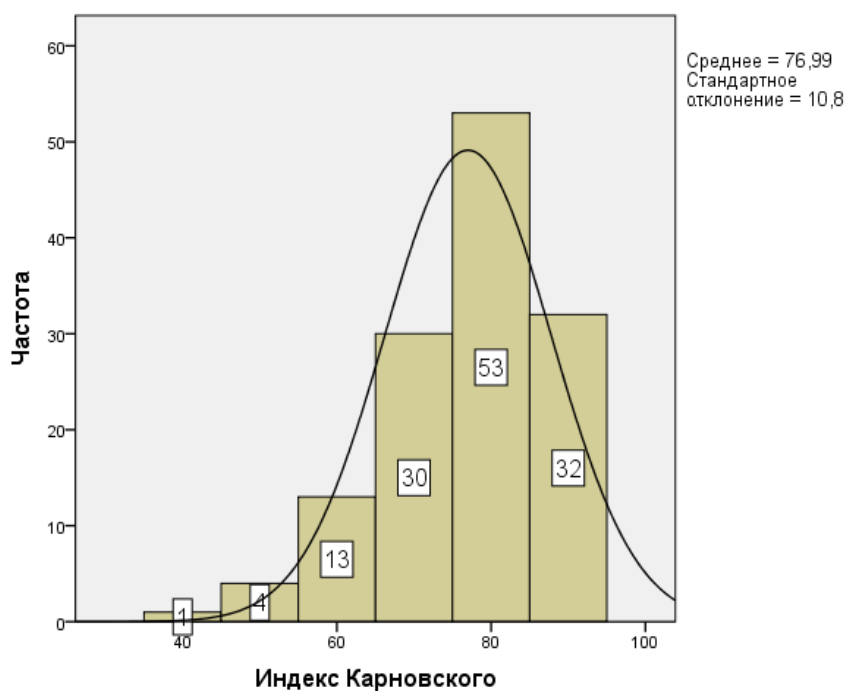


Рис. 6 Функциональное состояние больных с анапластическими глиомами головного мозга (Индекс Карновского).

Как следует из рис. 6, 85 больных (63,91%) могли самостоятельно себя обслуживать и относились к группе с уровнем ИК 80-100%, у 43 пациентов (32,33%) уровень ИК составил 60-70%, а у 5 (3,76%) больных ИК был 30-50%.

По данным международного исследования (EORTC trial 22844+22845 2002 г.) EORTC был определен один из основных неблагоприятных прогностических факторов общей выживаемости у взрослых пациентов с опухолями головного мозга - размер опухоли в наибольшем измерении (\geq 6 см). В нашем исследовании мы попытались изучить роль размера опухоли при первичных анапластических опухолях головного мозга. Всем пациентам до начала специального лечения по снимкам МРТ с контрастированием был измерен размер внутримозговой опухоли. У 67 больных (50,4%) диаметр внутримозговой опухоли в наибольшем измерении оказался менее 6 см, а у 66 (49,6%), соответственно, более 6 см. В нашем исследовании, с учетом проведенного анализа, к неблагоприятным факторам прогноза были отнесены опухоли размером более или равные 6 см.

Также для проведения в последующем адекватного статистического анализа все исследуемые больные были распределены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них неврологического дефицита. Подавляющее большинство больных (124) были с проявлениями неврологического дефицита (93,2%), в то время его отсутствие наблюдалось всего лишь у 9 больных (6,8%). Следует отметить, что у исследуемой группы пациентов на момент начала проведения послеоперационного лечения, как правило, общее состояние оценивалось как средней степени тяжести со значительным снижением качества жизни, что было обусловлено именно наличием неврологического дефицита.

Также был оценен ментальный статус пациентов. Больных без психических нарушений оказалось подавляющее большинство, а именно 121 человек (91%), в то время как с их наличием – 12 пациентов (9%).

2.2. Методики радиотерапии и химиолучевого лечения больных при первичных анапластических глиомах головного мозга

В плане предлучевой подготовки всем пациентам после изготовления индивидуального фиксирующего устройства в виде термопластической

маски с толщиной 2-3 мм выполнялась предварительная топометрическая подготовка к проведению радиотерапии на рентгеновском симуляторе (Nucletron Simulix HQ) и специализированном спиральном компьютерном томографе с широкой апертурой гентри (SIEMENS SOMATOM Definition AS) с последующим объемным 3D-дозиметрическим планированием курса облучения (Рис. 7)

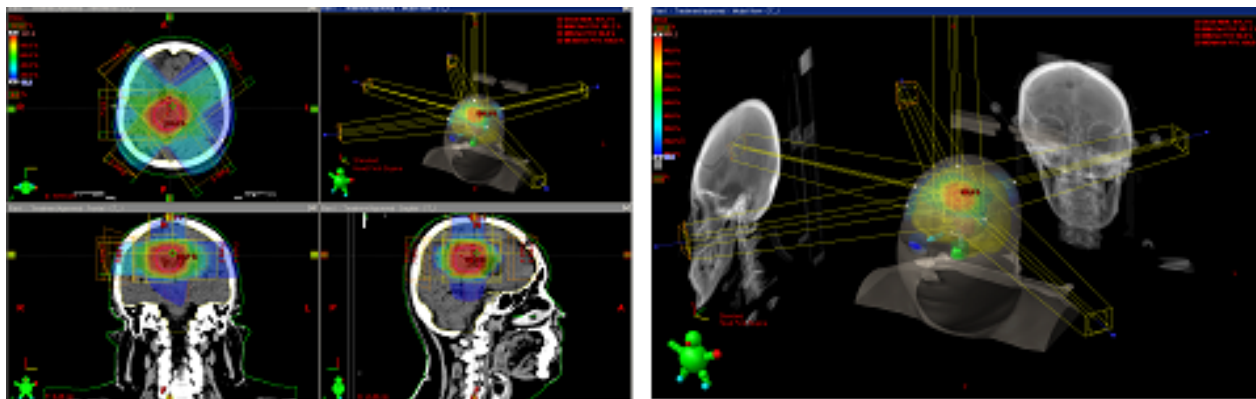


Рис. 7 Объемное 3D дозиметрическое планирование курса радиотерапии.

При выборе объема облучаемых тканей и распределении в нем доз облучения в РНЦРР основываются на рекомендациях ICRU (Международная комиссия по радиологическим единицам) 50, ICRU 62 и Quantec, в соответствии с которыми выделяют: GTV (gross tumor volume) наибольший опухолевый объем, который включает в себя визуализированную опухоль и зону перифокального отека, определяемых по МРТ и КТ; CTV (clinical target volume)– клинический объем опухоли, представляющий собой GTV с периферической зоной отступа от зоны отека 1,5–2см; PTV (planning target volume)– планируемый объем облучаемой мишени, состоящий из GTV+PTV + 0,2-0,5 см по краю, (поправка на смещение объекта). TV (9 target volume) – терапевтический объем, включающий в себя GTV+CTV+PTV, изодоза 95%, а при больших объемах – 80%. IV – окончательный объем, включающий в себя GTV + CTV + PTV + TV.

Послеоперационный курс конформной дистанционной радиотерапии проводился на ложе удаленной или остаточной опухоли, и зону субклинического распространения (с краем безопасности 1,0 - 2,0 см) на радиотерапевтических установках с применением разовой очаговой дозы 2 Гр у 43 пациентов и разовой очаговой дозой 3 Гр у 90 пациентов при ежедневном ритме облучения 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 56 и 48 Гр (56 изо Гр), соответственно.

В нашем исследовании 75 (56,39%) больным (35 мужчин и 40 женщин) по плану комбинированного лечения после выполнения его хирургического этапа проводилась лишь послеоперационная радиотерапия, а 58 (43,61%) пациентам (28 мужчин и 30 женщин) проводилась уже послеоперационная химиолучевая терапия с применением препарата Темозоломид в дозе 75 мг/м² в течение всего курса радиотерапевтического лечения. Химиотерапия назначалась врачом-химиотерапевтом на госпитальном этапе.

Следует также подчеркнуть, что с 2004 по 2008 гг. 58 больным радиотерапия проводилась на гамма терапевтических аппаратах, а с 2008 по 2013 гг. 75 пациентам она реализовывалась на современных медицинских ускорительных комплексах с энергией излучения 6-18 МэВ.

2.3. Методы изучения молекулярно-биологических маркеров

В нашей работе на базе лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ (заведующий – д.б.н. Г.П. Снигирева) было проведено молекулярно-генетическое исследование 44 пациентам (20 женщин и 24 мужчин) с верифицированными первичными анапластическими глиомами головного мозга (Grade III), которым на первом этапе комплексного лечения было выполнено хирургическое вмешательство. Молекулярно-генетическое исследование включало: анализ мутаций в генах IDH1 (экзон 4), p53 (экзон 5, 6, 7, 8), ATRX (экзон 9, 14, 29), определение статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT,

мутации LOH 1p/19q. Исследования проводились на растворе ДНК, полученном из парафиновых блоков. Концентрация и качество ДНК, предоставленных образцов, удовлетворяло критериям для достоверного анализа ДНК опухолевых клеток.

Выделение ДНК. ДНК выделяли из парафиновых срезов толщиной 10 мкм. На первом этапе проводили депарафинизацию материала О-ксилолом и поэтапную регидратацию этанолом. Непосредственно для выделения ДНК использовали готовый набор реагентов «Пробоподготовка ускоренная» ООО «Лаборатория изоген», согласно прилагаемой инструкции.

Анализ соматических мутаций в генах. Для выявления точковых мутаций в генах IDH1, p53, ATRX нами использовались праймеры для амплификации и последующего двустороннего секвенирования методом Сенгера соответствующих экзонов данных генов. (Табл. 4)

Таблица 4. Характеристика праймеров, используемых в работе

Ген	Экзон	Праймеры	T отж°С
IDH1	4	F: 5'-caccaaatggcaccatacgaat-3' R: 5'-ttcataccttgcttaatgggtgtag-3'	58
p53	5	F: 5'-ttcacttgtgccctgactttcaactc-3' R: 5'-ctaagagcaatcagtgaggaaatcaga-3'	58
	6	F: 5'-caggcctctgattcctcactgatt-3' R: 5'-agggccactgacaaccaccctta-3'	58
	7	F: 5'-gcctcatcttgggcctgtgttacc-3' R: 5'-gtgatgagaggtggatgggtagtagt-3'	58
	8	F: 5'-ggacaggtaggacctgatttcctta-3' R: 5'-aagtgaatctgaggcataactgcacc-3'	58
ATRX	9	F: 5'-gaacatacatccagattttctcca-3' R: 5'-atgagccttcttaatatcagcca-3'	58
	9	F: 5'-gactcttctgaagatgagaacacag-3' R: 5'-agtttcagcaacttttctaactcc-3'	58
	14	F: 5'-taggaatgcatacagaggtagaacag-3' R: 5'-gagaggtaacagcataattaccatagtc-3'	58
	29	F: 5'-gtaagaaatgaattctctgaactcttg-3' R: 5'-ccctctctgtaatacacatatgttcc-3'	58

Как видно из таблицы 4, в нашей работе мы исследовали экзоны, в которых чаще всего встречаются, так называемые, «горячие точки» - пути активирующие мутации. Температура отжига праймеров при которой происходит гибридизация цепей ДНК с праймерами составляла 58° С.

Метод определения мутации IDH1, p53, ATRX. Для проведения ПЦР-амплификации использовали набор реагентов «GenPak PCR Core» ООО «Лаборатория Изоген», содержащий ингибированную для «горячего старта» *Taq* ДНК полимеразу, дезоксинуклеозид трифосфаты и хлорид магния, а также оптимизированную буферную систему для проведения ПЦР. Программа амплификации включала в себя следующие стадии: 1) предварительная денатурация при 95°С – 1 мин, 2) 45 циклов: денатурация 95°С - 20 сек, отжиг 58°С -20 сек, синтез 74°С - 30 сек, 3) заключительный синтез при 74°С-2 мин.

Визуализацию ПЦР-продуктов осуществляли при помощи электрофореза в 2% агарозном геле, в TBE-буфере, в присутствии бромистого этидия. Очистку и секвенирование ПЦР-продуктов методом Сенгера, проводили в компании ООО «Синтол», используя те же варианты праймеров, что и для амплификации.

Метод оценки статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT. Оценка статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT в образцах ткани проводилась методом бисульфитной обработки ДНК с последующей ПЦР в режиме «реального времени». Очистку и концентрирование ДНК проводили с помощью набора «DNA Clean&Concentrator-5» (Zymo Research, США). Концентрацию очищенной ДНК оценивали спектрофлуориметрическим методом. Бисульфитную обработку и метил-специфическую ПЦР в режиме «реального времени» проводили с помощью набора реагентов «EpiGeneCheck MGMT» (ЗАО «Евроген», Москва, Россия). Данный набор реагентов позволяет выявить аллели с метилированием не менее 8 из 11 ключевых CpG-

динуклеотидов в ключевом регуляторном участке гена MGMT (+74, +93, +95, +135, +137, +142, +147, +153, +174, +179, +185). В качестве контрольной реакции использовали ПЦР в режиме «реального времени» на метил-индифферентный (не содержащий CpG-динуклеотидов) регион гена ACTB. В качестве точки отсечения использовали значение ΔCt [$Ct(MGMT) - Ct(ACTB)$] = 5, что соответствует относительной концентрации аллеля с гиперметилированием ключевого регуляторного участка гена MGMT менее 5%.

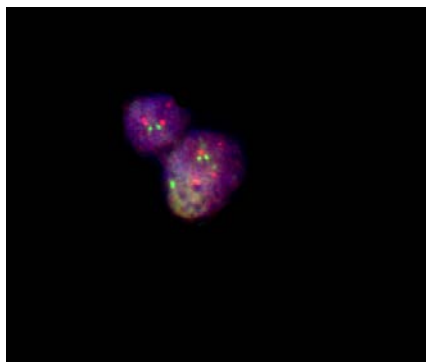
Метод определения мутации LOH 1p/19q. Для определения мутации LOH 1p/19q в образцах опухолевой ткани применялись метод FISH (fluorescence in situ hybridization), которой позволяет выделить ДНК отдельных хромосом и их фрагменты без разрушения клеток. В работе использовали наборы LSI 1p36/1q25 и 19q13/19p13 Dual-Color Probe kit фирмы «Abbott Molecular Inc., США» согласно методике, предложенной производителем.

Гистологические срезы толщиной 3-4 микрона готовили из препаратов, предварительно фиксированных в формалине и залитых в парафин. Перед проведением процедуры пробоподготовки и окрашивания стеклопрепараты выдерживали в термостате при температуре 56°C не менее одного часа. Затем проводили депарафинизацию в ксилоле и спирте, обработку растворами тиоцианата натрия и протеазы. Проведение гибридизации с флуоресцентными зондами осуществляли в программируемом термостате Thermobrite (Abbot Molecular Inc., США) при температурном режиме, рекомендуемом производителем. По завершению гибридизации проводили отмывку несвязанной ДНК-пробы и окрашивание стеклопрепаратов 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI), необходимое для визуализации ядер клеток. Анализ окрашенных препаратов и оценку результатов гибридизации проводили с использованием флуоресцентного микроскопа ECLIPSE 50i (Nikon, Япония). Изображения фотографировали при помощи системы ISIS

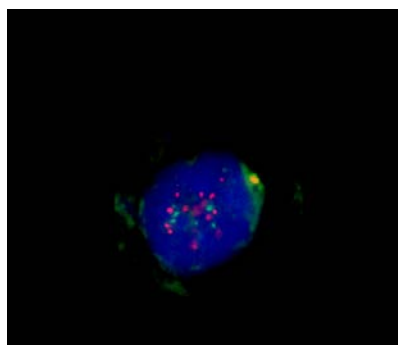
(Metasystems, Германия). Сигналы анализировали и считали в 100 дискретно расположенных ядрах опухолевых клеток в 4 зонах опухоли.

Для оценки результатов анализа применялись критерии, предложенные группой экспертов ISPO в 2001 г. [48], согласно которым все проанализированные образцы были включены в одну из следующих групп:

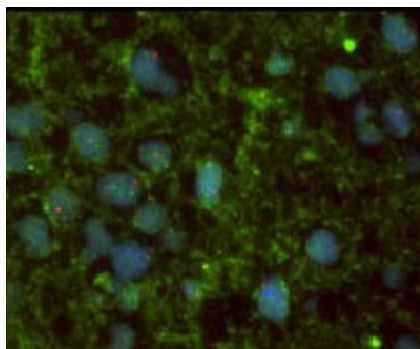
1. Нормальный хромосомный статус - отсутствие делеции 1p/19q. Увеличение x100. Флуорисцентный микроскоп Nikon Eclipse 50i (Рис.8)



3. Анеусомия 1p/19q – полисомия, моносомия, делеция 1p/19q на фоне полисомии (Рис.10)



2. Делеция 1p/19q (Рис.9)



2.4. Методы статистической обработки материала

Для анализа эффективности лечения нами использовался корреляционный анализ, расчеты общей и безрецидивной кумулятивной выживаемости методом Каплан-Майера с применением в анализе метода различных статистических критериев. Безрецидивную выживаемость определяли от даты начала лечения до даты прогрессирования. Общую

выживаемость рассчитывали от даты начала лечения до последнего наблюдения или летального исхода. Выбывшие из-под наблюдения пациенты были цензурированы. Для анализа отличий в показателях выживаемости использовался Log-Rank test, статистическая значимость определялась значением $p < 0,05$. Окончательная оценка непосредственных и отдаленных результатов проведенного лечения выполнялась с помощью специализированного профессионального статистического программного обеспечения StatSoft STATISTICA 8.0 и IBM SPSS Statistics 20.0.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ АНАПЛАСТИЧЕСКИМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ ОСНОВНЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (Результаты исследования)

На сегодняшний день результаты лечения пациентов с анапластическими глиомами (Grade III) остаются все еще неудовлетворительными, что заставляет исследователей разрабатывать новые современные подходы к специальному лечению этой категории онкологических больных, среди которых немаловажное значение приобретает и определение основных прогностических факторов. В нашей работе были проанализированы результаты лечения 133 пациентов с верифицированными первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от наличия у них различных прогностических факторов, влияющих на эффективность проводимого комбинированного или комплексного лечения. Также была проанализирована общая кумулятивная и безрецидивная выживаемость.

Как показано на рис. 11, время наблюдения общей выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга составило 11,7 лет, кумулятивная 2-х, 6-и и 12-и летняя выживаемость достигла 80%, 62% и 22% соответственно.

Также проведен анализ безрецидивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга после проведенного комплексного или комбинированного лечения (Рис. 12)

Время наблюдения безрецидивной выживаемости достигло 11,7 лет. 2-х, 6-и и 8-и летняя выживаемость без рецидива составила 70%, 50% и 30% соответственно.

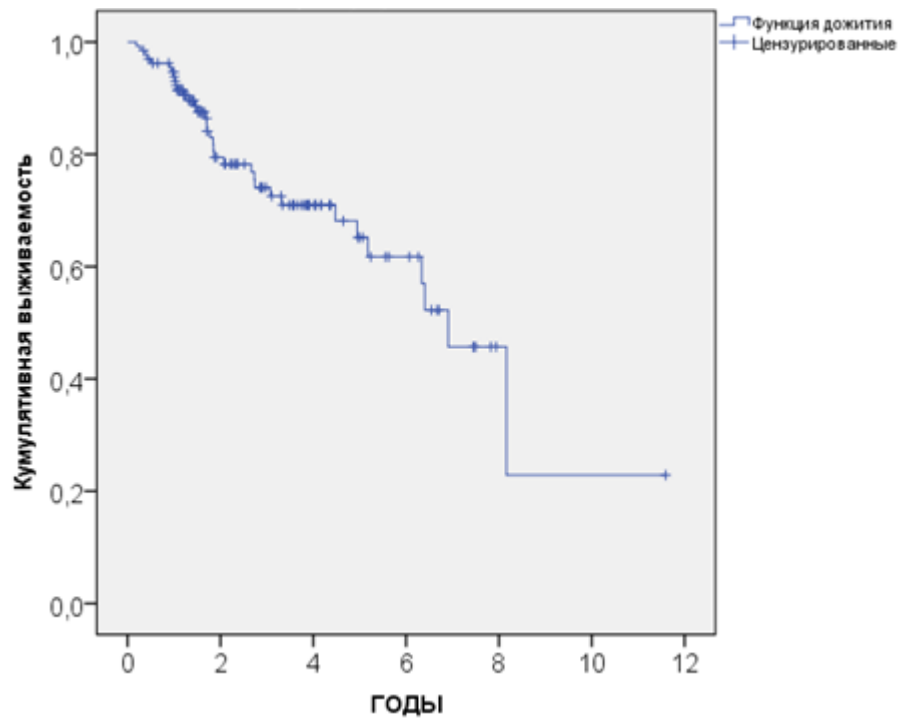


Рис. 11 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга

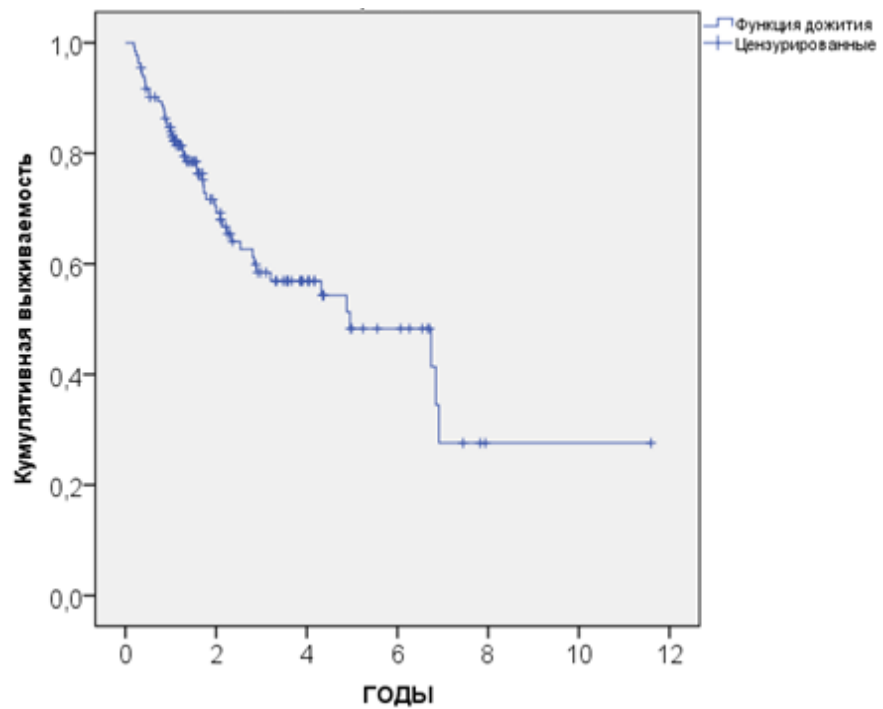


Рис. 12 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга

3.1. Лечение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от объема хирургического вмешательства.

На первом этапе комбинированного или комплексного лечения всем 133 больным с анапластической глиомой головного мозга (Grade III) были выполнены хирургические вмешательства причем 29 из них (21,8%) произведено тотальное удаление опухоли, 85 (63,9%) – субтотальная резекция и 19 пациентам (14,3%) – стереотаксическая биопсия. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с проведенной СТБ (n=19) составила- 37% (7 человек); в группе пациентов с выполненным субтотальным хирургическим лечением (n=85) - 70% (59 человек), а с тотальным удалением опухоли (n=29) - 64% (14 человек) (p=0,03). Таким образом, при анапластических глиомах ГМ наиболее высокие показатели выживаемости наблюдались при выполненном тотальном и субтотальном удалении опухоли (Рис.13)

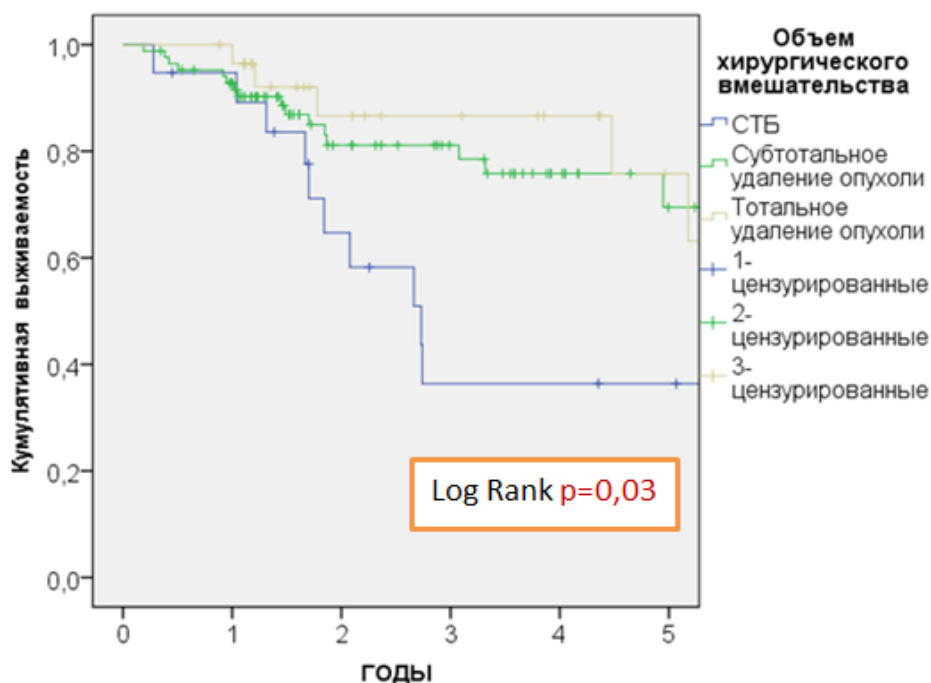


Рис. 13 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от объема хирургического вмешательства

Выживаемость больных с первичными анапластическими глиомами ГМ после выполненного послеоперационного лечения при тотальном удалении опухоли.

При анапластических глиомах головного мозга на втором этапе комбинированного или комплексного лечения после проведения тотального удаления опухоли 10 больным (34,5%) проводилось послеоперационное химиолучевое лечение, а 19 (65,5%) – послеоперационная радиотерапия. Общая трехлетняя выживаемость пациентов в подгруппе тотальное удаление опухоли + РТ составила 78%, а в подгруппе тотальное удаление опухоли + РТ+ХТ – 100%, общая 5-и летняя выживаемость - 78% и 68%, соответственно. Различия недостоверны ($p=0,243$), выявлена тенденция к увеличению показателя общей выживаемости в подгруппе с комплексным лечением (Рис. 14).

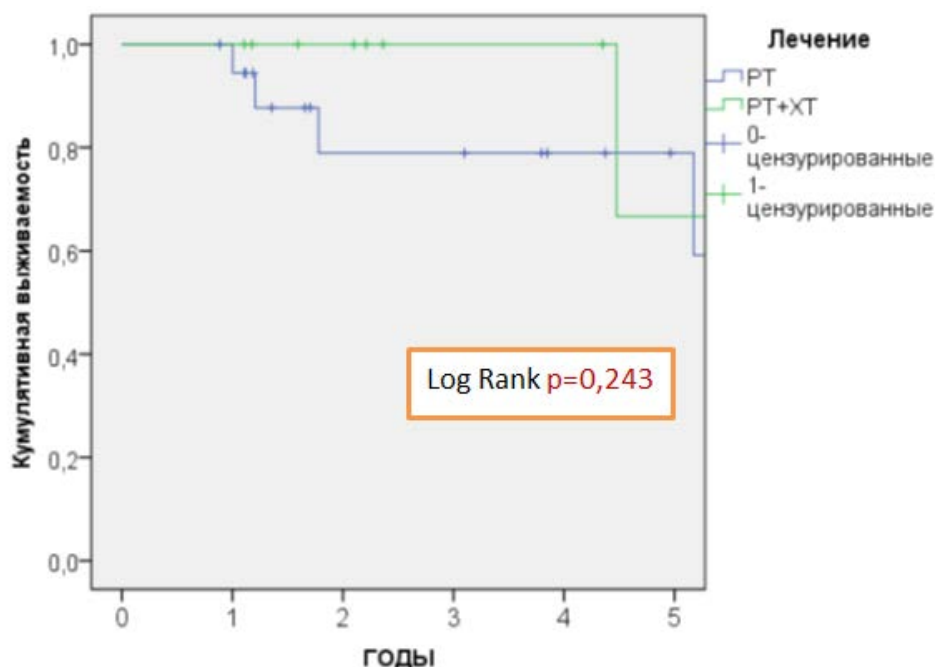


Рис. 14 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ после тотального удаления опухоли в зависимости от проведения, комбинированного или комплексного лечения

Выживаемость больных с первичными анапластическими глиомами ГМ после выполненного послеоперационного лечения при субтотально удаленной опухоли.

В клинике РНЦРР из 85 больных с первичными анапластическими глиомами после субтотального удаления опухоли 43 из них (50,6%) была проведена послеоперационная химиолучевая терапия и 42 (49,4%) - радиотерапия. По данным приведенным на рисунке 15, из 42 пациентов, получавших в послеоперационном периоде радиотерапию 5 лет, прожили 27 пациентов (65%), а из 43 пациентов с проведенным химиолучевым лечением- 34 (82%). Достоверных различий по показателю общей выживаемости групп больных), которым проводилась послеоперационная химиолучевая терапия и послеоперационная радиотерапия после выполнения субтотального удаления опухоли выявлено не было ($p=0,386$).

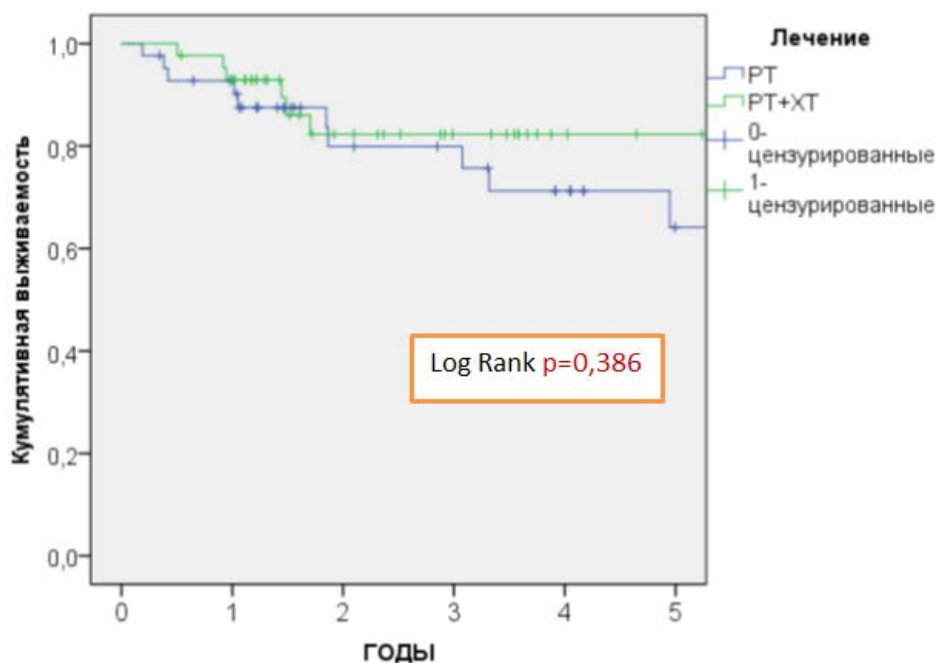


Рис. 15 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ после субтотального удаления опухоли в зависимости от проведения, комбинированного или комплексного лечения

Выживаемость больных с первичными анапластическими глиомами ГМ после выполненного послеоперационного лечения и стереотаксической биопсии опухоли.

По данным РНЦРР из 19 больных после стереотаксической биопсии опухоли 5 пациентам (26,3%) проводилась послеоперационная химиолучевая терапия, а 14 (73,7%) – послеоперационная радиотерапия. По данным приведенным на рисунке 16, из группы пациентов с выполненной СТБ опухоли (n=19) и после проведения химиолучевого лечения общая 5-и летняя выживаемость составила 38%, а после проведенной радиотерапии 36 %. Достоверных различий по показателю общей выживаемости в группах пациентов после СТБ с послеоперационным химиолучевым лечением и послеоперационной радиотерапией выявлено не было ($p=0,898$).

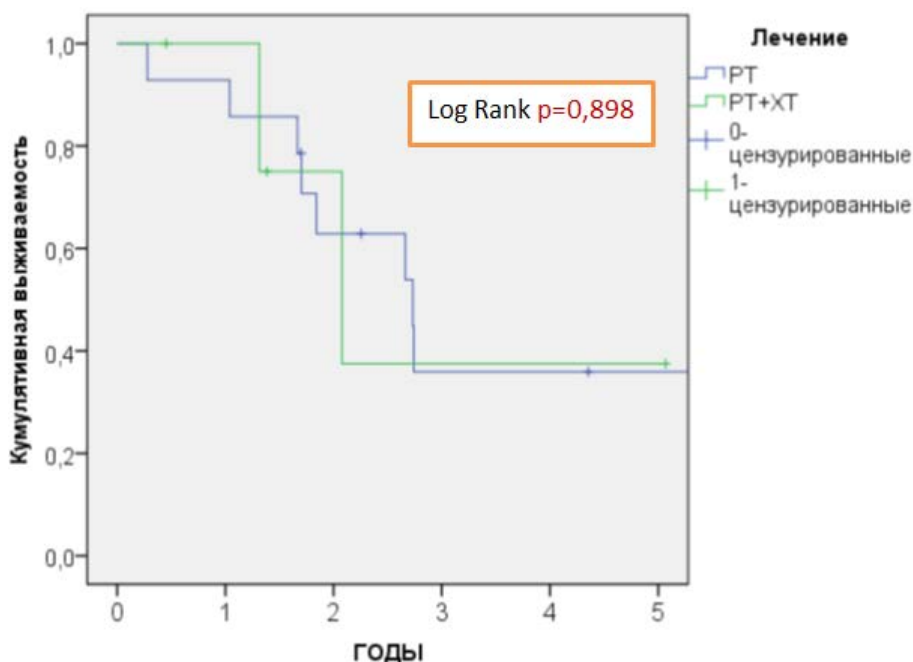


Рис. 16 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ после СТБ в зависимости от проведения, комбинированного или комплексного лечения.

3.2. Лечение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга после проведения послеоперационной радио- и химиолучевой терапии.

Из общей группы больных 58 пациентам лучевая терапия проводилась на гамма терапевтической установке «РОКУС-АМ» и 75 пациентам на радиотерапевтических ускорительных комплексах.

По данным приведенным на рисунке 17, из 58 пациентов с проведенной радиотерапией на гамма аппарате 5 лет прожило 38 пациентов (65%), при этом из 75 пациентов с выполненной радиотерапией на ускорителе- 5 лет прожили 42 пациента (71%). Общая кумулятивная выживаемость составила 60% (80 человек). Достоверных различий по показателю общей выживаемости групп больных, которым проводилась послеоперационная радиотерапия на гамма терапевтических аппаратах и на радиотерапевтических ускорительных комплексах выявлено не было ($p=0,681$).

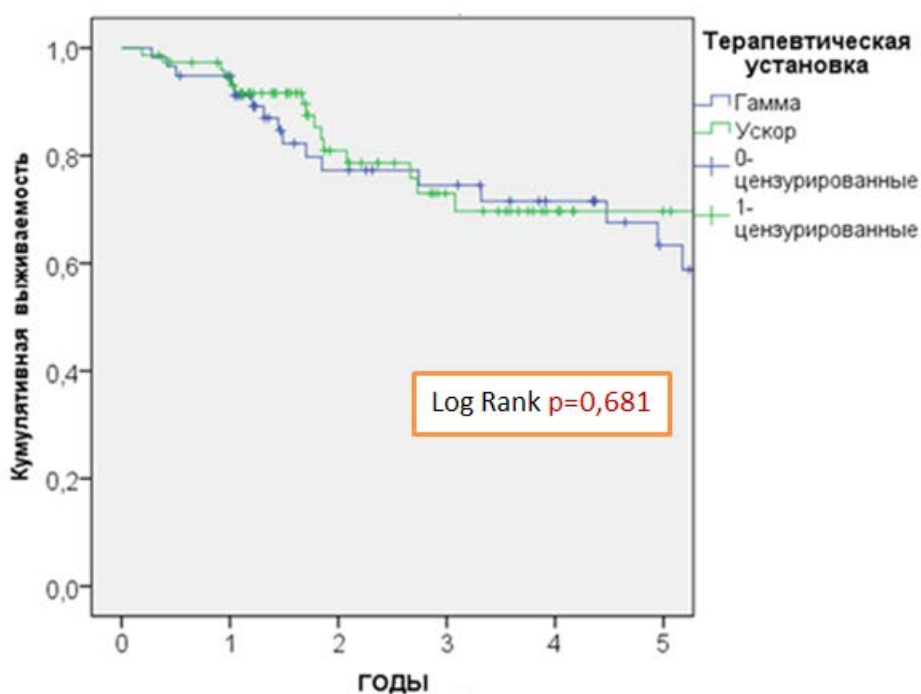


Рис. 17 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ после проведенной послеоперационной радиотерапии в зависимости от терапевтической установки

В нашей работе при проведении радиотерапии в послеоперационном периоде применялись различные режимы фракционирования. Так 43 пациентам лечение проводилось с РОД – 2 Гр, а 90 пациентам в режиме среднего фракционирования – РОД 3 Гр. Как видно на рисунке 18, из 43 пациентов, получавших курс послеоперационной радиотерапии в режиме фракционирования с РОД 2 Гр, - 5 лет прожило 16 человек (58%), а из 90 пациентов с РОД 3 Гр – 63 пациента (70,0%). У пациентов с анапластическими глиомами головного мозга, которым в послеоперационном периоде проведена радиотерапия с РОД 2 Гр, показатель общей выживаемости практически не отличался, по сравнению с больными, получавшими радиотерапевтическое лечение с РОД 3 Гр. Значимых различий в исследуемых группах выявлено не было ($p=0,388$).

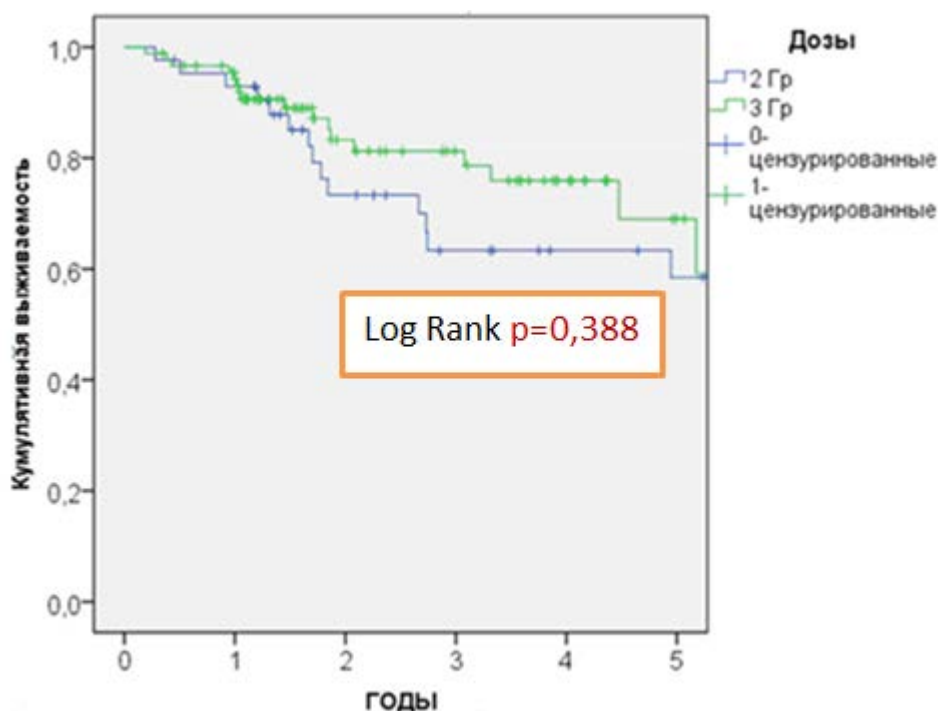


Рис. 18 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от РОД

По данным проведенного исследования всем 133 больным с анапластическими глиомами головного мозга после проведенного на первом этапе хирургического лечения в РНЦРР выполнялась радиотерапия или химиолучевое лечение. Из них 75-и пациентам (56,3%) была проведена только радиотерапия, а 58 (43,6%) выполнено химиолучевое лечение. По данным, приведенным на рисунке 19, в группе пациентов (n=75) с проведенной радиотерапией 5 лет прожило 30 пациентов (62%), при проведении химиолучевой терапии (n=58) - 40 пациентов (70%). Достоверных различий по показателю общей выживаемости групп больных, которым в послеоперационном периоде проводилась радиотерапия и химиолучевое лечение, выявлено не было ($p=0,160$).

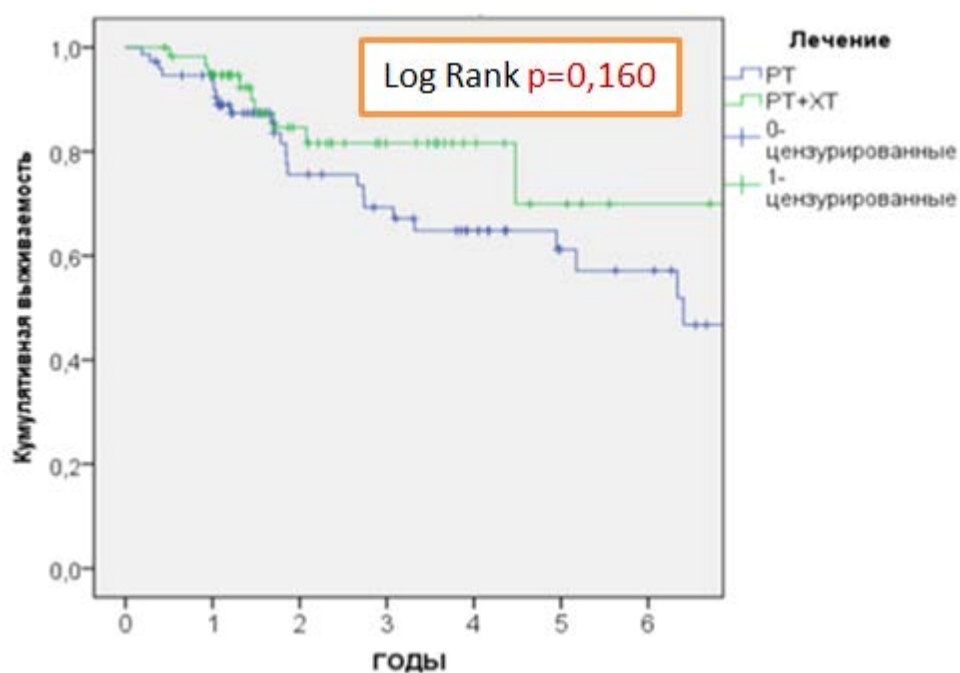


Рис. 19 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от проведенного комплексного и комбинированного лечения

3.3. Лечение больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга, в зависимости от основных клинических прогностических факторов.

Проведена оценка показателя общей кумулятивной выживаемости у пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга.

119 пациентов на момент проведения лечения находились в возрасте до 60 лет, 14 больных оказались в возрасте 60 лет и более. Как следует из рисунка 20, при первичных анапластических опухолях головного мозга, более высокие показатели выживаемости наблюдались у пациентов в возрасте менее 60 лет. В группе пациентов (n=119) моложе 60 лет общая 5-и летняя выживаемость составила 78% (93 человека), а в группе пациентов (n=14) с возрастом 60 лет и более 5 лет прожили 38% (5 человек), $p=0,004$.

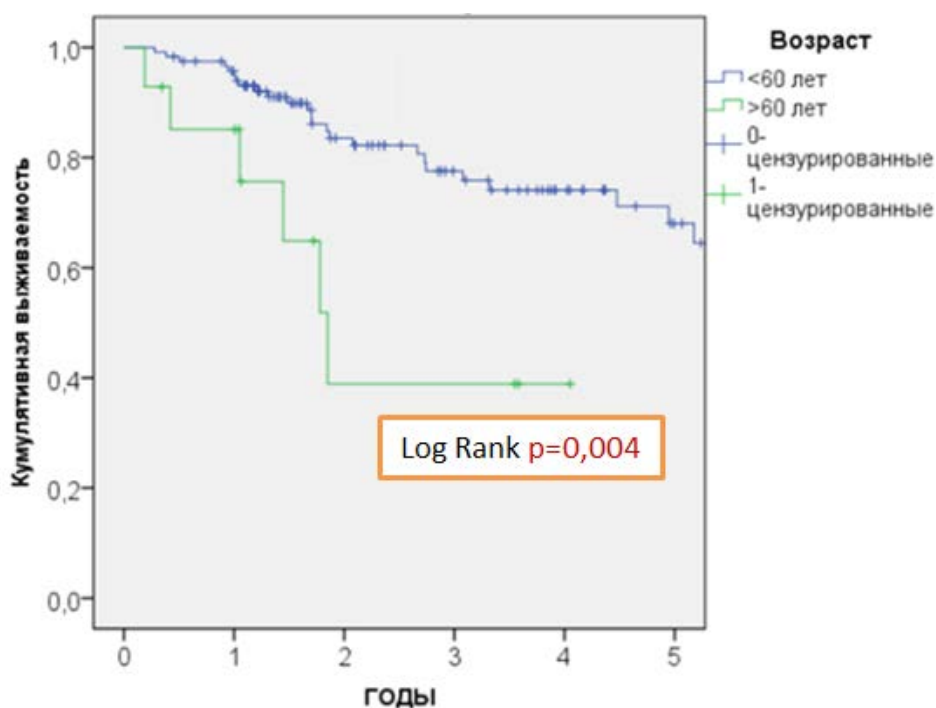


Рис. 20 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с анапластическими глиомами ГМ в зависимости от возраста (менее/более 60 лет)

Так же было проведено разделение пациентов на группы с возрастом менее и более 40 лет. Так, 63 пациента с верифицированным диагнозом анапластическая глиома головного мозга на момент проведения лечения находились в возрасте менее 40 лет, 70 больных в возрасте 40 лет и более (рис.21).

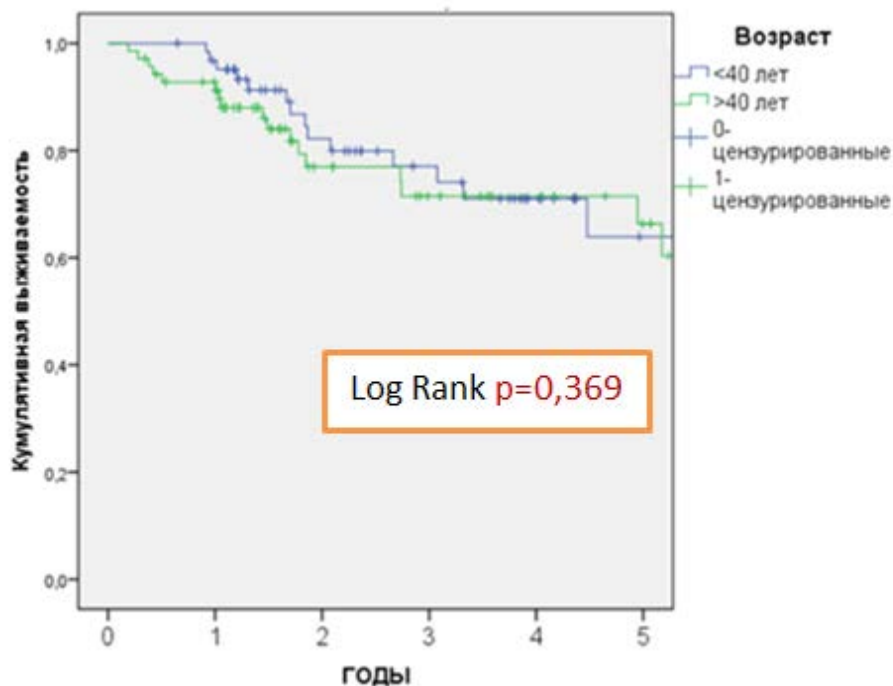


Рис. 21 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от возраста пациента (менее/более 40 лет)

Как видно на рисунке 21, у группы пациентов с возрастом менее 40 лет (n=63) общая 5-и летняя выживаемость составила 65% и у группы пациентов с возрастом 40 лет и более- 60% (p=0,369). При первичных анапластических опухолях головного мозга достоверных различий по показателю общей выживаемости пациентов с возрастом менее 40 лет и более 40 лет не выявлено.

Нами проведен анализ общей выживаемости пациентов в зависимости от размера опухолевого образования. Все пациенты были разделены на группы с первичным злокачественным внутримозговым образованием головного мозга менее 6 см в диаметре (67 пациентов) и более 6 см в диаметре (66 пациентов).

Анализ общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от размера опухолевого образования (менее/более 6 см в диаметре) представлен на

Рис. 22

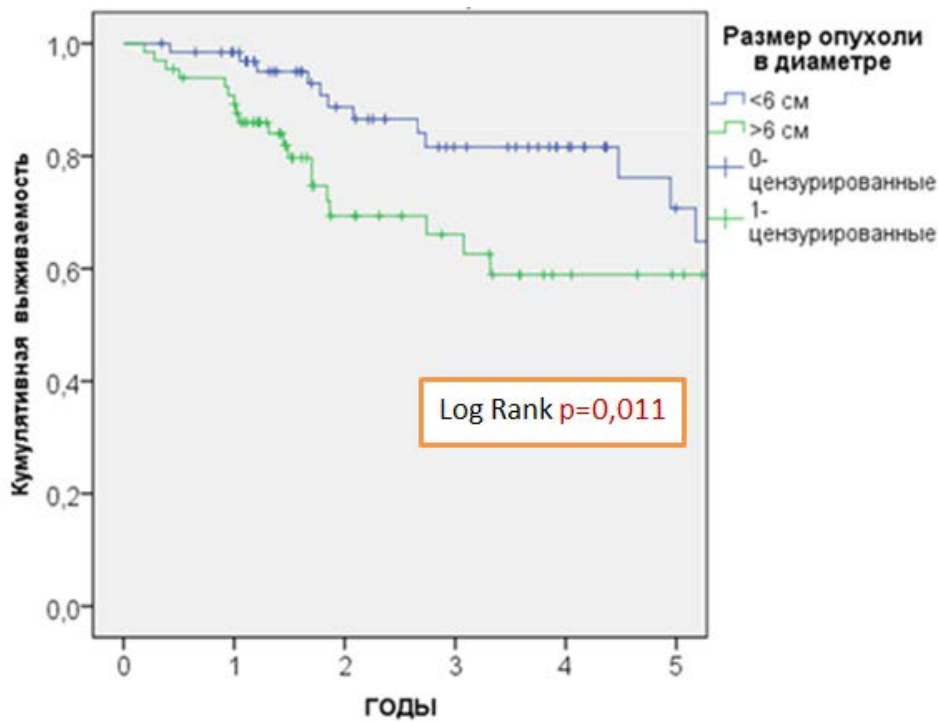


Рис. 22 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от размера опухолевого образования (менее/более 6 см)

Как видно из рис. 22, при первичных анапластических глиомах головного мозга в группе пациентов с размером опухоли менее 6 см в диаметре показатель общей 5-и летней выживаемости составил 72%, а в группе больных с размером опухоли более 6 см в диаметре - 59%. При этом данные по показателю общей выживаемости пациентов с опухолью менее и более 6 см в диаметре оказались статистически значимыми ($p=0,011$).

При анализе общей кумулятивной выживаемости в зависимости от общего состояния пациентов оценивалось функциональное состояние по Индексу Карновского (ИК). У 65 % ($n=85$) пациентов ИК соответствовал 80-100%, пациентов с ИК 60-70% оказалось в два раза меньше - около 30% ($n=43$) и с уровнем ИК 30-50% пациентов менее всего- 5 % ($n=5$). Анализ

общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от уровня индекса Карновского представлен на Рис. 23

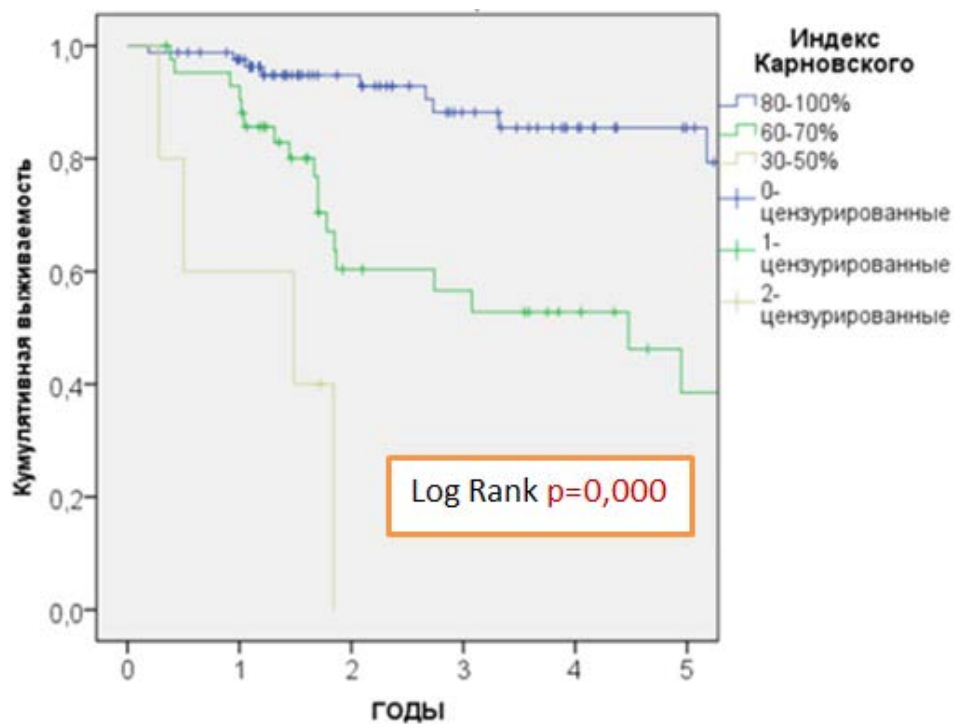


Рис. 23 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от уровня индекса Карновского

Как следует из рисунка 23, в группе пациентов с уровнем ИК 80-100% (n=85) – общая 5-и летняя выживаемость составила 85% (72 человека), в группе с уровнем ИК 60-70% (n=45) – 38% (17 человек), и в группе с уровнем ИК 30-50% (n=5) 5-и летняя выживаемость составила 0%. Таким образом, при первичных анапластических глиомах головного мозга наиболее высокие показатели общей кумулятивной выживаемости наблюдались в группе больных с уровнем ИК 80-100%. Полученные данные оказались статистически значимыми (p=0,000).

3.4 Лечение больных анапластическими глиомами головного мозга, в зависимости от основных молекулярно-генетических факторов.

В нашей работе было проведено молекулярно-генетическое исследование 44 пациентам (20 женщин и 24 мужчин). Проведен анализ мутаций в генах IDH1 (экзон 4), p53 (экзон 5, 6, 7, 8), ATRX (экзон 9, 14, 29), выявление ко-делеции 1p19q, определение статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT (Табл. 5).

Таблица 5. Частота выявления молекулярно-генетических мутаций у пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга

Ген	Исследуемый участок/ параметр	Количество выявленных случаев	Всего пациентов (n=44)
<i>p53</i>	Экзон 5	3 (6, 8%)	16 (36%)
	Экзон 6	3 (6, 8%)	
	Экзон 7	2 (15, 9%)	
	Экзон 8	8 (18, 18%)	
<i>IDH1</i>	Экзон 4	25 (56, 8%)	25 (56, 8%)
<i>ATRX</i>	Экзон 9	2 (4, 5%)	10 (22,7%)
	Экзон 14	2 (4, 5%)	
	Экзон 29	6 (13, 6%)	
<i>MGMT</i>	Метилирование	20 (45, 4%)	20 (45,4%)
<i>1p19q</i>	Коделеция	8 (18, 18%)	8 (18,18%)
	Анеусомия	18 (40,9%)	18 (40,9%)

Нами были исследованы экзоны, в которых по литературным данным при анапластических глиомах чаще всего выявляются генетические мутации. В таблице 6 показано, что в гене p53 были исследованы экзоны 5,6,7 и 8, мутация выявлена у 16 пациентов (36%). В гене IDH1 исследовался 4 экзон, выявлено 25 случаев мутации этого гена (56,8%). В гене ATRX

проанализирован 9,14,29 экзон, выявлено 10 случаев мутации (22,7%). При определении статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT, метилирование MGMT выявлено у 20 пациентов (45,4%). Коделеция 1p19q выявлена в 18% случаев (8 пациентов), анеусомия 1p19q - у 18 пациентов (40,9%)

Время наблюдения общей выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга, при наличии генетических мутаций, составило 8 лет. Общая 2 и 6-и летняя выживаемость составила 85% и 70%, соответственно (Рис.24).

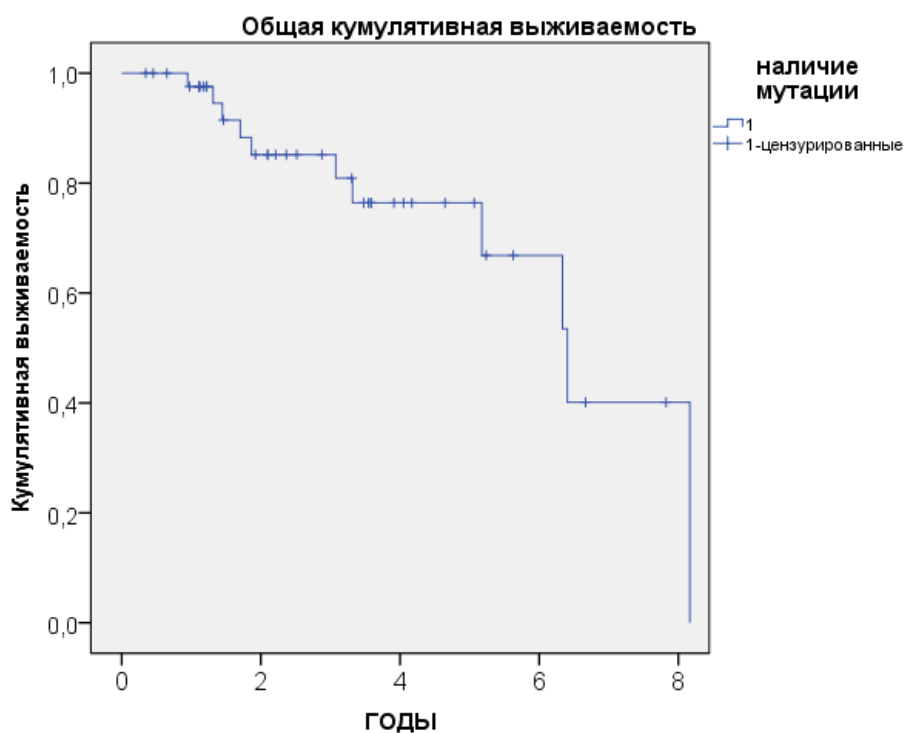


Рисунок 24. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ при наличии генетических мутаций

Так же в данной работе нами был проведен анализ значения выявленных молекулярно-генетических мутация у пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга и их влияние на показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Ген человека p53 состоит из 11 экзонов. В нашей работе были проанализированы экзоны 5,6,7,8. Из 44 пациентов, входивших в группу исследования, мутация обнаружена у 16 пациентов. Как показано на рис. 25, общая 5-и летняя выживаемость пациентов без мутации в гене p53 составила 77%, а с наличием мутации - 79%. Достоверных различий по показателю общей выживаемости групп больных с выявленной мутацией гена p53 и без мутации выявлено не было ($p=0,537$).

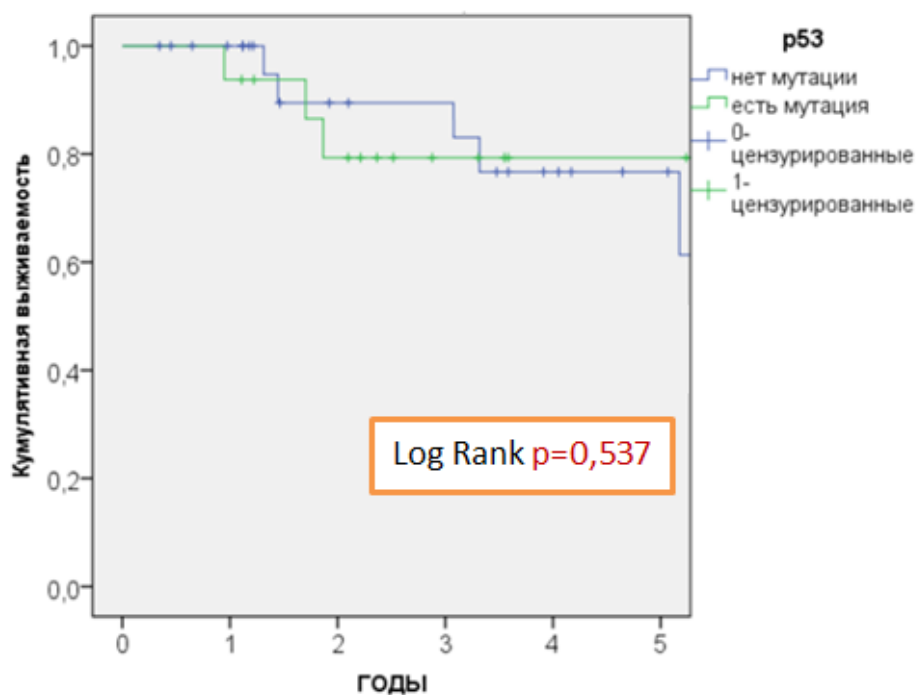


Рисунок 25. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации p53

Также нами были проанализировано наличие или отсутствие мутации в каждом экзоне по-отдельности. Как показано на рис. 26, в результате исследования, было установлено, что выявление мутации гена p53 в 5 экзоне не оказывает влияние на общую выживаемость пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга ($p=0,378$). Такая же тенденция отмечается при анализе общей кумулятивной выживаемости в зависимости от наличия мутации в 6,7 и 8 экзонах. Также в нашем исследовании мы проводили молекулярно-генетическое исследование и анализ мутаций в гене

ATRX, прицельно были изучены 9,14 и 29 экзоны. Как представлено на рис. 27, показатель общей 5-и летней выживаемости пациентов без мутации в гене ATRX, составил 77%, а с наличием мутации 83%. Таким образом общая 5-и летняя выживаемость пациентов с наличием мутации в гене ATRX незначительно выше по сравнению с группой пациентов без выявленной мутации. Достоверных различий не выявлено ($p=0,796$).

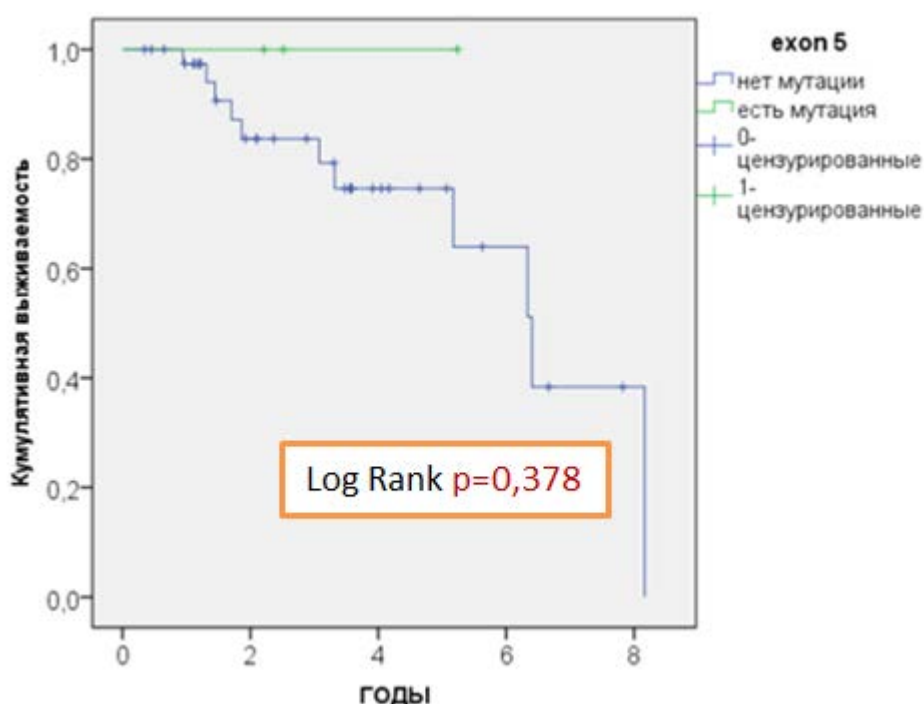


Рис. 26 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от мутации гена p53 в 5 экзоне

Также нами было проанализировано наличие или отсутствие мутации в экзоне 9,14,29 гена ATRX. Как показано на рис. 28, наличие мутации гена ATRX в 9 экзоне оказало влияние на общую кумулятивную выживаемость пациентов в исследуемой группе. Так, общая 5-и летняя выживаемость пациентов без мутации ATRX в 9 экзоне составила 83%, а с наличием мутации 0%. Полученные данные оказались статистически значимыми ($p=0,022$).

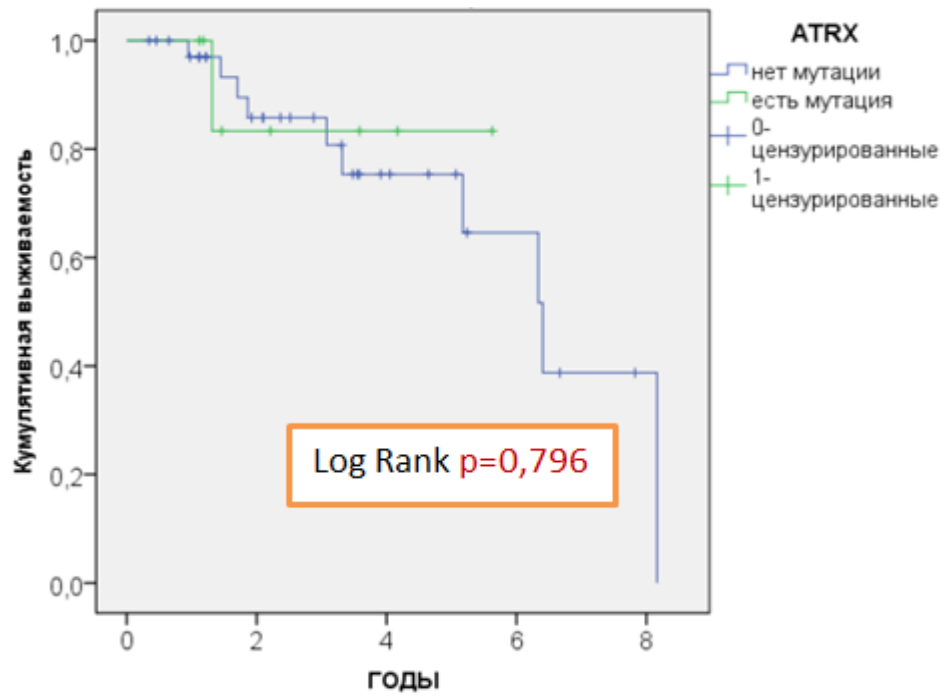


Рис.27 Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации гена ATRX

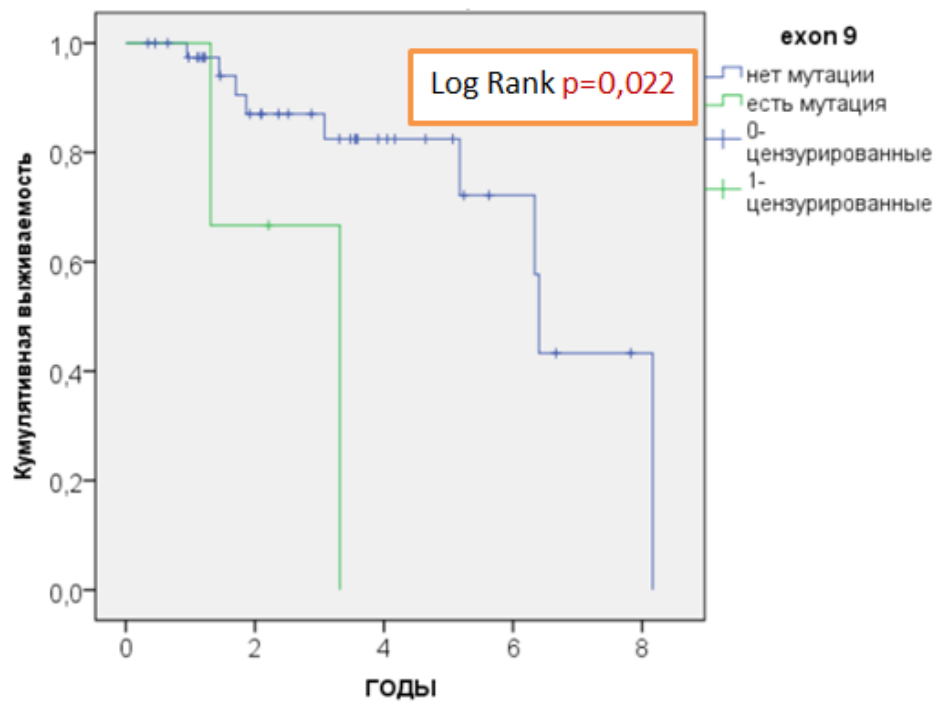


Рис. 28 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации гена ATRX в 9 экзоне

Однако на безрецидивную выживаемость отсутствие или мутация гена ATRX статистически значимого влияния не оказало (Рис.29), общая 5-и летняя выживаемость составила 33% и 0%, соответственно ($p=0,146$).

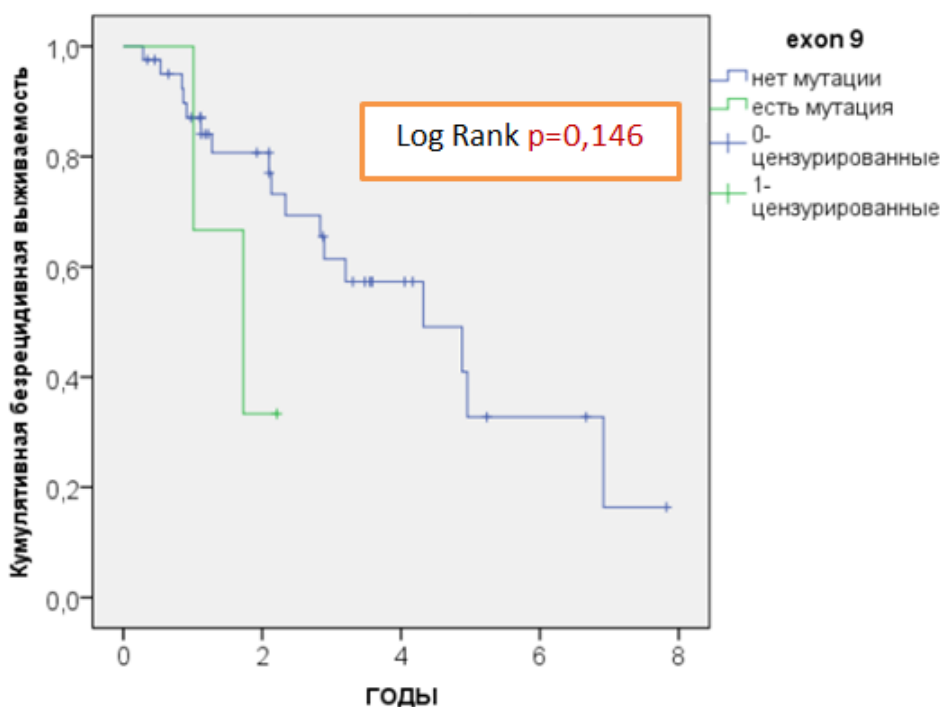


Рис. 29 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации гена ATRX в 9 экзоне

При первичных анапластических глиомах головного мозга наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости наблюдаются при отсутствии мутации ATRX в 14 экзоне (Рис.30). Так, 5-и летняя безрецидивная выживаемость пациентов без мутации составила 33%, при мутации ATRX в 14 экзоне - 0%. Полученные результаты в этих группах больных оказались статистически значимыми ($p=0,000$). Анализ общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от мутации в гене ATRX в 29 экзоне представлен на Рис. 31 Достоверных различий при анализе общей кумулятивной выживаемости пациентов с или без мутации ATRX в 29 экзоне выявлено не было ($p=0,270$). Общая 5-и летняя выживаемость пациентов с отсутствием мутации ATRX в 29 экзоне составила 76%, а у пациентов с мутацией 100%.

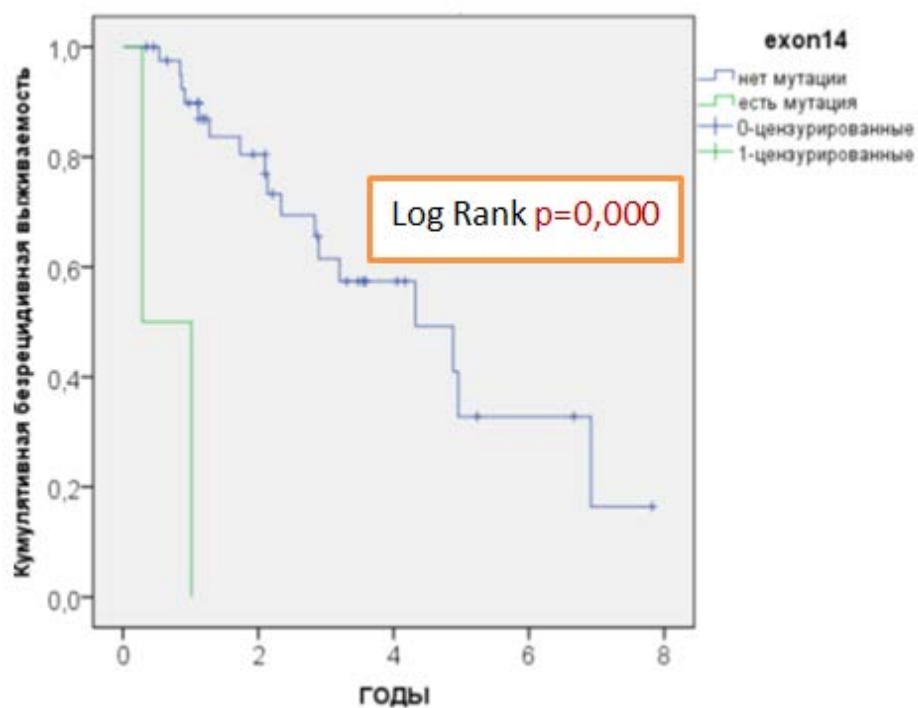


Рис. 30 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации гена ATRX в 14 экзоне

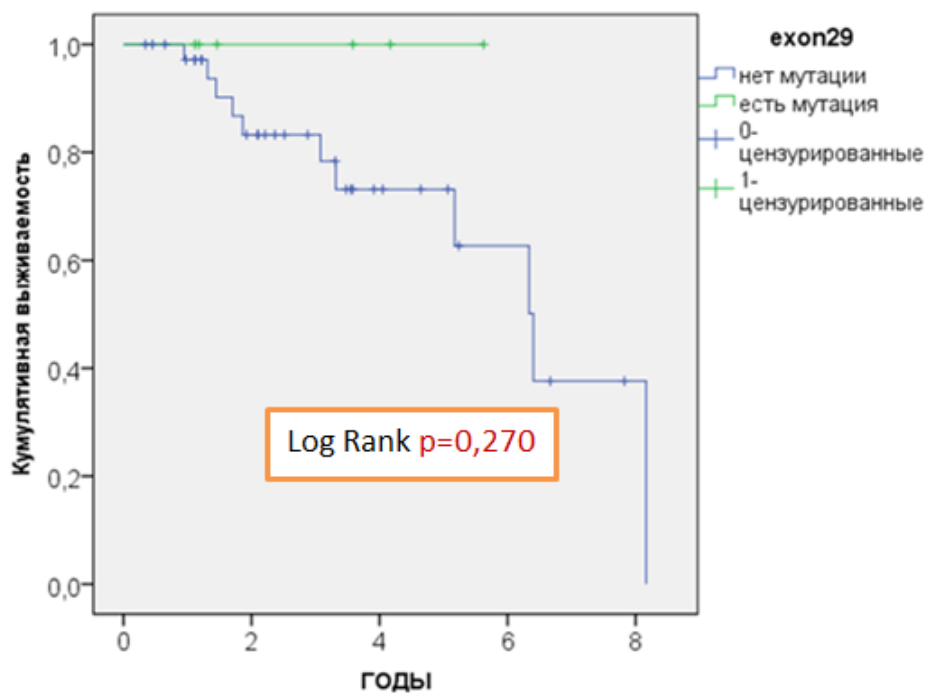


Рис. 31 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации гена ATRX в 29 экзоне

В нашем исследовании 44 пациентам проведено определение статуса метилирования регуляторного участка гена MGMT. Как показано на рис. 32, общая 5-и летняя выживаемость у пациентов без метилирования MGMT составила 60%, с наличием метилирования 90%. При оценке результатов общей кумулятивной выживаемости у пациентов с метилированием MGMT и группы пациентов без метилирования, статистически значимых различий не выявлено ($p=0,082$).

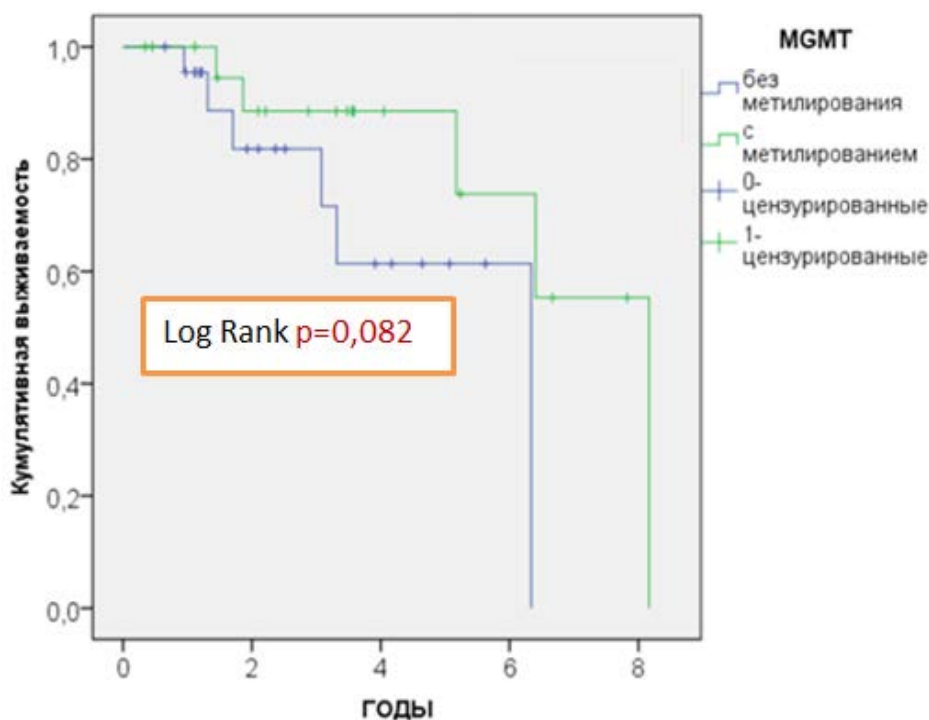


Рис. 32 Показатель общей кумулятивной выживаемости после проведенной химиотерапии больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от метилирования MGMT

Анализ безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от метилирования MGMT, представлен на Рис. 33 Показатель безрецидивной 5-и летней выживаемости пациентов с отсутствием метилирования и с метилированием MGMT составил 0% и 57%, соответственно. Таким образом, метилирование MGMT оказало значительное влияние на показатель безрецидивной выживаемости пациентов ($p=0,014$).

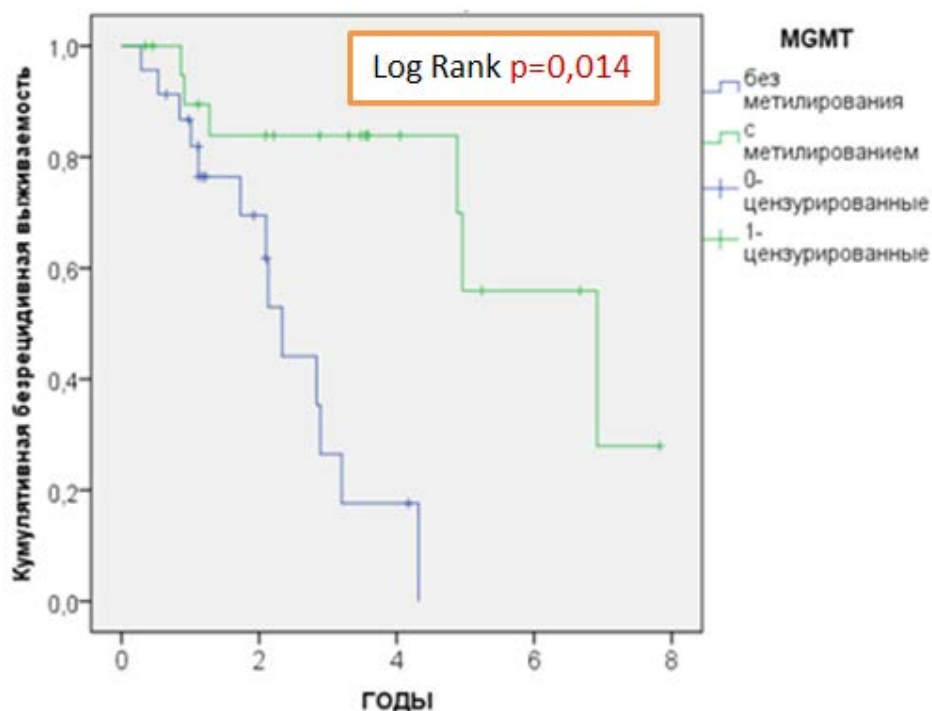


Рис. 33 Показатель безрецидивной выживаемости после проведенной химиотерапии больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от метилирования MGMT

В данной работе мы проанализировали зависимость общей выживаемости от наличия метилирования MGMT и РОД. Как показано на рис. 34, безрецидивная 5-и летняя выживаемость пациентов с наличием метилирования MGMT и проведенной радиотерапией с РОД 2 Гр оказалась 100%, с РОД 3 Гр- 83%. Полученные данные оказались статистически значимыми ($p=0,040$).

Также, мы проанализировали результаты лечения пациентов в зависимости от наличия метилирования MGMT, его отсутствия и проведения химиотерапии. Как показано на рис. 35, безрецидивная 5-и летняя выживаемость пациентов с метилированием MGMT и проведенной химиотерапией составила 90%, в то время как 5-и летняя безрецидивная выживаемость пациентов без метилирования MGMT и проведенной

химиотерапией оказалась 0%. Полученные данные оказались статистически значимыми для безрецидивной выживаемости ($p=0,000$).

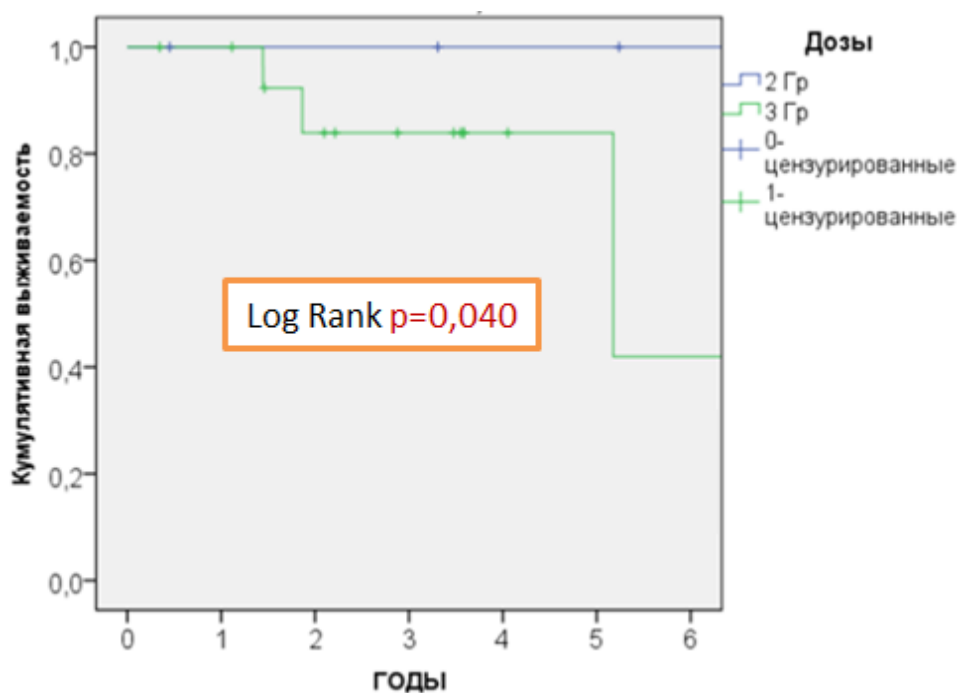


Рис. 34 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от метилирования MGMT и РОД

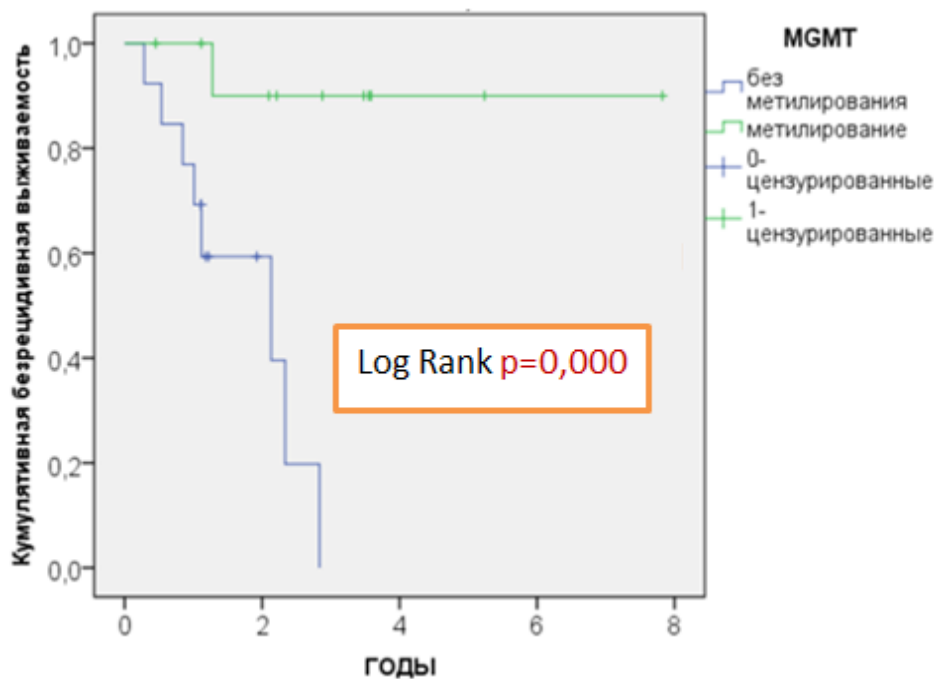


Рис. 35 Показатель безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от метилирования MGMT и проведенной химиотерапии

Так же нами было проведено молекулярно-генетическое исследование пациентов на наличие у них мутаций в генах IDH1 (экзон 4). Анализ общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от мутации в гене IDH1 представлен на Рис. 36. Общая 5-и летняя выживаемость пациентов без выявленной мутации IDH1 составила 78%, а с наличием мутации – 77%. У больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга наличие или отсутствие мутации в гене IDH1 для общей кумулятивной выживаемости не значимо ($p=0,284$).

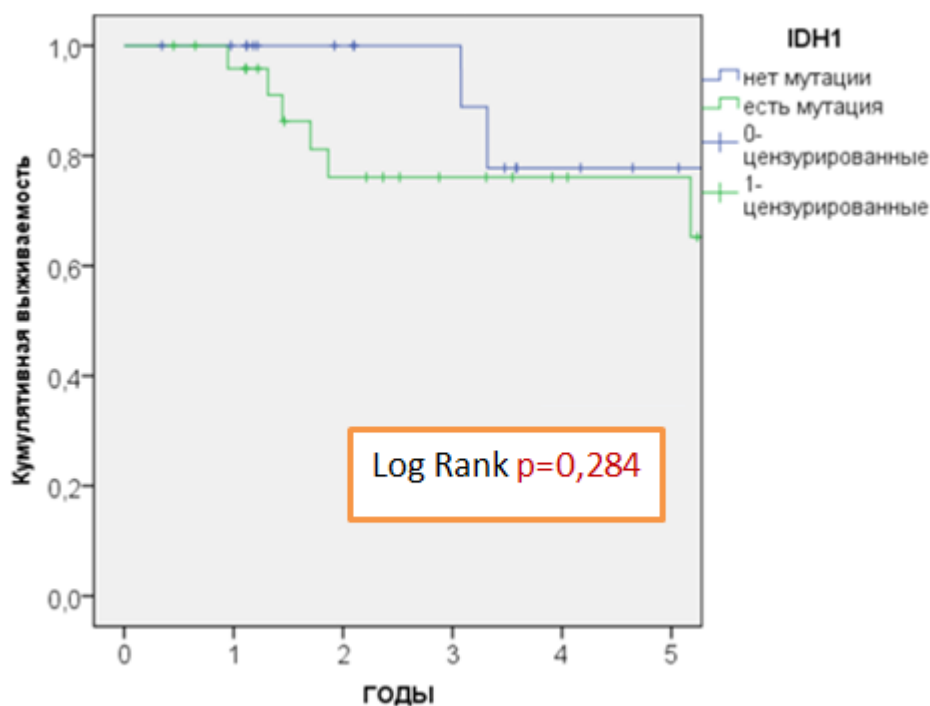


Рис. 36 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от мутации в гене IDH1

В нашей работе мы проводили молекулярно-генетическое исследование на выявление ко-делеции 1p19q. Анализ общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга в зависимости от ко-делеции 1p19q, представлен на Рис. 37. Общая кумулятивная 5-и летняя выживаемость у пациентов с наличием ко-делеции

составила 50%, при норме 5-и летняя выживаемость составила 100%. При этом достоверных различий между показателями общей кумулятивной выживаемостью пациентов с ко-делецией 1p19q и вариантом нормы, не выявлено ($p=0,238$).

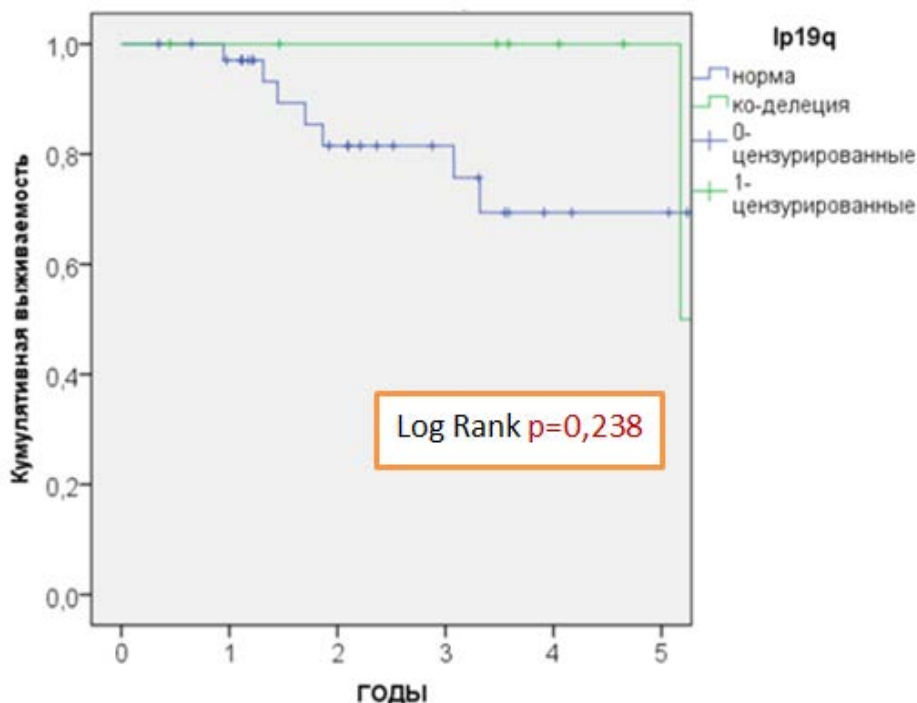


Рис. 37 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от ко-делеции 1p19q.

В нашей работе мы проводили молекулярно-генетическое исследование на выявление анеусомии 1p19q (Рис. 38). Пациенты с выявленной анеусомией 1p19q прожили дольше по сравнению с пациентами без анеусомии. Полученные результаты оказались достоверно значимыми ($p=0,042$). Так же в исследовании мы провели статистический анализ общей выживаемости пациентов с различными гистологическими типами анапластических глиом в зависимости от наличия анеусомии 1p19q (Рис.39) Пациенты с верифицированным гистологическим диагнозом анапластическая астроцитомы и наличием анеусомии 1p19q прожили меньше по сравнению с пациентами с анапластической олигодендроглиомой и анапластической олигоастроцитомой- общая 5-и летняя выживаемость составила 0% и 75%, соответственно ($p=0,008$).

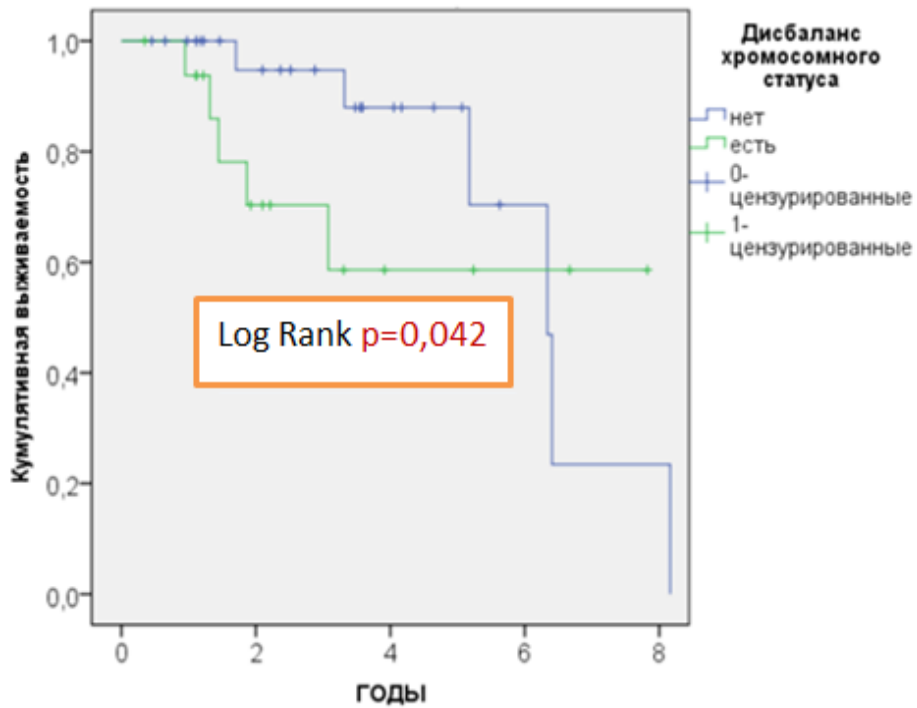


Рис. 38 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами ГМ в зависимости от анеусомии 1p19q.

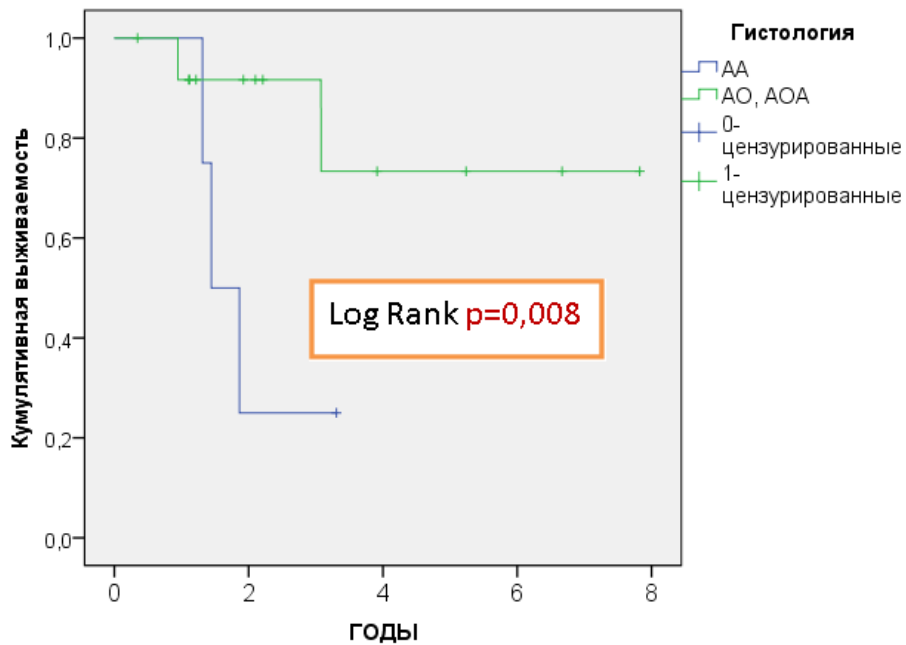


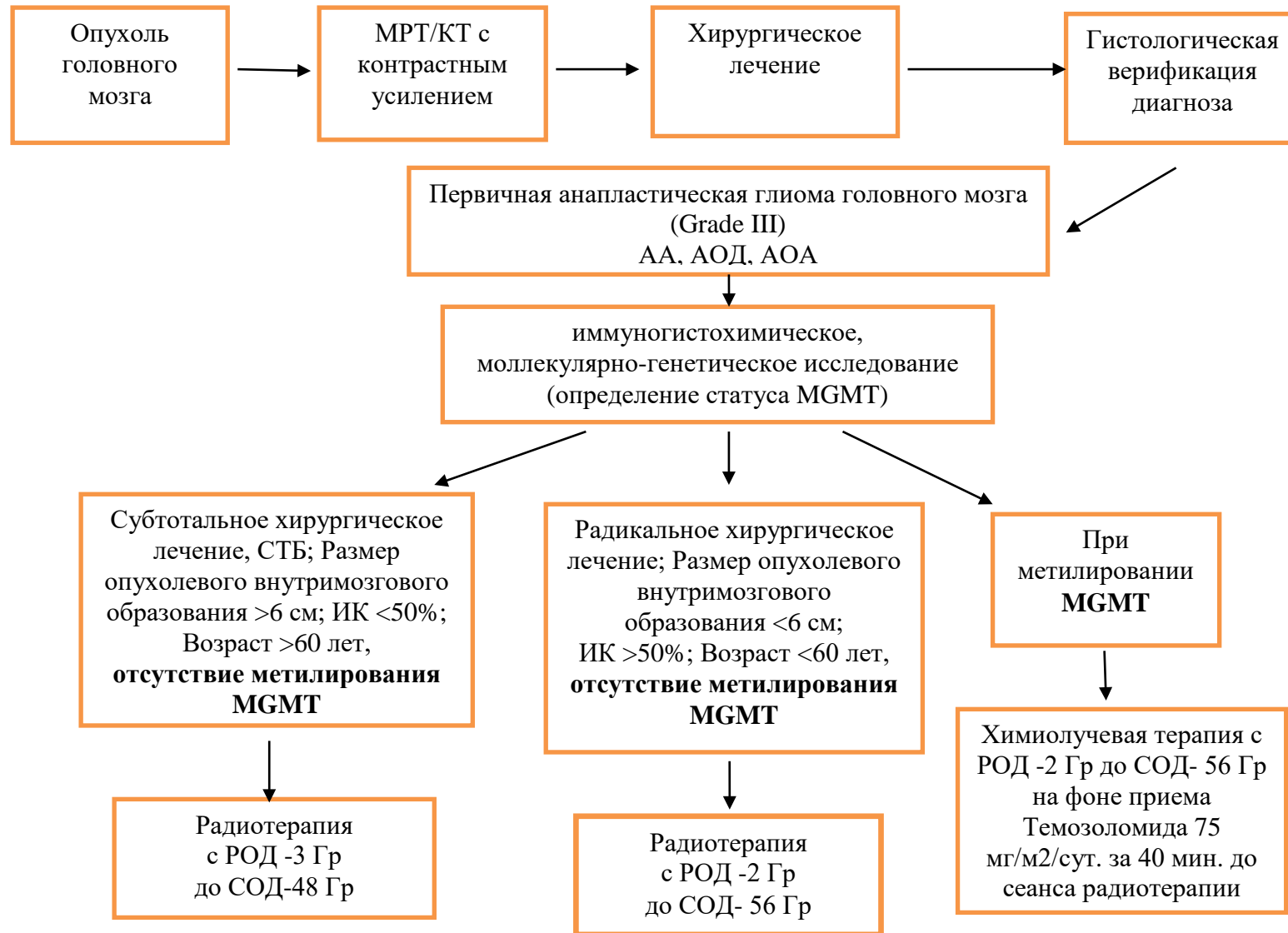
Рис. 39 Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с различными гистологическими типами анапластических глиом ГМ в зависимости от наличия анеусомии 1p19q

3.5 Разработка алгоритма послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов.

На основе анализа общей и безрецидивной выживаемости больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга, с учетом наиболее значимых прогностических факторов для оптимизации тактики ведения больных, нами разработан алгоритм послеоперационного лечения пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга. При этом, при наличии характерных жалоб пациента (головная боль, судорожные припадки, выпадение полей зрения) на этапе поликлинического осмотра и подозрении на опухоль головного мозга, предварительный диагноз ставится только на основании данных выполненной МРТ/КТ головного мозга с/без контрастного усиления. Заключительный диагноз первичной анапластической глиомы головного мозга ставится только после гистологического и иммуногистохимического исследования послеоперационного материала. Диагноз первичной анапластической глиомы ГМ устанавливается согласно гистологической классификации, на основании гистологических характеристик, определенных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоастроцитома. На этапе выбора тактики послеоперационного лечения пациента врач должен оценивать наличие у пациента такие основные прогностические факторы, как: радикальность выполненной операции, размер опухолевого образования в максимальном измерении, возраст, общее состояние пациента (Индекс Карновского). У пациентов с наличием благоприятных факторов прогноза и без метилирования MGMT проводится послеоперационная радиотерапия с РОД -2 Гр до СОД- 56 Гр. При наличии у пациентов неблагоприятных прогностических факторов и без метилирования MGMT пациенту возможно проведение радиотерапии с РОД 2-3 Гр до СОД-56 изо Гр. При определенной

возможности в клинике должен проводиться молекулярно - генетический анализ опухоли на выявление метилирования гена MGMT, при определении которого на этапе послеоперационного лечения при наличии любых прогностических факторов пациенту должна проводиться химиолучевая терапия с РОД 2 Гр до СОД 56Гр на фоне приема Темозоломида (75 мг/м²/сут. за 40 мин до сеанса в течение всего курса радиотерапии). У больных без выявленного метилирования MGMT целесообразно проведение радиотерапии с РОД 2-3 Гр до СОД 56- 60 изо Гр. (Блок-схема 1.)

Блок-схема 1. Алгоритм лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга.



Разработанный алгоритм для выбора тактики послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов предназначен для внедрения в специализированные онкологические учреждения, занимающиеся проблемой нейроонкологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные опухоли головного мозга Grade III являются одной из самых тяжелых онкологических патологий среди всех злокачественных новообразований в плане получения адекватных результатов специального лечения. Сложность в лечении анапластических глиом головного мозга определяется их способностью к диффузному инфильтративному росту, отсутствием четких границ распространения опухоли и способностью к продолженному росту после хирургической резекции. Необходимо отметить и тот факт, что низкая общая выживаемость и высокая частота рецидивов у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга (Grade III) являются одной из самых сложных проблем. На сегодняшний день в лечении первичных анапластических глиом головного мозга применяется хирургическое лечение, радиотерапия и химиотерапия. В настоящее время ведется большое количество работ по изучению эффективности послеоперационной химиотерапии и радиотерапии, учитывая их совместное или последовательное применение. В последнее время накоплено множество доказательств ведущей роли генетических повреждений в инициации и прогрессировании злокачественных опухолей головного мозга. Так, молекулярные исследования выявили ряд генетических и эпигенетических маркеров, которые могли бы способствовать более точному прогнозированию клинического течения и ответа на специальную терапию у больных с первичной анапластической глиомой головного мозга. При этом существенно важным в практическом плане является возможность определения специфической чувствительности астроцитарных глиом к воздействию того или иного терапевтического фактора, позволяющего до начала специального лечения конкретного больного предусмотреть эффективность его применения. Целью нашего исследования явилось повышение эффективности лечения первичных анапластических глиом головного мозга на основе разработки оптимального алгоритма послеоперационного противоопухолевого лечения, учитывающего наиболее

значимые прогностические факторы. При проведении исследования перед нами стояла задача изучить наличие основных клинических и молекулярно-генетических прогностических признаков, оценить их влияние на эффективность лечения, разработать алгоритм послеоперационного лечения больных первичными злокачественными глиомами головного мозга Grade III с учетом наиболее значимых факторов прогноза.

Исследование проведено в клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ на основе изучения клинического материала, накопленного с 2005 по 2013 годы. Всего в исследование было включено 133 пациента. Средний возраст исследуемой группы больных, среди которых было 62 мужчины (47%) и 71 женщина (53%), составил 41 год (от 18 до 75 лет). Из гистологических вариантов чаще всего встречалась анапластическая астроцитома - 87 пациентов (65,4%), затем анапластическая олигоастроцитома - 27 пациентов (20,3%) и олигодендроглиома - 19 пациентов (14,2%). Всем больным до проведения послеоперационной терапии оценивалось их функциональное состояние по индексу Карновского. При этом ИК 80-100%, при котором большинство больных могли самостоятельно себя обслуживать, определен у 85 пациентов, больных, нуждающихся в периодической медицинской помощи, оказалось 43 человека (ИК 60-70%) и 5 пациентов относились к категории нуждающихся в постоянной медицинской помощи (ИК 30-50%).

У каждого больного в рамках исследования прогностических факторов по снимкам МРТ с контрастированием до начала специального лечения был измерен размер внутримозговой опухоли. При этом у 67 больных (50,4%) злокачественные внутримозговые образования оказались менее 6 см в диаметре, а у 66 (49,6%), соответственно, 6 см и более. Так же оценивалась неврологическая симптоматика. Большинство больных (124) были с проявлениями неврологического дефицита (93,2%), в то время как без него было всего лишь у 9 пациентов (6,8%). При лечении первичных анапластических глиом применялось хирургическое лечение, радиотерапия и химиотерапия. Всем пациентам на первом этапе лечения в

специализированных профильных хирургических стационарах проводился хирургический этап. При этом преимущественно было выполнено субтотальное хирургическое лечение – 85 (63,9%), тотальное – 29 пациентам (21,8%), стереотаксическая биопсия проведена 19 больным (14,3%). На втором этапе специального лечения 75 (56,39%) пациентам (35 мужчин и 40 женщин) проводилась послеоперационная радиотерапия в монорежиме, а 58 (43,61%) пациентам (28 мужчин и 30 женщины) – проводилась послеоперационная радиотерапия на фоне приема препарата Темозоломид в дозе 75 мг/м²/сут. в течение всего курса радиотерапевтического лечения. 58 пациентам радиотерапия проводилась на гамма терапевтической установке Рокус-АМ и 75 больным на линейном ускорителе Clinac 2100D. Послеоперационный курс конформной дистанционной радиотерапии проводился на ложе, удаленной или остаточной опухоли и зону ее субклинического распространения при ежедневном ритме облучения 5 раз в неделю. При этом радикальный курс послеоперационной радиотерапии с использованием классического фракционирования (РОД=2 Гр) использовался у 43 больных (СОД 56 Гр), в то время как режим среднего фракционирования (РОД=3 Гр) был реализован у 90 пациентов (СОД 48 Гр). При анализе общей кумулятивной выживаемости пациентов, в зависимости от вида проведенного хирургического лечения, наиболее высокие показатели выживаемости оказались при тотальном удалении опухоли, по сравнению с субтотальной ее резекцией и СТБ. При этом 5-летняя общая выживаемость составила 64%, 70%, 37%, соответственно (p=0,03).

Изучение влияния размера первичной опухоли на результаты лечения показало, что при первичных анапластических глиомах головного мозга размер внутримозгового образования имеет статистически значимое влияние на общую выживаемость пациентов. Так 5-и летняя выживаемость больных при опухолях менее 6 см в диаметре, по сравнению с ее размерами более 6 см составила 72% и 59%, соответственно (p=0,011). Анализ общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от проведения в

послеоперационном периоде химиолучевой терапии показал, что проведение химиолучевой терапии показало, что она не оказывает значимого влияния на показатель общей выживаемости, по сравнению с больными, получавшими в послеоперационном периоде только лучевое лечение. Так, 5-и летняя выживаемость больных с применением химиолучевого и лучевого лечения составила 100% и 78%, соответственно ($p=0,243$).

Весьма важным в практическом плане оказалось изучение значимости проведения у пациентов в послеоперационном периоде радиотерапии с использованием классического фракционирования (РОД=2 Гр) или среднего фракционирования (РОД 3 Гр) и оценка их влияние на отдаленные результаты. Оказалось, что, в целом, по уровню общей 5-летней выживаемости проведение радиотерапии с РОД 2 Гр и РОД 3 Гр влияния на отдаленные результаты лечения не оказывает (58% и 70%, соответственно) ($p=0,388$). В то же время проведение в послеоперационном периоде радиотерапии с РОД 3 Гр, значительно сокращает время пребывания пациентов в стационаре и весьма значимо снижает стоимость лечения. По данным международного исследования (EORTC trial 22844+22845) в 2002 г. EORTC предложены основные прогностические факторы для общей выживаемости у взрослых пациентов с опухолями головного мозга среди которых был возраст пациентов >40 лет. В ходе поведенного исследования была проанализирована прогностическая значимость возраста у пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга и достоверных различий по показателю общей выживаемости пациентов с возрастом менее 40 лет и более 40 лет выявлено не было (5-и летняя выживаемость 65% и 60%, соответственно) ($p=0,369$). В то же время было установлено, что общая 3-х летняя выживаемость пациентов с возрастом менее 60 лет и более 60 лет составила 78% и 38%, соответственно. ($p=0,004$).

В исследовании был оценен также показатель общего состояния пациентов (Индекс Карновского). Оказалось, что при первичных анапластических астроцитомах головного мозга наиболее высокие

показатели общей выживаемости наблюдаются в группе больных с уровнем ИК 80-100%. Так, показатель общей 5-и летней выживаемости пациентов в группе больных с уровнем ИК 80-100% соответствует 85%, при ИК 60-70% - показатель составил 38%, а в группе пациентов с ИК 30-50% - 0 % (никто из этой группы пациентов не прожил 5-и лет) ($p=0.000$).

Одной из самых важных задач проведенной научной работы была оценка молекулярно-генетического исследования образцов послеоперационного материала опухоли и определение молекулярно-генетических факторов прогноза для выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами. Для ее реализации 44 пациентам (20 женщин и 24 мужчин) был проведен молекулярно-генетический анализ мутаций в генах IDH1 (экзон 4), p53 (экзон 5, 6, 7, 8), ATRX (экзон 9, 14, 29), определен статус метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT, ко-делеции и анеусомии 1p19q. При этом было установлено, что как наличие мутации гена p53, так и ее отсутствие при первичных анапластических глиомах головного мозга статистически значимого влияния на общую выживаемость пациентов не оказало, а общая 5-и летняя выживаемость составила, соответственно, 79% и 77% ($p=0,537$). Так же мутация гена ATRX и отсутствие мутации гена при первичных анапластических глиомах головного мозга статистически значимого влияния на общую выживаемость пациентов не оказывает: общая 5-и летняя выживаемость составила 83% и 77%, соответственно ($p=0,796$).

В то же время наличие мутации ATRX в 9 экзоне оказала влияние на общую выживаемость, в отличие от ситуации, связанной с ее отсутствием. Так, 5-и летняя выживаемость составила 0% и 83%, соответственно ($p=0,022$). Было также установлено, что отсутствие мутации ATRX в 14 экзоне существенно влияет на безрецидивную выживаемость, по сравнению с ее наличием. Так, безрецидивная 5-и летняя выживаемость составила 33% и 0%, соответственно ($p=0,000$). Касаясь вопроса о влиянии на общую выживаемость пациентов с мутацией или без таковой ATRX в 29 экзоне статистически значимого влияния выявлено не было ($p=0,270$). При

исследовании влияния на общую кумулятивную выживаемость пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга наличия или отсутствия мутации в гене IDH1 в проведенном исследовании выявлено не было ($p=0,284$), что отличается от большинства литературных данных. Однако возможно, это обстоятельство связано с тем, что в исследуемой группе глиом (Grade III) преобладали анапластические астроцитомы, а выявление мутации IDH1 и сочетание ее с ко-делецией по данным литературы прогностически значимо преимущественно для анапластических олигодендроглиом головного мозга.

Также не было выявлено значимого прогностического значения и наличие ко-делеции 1p19q ($p>0,05$). Вместе с тем, при анализе общей выживаемости оказалось, что общая кумулятивная 5-и летняя выживаемость пациентов с ко-делецией 1p19q наблюдалась у 100% больных, а при ее отсутствии, соответственно, у 50%, что, в какой-то мере, показывает наличие определенной тенденции влияния ко-делеции 1p19q на общую 5-и летнюю выживаемость.

В то же время выявление анеусомии 1p19q оказало влияние на общую выживаемость пациентов. Так, общая кумулятивная выживаемость пациентов с выявленной анеусомией 1p/19q оказалась выше по сравнению с пациентами без анеусомии ($p=0,042$). Также наличие анеусомии оказалось прогностическим фактором для общей выживаемости при анапластических астроцитомах по сравнению с анапластической олигодендроглиомой и анапластической олигоастроцитомой: 5-и летняя выживаемость составила 0% и 75%, соответственно ($p=0,008$).

При анализе результатов лечения у пациентов с выявленным метилированием MGMT оказалось, что 5-летняя безрецидивная выживаемость статистически значимо превосходит таковую у больных без выявленного метилирования и наблюдалась, соответственно, у 57% и 0% больных ($p=0,014$). Однако при этом, наличие метилирования гена MGMT не оказало влияния на общую кумулятивную 5-и летнюю выживаемость и в

сравнении с больными, у которых отсутствовало метилирование гена MGMT, и была констатирована, соответственно, у 60% и 90%, ($p=0,082$). Тем самым метилирование MGMT является прогностическим фактором, указывающим на вероятность более длительной безрецидивной выживаемости больных при лечении анапластических глиом головного мозга.

Также одной из основных задач нашего исследования было выявление группы пациентов с первичными анапластическими глиомами, которым в послеоперационном периоде необходимо проведение химиолучевого лечения или же только локальной радиотерапии. В целом, оказалось, что проведение химиолучевого лечения у пациентов с наличием метилирования MGMT значительно улучшает отдаленные результаты безрецидивной выживаемости пациентов: 5-и летняя выживаемость пациентов с метилированием MGMT и проведенной химиотерапией составила 90%, в то время как 5-и летняя безрецидивная выживаемость пациентов без метилирования MGMT и проведенной химиотерапией оказалась 0% ($p=0,000$), что несомненно позволяет утверждать о необходимости проведения химиолучевого лечения у больных с наличием метилирования MGMT и целесообразности применения только монорadiотерапии при его отсутствии. При этом так же значимым оказалось проведение у таких пациентов радиотерапии с РОД 2 Гр, по сравнению с применением средних значений (РОД 3 Гр): безрецидивная 5-и летняя выживаемость пациентов с наличием метилирования MGMT и проведенной радиотерапией с РОД 2 Гр оказалась 100%, с РОД 3 Гр- 83%. Полученные данные оказались статистически значимыми ($p=0,040$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что при лечении первичных анапластических глиом головного мозга при выборе тактики послеоперационного лечения врач клиницист должен обязательно брать во внимание и оценить такие факторы, как возраст пациента, его общее состояние по ИК, размер первичного очага у пациента на предоперационном этапе, объем хирургического лечения. Необходимой является также и оценка молекулярно-генетического статуса пациента. Так, при выявлении

метилирования гена MGMT в послеоперационном периоде должно проводится химиолучевое лечение с реализацией при проведении этапа радиотерапии режима фракционирования дозы с применением РОД 2 Гр до достижения СОД 56 Гр. У остальных пациентов, при благоприятном общем неврологическом статусе, при высоких показателях ИК, при возрасте, не превышающем 60 лет, целесообразно проведение послеоперационной монорadiотерапии с использованием РОД 3 Гр до достижения СОД 48 Гр.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми клиническими факторами прогноза, влияющими на результат лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга, являются: радикальное хирургическое лечение ($p=0,003$), размер опухоли после хирургического лечения в наибольшем измерении <6 см ($p=0,011$), возраст больного <60 лет ($p=0,004$), функциональное состояние (Индекс Карновского) ($p=0,000$).
2. Молекулярно-генетическими факторами у больных с первичными анапластическими глиомами, влияющими на общую выживаемость, являются: отсутствие мутации ATRX в 9 экзоне ($p=0,022$), а также наличие анеусомии 1p19q у анапластических астроцитом ($p=0,008$).
3. У больных с первичными анапластическими глиомами наличие метилирования гена MGMT ($p=0,014$) и отсутствие мутации гена ATRX в 14 экзоне ($p=0,000$) являются значимыми молекулярно-генетическими факторами, влияющими на безрецидивную выживаемость.
4. Мутация генов IDH1 (4 экзон) и p53 (5,6,7,8 экзон) оказались не значимыми для общей и безрецидивной выживаемости пациентов с первичными анапластическими глиомами головного мозга ($p=0,284$; $p=0,378$, соответственно).
5. Больным с метилированием гена MGMT целесообразно проведение курса химиорадиотерапевтического лечения с разовой очаговой дозой 2 Гр до СОД 56 Гр ($p=0,040$) на фоне прием препарата Темозоломид ($p=0,000$).
6. Проведение послеоперационного курса радиотерапии у пациентов с анапластическими глиомами головного мозга с использованием классического фракционирования (РОД=2 Гр) и среднего фракционирования (РОД=3 Гр) оказывает идентичное влияние на

отдаленные результаты: общая 5-и летняя выживаемость составляет, соответственно $\pm 60\%$, $\pm 70\%$ ($p=0,388$).

7. Алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга позволяет дифференцированно определять оптимальную программу послеоперационной терапии с учетом клинических и молекулярно-генетических факторов прогноза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основании полученных результатов, с учетом наиболее значимых прогностических признаков, мы сформулировали определенные практические рекомендации при выборе тактики лечения больных с первичными анапластическими глиомами головного мозга:

1. Максимально возможное хирургическое удаление опухоли в профильном медицинском учреждении на первом этапе комплексного или комбинированного лечения.
2. Возможное проведение молекулярно - генетических исследований послеоперационного материала с определением статуса метилирования ключевого регуляторного участка гена MGMT.
3. Применение послеоперационной радиотерапии с РОД 2 Гр до СОД 56 Гр при возрасте пациента до 60 лет, радикально выполненном хирургическом лечении, размером опухоли после хирургического лечения менее 6 см, высоком показателе общего статуса (ИК 80-100%).
4. Проведение радиотерапии на фоне приема Темозоломида с использованием традиционного фракционирования в случае выявления у пациента при молекулярно-генетическом исследовании метилирования гена MGMT.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямова О.В. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России проект клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга / О.В. Абсалямова, В.А. Алешин, О.Ю. Аникеева и др.- Москва.- 2014.- С. 8-10
2. Белоусов А.Е. Перспективы развития микрохирургии. / А.Е. Белоусов, С.С. Ткаченко // Хирургия. - 2010. - Т. 13. - №4. - С. 87-90.
3. Борисов К.Е. Генные нарушения и молекулярно-генетические подтипы злокачественных глиом. / К.Е. Борисов, Д.Д. Сакаева // ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан. - Уфа. - 2013. –С.25-30.
4. Бродская З.Л. Возможности и перспективы диагностики лучевых повреждений головного мозга при лечении церебральных глиом при помощи ПЭТ с метионином. / З.Л. Бродская, Т.Ю. Скворцов, Ж.И. Савинцева // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №3. – С.127-136.
5. Гарифулин О.М. Молекулярные механизмы канцерогенеза астроцитарных глиом. / О.М. Гарифулин, В.В. Дмитренко, В.М. Кавсан // Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины. - 2003. - Т. 19. - №1.- С.5-10
6. Давыдов М.И. Онкология: учебник / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. - 2010. - С. 920
7. Дмитренко В.В. Идентификация новых опухолеспецифических молекулярных маркеров методами экспрессионной генетики. / В.В. Дмитренко // Экспериментальная онкология. - 1999. - №21.- С.97-103.
8. Древаль О.Н. Клинические и цитогенетические факторы прогноза при глиальных опухолях головного мозга. / О.Н. Древаль, А.С. Белохвостов, В.М. Фениксов // Вопросы нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. - 2009. - № 4. – С.7-12.

9. Зозуля Ю.А. Молекулярные механизмы онкогенеза глиом головного мозга. / Ю.А. Зозуля, Л.Н. Сенько // Украинский нейрохирургический журнал. – Украина. - 2000.- №1.- С15-18
10. Измайлов Т.Р. Отдаленные результаты лечения при опухолях головного мозга 3-4 степени злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вопросы онкологии. - 2010.- Т.56. №5.- С.565-570
11. Измайлов Т.Р. Результаты лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вопросы онкологии. - 2012.- Т.58.- №3.- С. 369-373.
12. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. // филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – Москва. - 2015. –С. 250
13. Карташов А.В. Лучевая терапия опухолей головного мозга. / А.В. Карташов, В.М. Виноградов, И.В. Василевская. // Практическая онкология. - 2013. - Т. 14.- №3.- С. 38-43
14. Кобяков Г.Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга / Г.Л. Кобяков // Автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва. – 2011.
15. Кобяков Г.Л. Современные возможности химиотерапии в лечении злокачественных опухолей / Г.Л. Кобяков, А.Н. Коновалов, М.Р. Личиницер и др. // Современные минимально - инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебрология, неврология, нейрофизиология – СПб. - 2001.- Материалы симпозиума. - С.251-253.
16. Колотов К.А. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга / К.А. Колотов, О.В. Машковцев, Б.Н. Бейн. // Медицинский альманах ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» - 2012. - №4. – С. 58

17. Корниенко В. Н. Опухоли головного мозга / В.Н. Корниенко// Вестник российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина РАМН. Ежеквартальный научно-практический журнал. - 2004.- С. 23-30
18. Коршунов А.Г. Экспрессия глиального фибриллярного кислого белка и белка S-100 в астроцитарных глиомах головного мозга различной степени злокачественности (иммуногистохимическое исследование). / А.Г. Коршунов, Р.В. Сычёва // Архив патологии. – 1995. – №4. – С. 30–38.
19. Костенников Н.А. Применение метода ОФЭКТ в нейроонкологии / Н.А. Костенников, А.А. Иванова, Е.М. Зыков и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №4. – С.48-55.
20. Мацко М.В. Лекарственная терапия опухолей мозга. / М.В. Мацко. // Практическая онкология – 2013. - №3 – С. 125
21. Мартынов Б.В. Прогностические факторы у больных с глиомами: симптомно-синдромальный анализ. / Б.В. Мартынов, В.Е. Парфенов, Г. Е. Труфанов и др.// Вестник Российской военно-медицинской академии- 2010. - № 1. - С. 7-14.
22. Мартынов Б.В. Комбинированное хирургическое лечение глиальных новообразований головного мозга с использованием комплекса современных методов нейровизуализации в военных лечебных учреждениях. / Б.В. Мартынов. // Автореферат. - 2012.
23. Медведев С.В. Функциональная МРТ и ПЭТ в клинической практике. Общие принципы и ограничения при картировании функций мозга/ С.В. Медведев, М.В. Киреев, А.Д. Коротков // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – №3. – С. 20-27.
24. Минайло И.И. Комбинированное лечение пациентов с высокозлокачественными глиомами (Grade III - IV) с использованием послеоперационной конформной лучевой терапии с эскалацией суммарной очаговой дозы облучения. / И.И. Минайло, В.В. Синайко,

- О.И. Моисеева и др. // ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» - 2011.
25. Моисеенко В.М. Russco Практические рекомендации по лекарственному лечению опухолей головного мозга ЦНС/ В.М. Моисеенко. – Москва. - 2013 г.- С. 53.
26. Олюшин В.Е. Итоги и перспективы комплексной терапии больных глиомами больших полушарий / В.Е. Олюшин, Г.С. Тиглиев, М.В. Филатов и др. // III съезд нейрохирургов России. – СПб. - 2002. – С. 136-137.
27. Олюшин В.Е. Клинические и цитогенетические факторы прогноза при глиальных опухолях головного мозга. / В.Е. Олюшин, О.Н. Древаль, Д.В. Вакатов и др. // Вопросы нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. - 2009. - № 4.- С. 7.
28. Омаров А.Д. Лечение гидроцефалии опухолевой этиологии. Современное состояние проблемы / А.Д. Омаров, Д.Н. Копачев, А.З. Саникидзе и др. //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. - 2011.- №11.
29. Осинев И.К. Результаты комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга с учетом факторов прогноза. / И.К. Осинев. // Сибирский онкологический журнал. - 2011. - № 1.- С.87-88.
30. Осинев И.К. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением препарата темодал. / И.К. Осинев, Л.И. Мусабаева, М.Н. Нечитайло и др. // Сибирский онкологический журнал. -2009. -№6
31. Ростовцев Д.М. Фото - диагностика и фотодинамическая терапия в хирургии церебральных глиом. Опыт применения. / Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин, Г.В. Папаян и др. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. -2012.- Т. 4.- № 4.- С. 33–37

32. Синайко В. В. Проблемы и перспективы повышения эффективности лучевого лечения высокозлокачественных глиом головного мозга. / В. В. Синайко ГУ НИИО и МР им. Н.Н. Александрова. - Минск. -2006
33. Скворцова Т.Ю. ПЭТ-диагностика астроцитарных опухолей головного мозга. / Т.Ю. Скворцова // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Санкт-Петербург. - 2004г.
34. Смолин А.В. Комбинированная химиолучевая терапия при мультиформных глиобластомах / А.В. Смолин // Современные проблемы нейроонкологии: ГВКГ им. Бурденко. Сборник трудов. - Москва. -2007. - С. 25–31.
35. Смолин А.В. Химиолучевая терапия мультиформной глиобластомы головного мозга// А.В. Смолин, А.В. Конев, Г.Л. Кобяков и др. // Фарматека. - 2011.- №7
36. Тарханов И.Р. О физиологическом действии рентгеновских лучей на центральную нервную систему. / И.Р. Тарханов // Больничная газета Боткина. – 1896. – № 33. – С. 753.
37. Тиглиев Г.С. Внутричерепные менингиомы. / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, А.Н. Кондратьев - Издательство РАХН им. проф. А.Л. Поленова. - СПб. - 2001. – С. 560.
38. Тиглиев Г.С. Итоги и перспективы развития проблемы нейроонкологии. /Г.С.Тиглиев // Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова. - Санкт-Петербург. - 2002.
39. Трофимов Е.А. Современные стратегии лучевой диагностики при первичных опухолях головного мозга / Е.А. Трофимов // Практическая онкология. - 2013.- Т.14.-№3.-С.14-148
40. Трофимова Т.Н. Лучевая диагностика терапия заболеваний головы и шеи. Национальное руководство. / Т.Н. Трофимова. - ГЭОТАР Медиа. - Москва. - 2013. – С. 888.

41. Фениксов В.М. Клинические и молекулярно-биологические прогностические факторы глиом головного мозга. / В.М. Фениксов // Автореферат. - Москва. - 2010.
42. Фильченков А.А. Цитокины суперсемейства ЭФР и онкогенез. / А.А. Фильченков // Экспериментальная онкология. - 1998.- №2.- С. 83-108.
43. Чойнзонов Е.Л. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга / Е.Л. Чойнзонов, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева и др. // Бюллетень сибирской медицины.- Томск. - 2014. – Т. 13.- № 3. - С. 119–125
44. Шевцов М.А. Магнитные наночастицы в диагностике и терапии злокачественных опухолей головного мозга/ М.А. Шевцов, Л.Ю. Яковлева, Б.П. Николаев //Лучевая диагностика и терапия. – 2013. – №3. – С. 29-40.
45. Akabani G. Dosimetry and dose-response relationships in newly diagnosed patients with malignant gliomas treated with iodine-131-labeled anti-tenascin monoclonal antibody 81C6 therapy./ G. Akabani, I. Cokgor, R.E. Coleman et al. // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. — 2000. — Vol. 46. — P. 947–958.
46. Alentorn A. Genetics and brain gliomas. / A. Alentorn, M. Labussière, M. Sanson, et al. // Presse Med. - 2013. - №42. - P.806-813.
47. Alentorn A. Oligodendrogliomas: new insights from the genetics and perspectives. / A. Alentorn, M. Sanson, A. Idbaih // Curr Opin Oncol. – 2012. - №24. - P.93-187.
48. Ambros P.F. Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumors and bone marrow examination guidelines. / P.F. Ambros, I.M. Ambros // Med Pediatr Oncol. -2001. - №37. - P.492 - 504.
49. Andersen L. Hormonal contraceptive use and risk of glioma among younger women: a nationwide case-control study. / L. Andersen, S. Friis, J. Hallas, et al. // Br J Clin Pharmacol. - 2015. - №79. - P. 84-677.

50. Andersen L. Hormone replacement therapy and risk of glioma: a nationwide nested case-control study. / L. Andersen, S. Friis, J. Hallas, et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 2014. - №23. - P.172-186
51. Anderson M.D. Clinical discussion of the management of anaplastic oligodendroglioma/oligoastrocytoma (both codeleted and nondeleted)./ M.D. Anderson, M.R. Gilbert // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2014. - №12. -P.72.
52. Anttila A. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. / A. Anttila, P. Heikkila, E. Nykyri, et al. // *J. Occup. Environ. Med.* - 1996.- №38. – P. 131 – 136.
53. Appin C.L. Molecular pathways in gliomagenesis and their relevance to neuropathologic diagnosis. / C.L. Appin, D.J. Brat // *Adv Anat Pathol.* - 2015. - №22. - P.50-58.
54. Bouchard P. Results of biopsy high-grade gliomas after high dose radiotherapy. / P. Bouchard. // *Am. J. Clin. Oncol.* - 2000. -V. 22.- P. 22–33.
55. Cabrini G. Regulation of expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and the treatment of glioblastoma (Review). / G. Cabrini, E. Fabbri, C. Lo Nigro, et al // *Int J Oncol.* -2015.
56. Cai J. ATRX mRNA expression combined with IDH1/2 mutational status and Ki-67 expression refines the molecular classification of astrocytic tumors: evidence from the whole transcriptome sequencing of 169 samples. / J. Cai, P. Yang, C. Zhang, et al. // *Oncotarget.*- 2014. - №5.- P.255-261.
57. Cai J. Loss of ATRX, associated with DNA methylation pattern of chromosome end, impacted biological behaviors of astrocytic tumors. / J. Cai, J. Chen, W. Zhang, et al. // *Oncotarget.* – 2015.- №6.- P.181-195.
58. Cancer Research UK Brain and other CNS tumours – UK incidence statistics. Updated: 19 July 2011. URL: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/brain/>.Дата обращения: 23.05.2015 г.
59. Capper D. Classification of gliomas. Current progress and perspectives. / D. Capper, G. Reifenberger. // *Nervenarzt.*- 2015. - №86. - P.672.

60. Chan J.L. Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. / J.L. Chan, S.W Lee, B.A. Fraas et al. // *J. Clin. Oncol.* - 2002. -V. 20. - P. 1635–1642.
61. Curran W.J. Jr. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials./ W. J.Jr. Curran, C.B. Scott, J. Horton, et al. // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1993. – V.85. – P. 704–710.
62. Daumas-Duport C. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method / C. Daumas-Duport, B. Scheithauer, J. O. Tallon, P. Kelly // *Cancer (Philad.)*.- 1988. - V. 62. - P. 10
63. De Roos A. J. Occupation and the risk of adult glioma in the United States. / A.J. De Roos, P.A. Stewart, M. S. Linet, et al. // *Cancer Causes Control.* - 2003. - № 14. –P. 139 – 150.
64. Ducray F. Predictive and prognostic factors for gliomas. / F. Ducray, A. Idbaih, X.W. Wang, et al. // *Expert Rev Anticancer Ther.* - 2011. -№11.- P.781-796.
65. ELouis. D.N. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (2007)/ Eds. D.N. Louis, H.Ohgaki, O.D. Wistler, W.Cavenee // WHO Press- Geneva.- 2007.
66. Erdem-Eraslan L. Intrinsic molecular subtypes of glioma are prognostic and predict benefit from adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in combination with other prognostic factors in anaplastic oligodendroglial brain tumors: a report from EORTC study 26951. / L. Erdem-Eraslan, L.A. Gravendeel, J. de Rooi, et al. // *J Clin Oncol.* - 2013. - №31. - P. 328-336.
67. Eyüpoglu I.Y. Improving the extent of malignant glioma resection by dual intraoperative visualization approach / I. Y. Eyüpoglu, N. Hore, N.E. Savaskan et al. // *Electronic resource. Plos One.* - 2012. - V. 7.
68. Ezer R. Identification of glutathione Stransferase (GST) polymorphisms in brain tumors and association with 141 susceptibility to pediatric

- astrocytomas./ R. Ezer, M. Alonso, E. Pereira, et al. // J. Neurooncol. -2002. - № 58. –P. 123 – 134.
69. Feun L.G. Intracarotid infusion of cis diamminedichloroplatnum in the treatment of recurrent malignant brain tumors./ L.G. Feun, S. Wallace, D.J. Stewart, et al // Cancer. –1984. – V.54. – P.794–799.
70. Fu K.K. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck 253 squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 ./ K.K. Fu, T.F. Pajak, A. Trotti, et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2000. – V.48. – P. 7–16.
71. Gorlia T. New clinical, pathological and molecular prognostic models and calculators in patients with locally diagnosed anaplastic oligodendroglioma or oligoastrocytoma. A prognostic factor analysis of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour Group Study 26951. / T. Gorlia, J.Y. Delattre, A.A. Brandes, et al. // Eur J Cancer. – 2013. - № 49. - P. 347
72. Gorter R. Patienten mit Glioblastoma multiforme Grad IV, die im MCC von 01/2003 bis 02/2010 mit lokaler Hyperthermie (Celsius 42+) und Dendritischen Zellen behandelt wurden./ R. Gorter // IV Hyperthermie Symposium. Abstracts. -2013. - P. 12–14.
73. Grosu A.L. Radiotherapy of brain tumors. New techniques and treatment strategies for. / A.L. Grosu, R.D. Kortmann // Nervenarzt. - 2010. - №81.- P. 18- 91
74. Hall A. Mortality study of British pathologists. / A. Hall, J.M. Harrington, T.C. Aw // Am. J. Ind. Med. - 1991. - №20. –P. 83 – 89.
75. Happold C. ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era. / C. Happold, P. Roth, W. Wick, et al // J Neurooncol. - 2009. - № 92. - P.45.

76. Hentschel S.J. Current surgical management of glioblastoma. / S.J. Hentschel, F.F. Lang // Cancer J.- 2003. - № 9. - P.113-125.
77. Hilario A. The added value of ADC to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. / A. Hilario et al. // AJNR. Am. J. Neuroradiol. – 2012– V. 33. – P.701-707.
78. Hofer S. Molecular biology of high-grade gliomas: what should the clinician know? / S. Hofer, E. Rushing, M. Preusser, C. Marosi // Chin J Cancer. - 2014. - №33. - P.4-7.
79. Huncharek M. Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a meta-analysis of nine observational studies. / M. Huncharek, B. Kupelnick, L. Wheeler // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. - 2003. -№ 22. –P. 129 – 137
80. Idbaih A. Input of molecular analysis in medical management of primary brain tumor patients./ A. Idbaih, A. Duran-Peña, C. Bonne, F. Ducray // Rev Neurol.-Paris.-2015.- №171.- P.457-465.
81. Jadiat R. Influence of histological subtype on survival after combined therapy of surgery and radiation in WHO grade 3 glioma / Jadiat R. – 2010. - №51. - P.94.
82. Jacobs T.W. Loss of tumor marker-immunostaining intensity on stored paraffin slides of breast cancer. / T.W. Jacobs, J.E. Prioleau, I.E. Stillman, S.J. Schnitt. // J. Natl.Cancer Inst. -1996.-№88. - P.1054–1059.
83. Jeremic B. Clinical prognostic factors in patients with malignant glioma treated with combined modality approach./ B. Jeremic, B. Milicic, D. Grujicic, et al. //Am J Clin Oncol. - 2004. -№ 27. -P. 195-204.
84. Jiang H. 1p/19q codeletion and IDH1/2 mutation identified a subtype of anaplastic oligoastrocytomas with prognosis as favorable as anaplastic oligodendrogliomas. / H. Jiang, X. Ren, X. Cui, et al. // Neuro Oncol.- 2013. - №15. - P.775-782.
85. Jones T.S. Molecular pathogenesis of malignant glial tumors. / T.S. Jones, E.C. Holland // Toxicol. Pathol. - 2011. -№39. -P.158-166.

86. Juratli T.A. The prognostic value of IDH mutations and MGMT promoter status in secondary high-grade gliomas. / T.A. Juratli, M. Kirsch, K. Geiger, et al. // *J Neurooncol.* – 2012. - №110.-P.133.
87. Kapoor G.S. Magnetic resonance perfusion weighted imaging defines angiogenic subtypes of oligodendroglioma according to 1p19q and EGFR status. / G.S. Kapoor et al. // *J. Neurooncol.* – 2009– Vol. 92(3). – P.373-386
88. Khaki H. Li-Freeman syndrome and TP53 germline mutations, in WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System IARC. / H. Khaki, M. Olivier, P. Hainaut. -2007. –P. 222 – 225.
89. Kheifets L. I. Childhood brain tumors and residential electromagnetic fields (EMF). / L.I. Kheifets, S.S. Sussman, Preston- Martin S. // *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* -1999. -№159. –P. 111 – 129
90. Kleihues P. Animal models of tumors of the nervous system / in: *The Gliomas.* / P. Kleihues, O.D. Wiestler, H. Ohgaki, et al // W.B. Saunders 1998. –P. 124 – 133.
91. Kleihues P. Pathology and Genetics Tumours of the Nervous System. / P. Kleihues, W.K. Cavenee. —2000. — P. 9— 71.
92. Krishnan G. Occupation and adult gliomas in the San Francisco Bay Area. / G. Krishnan, M. Felini, S.E. Carozza, et al. // *J. Occup. Environ. Med.*- 2003.-№ 45. –P. 639 – 647
93. Lacroix M. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. / M. Lacroix, D. Abi-Said, D. Foumey, et al. // *J. Neurosurg.* – 2001. – V.95. – P.190 – 198.
94. Laperriere N. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. / N. Laperriere, L. Zuraw, G. Cairncross, et al // *Radiother Oncol.* -2002. - №64. -P.259-273.
95. Latini A. D-2-hydroxyglutaric acid induces oxidative stress in cerebral cortex of young rats./ A. Latini, K. Scussiato, R.B. Rosa, et al. // *Eur J Neurosci* - 2003.- №17.- P.17–22.

96. Le Rhun E. Anaplastic glioma: current treatment and management. / E. Le Rhun, S. Taillibert, M.C. Chamberlain // *Expert Rev Neurother.* – 2015. - №15.-P.601-620.
97. Levin V.A. Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas / V.A. Levin, W.K. Yang, J. Bruner et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* -2002. – V. 53. – №1. –P. 10
98. Lewis R. A. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata. / R.A. Lewis, L.P. Gerson, K.A. Axelson et al. // *Ophthalmology.* - 1984. - №91. –P. 929 – 935
99. Morita A. Development of a new compact intraoperative magnetic resonance imaging system: concept and initial experience. / A. Morita, T. Sameshima, S. Sora, et al. // *Neurosurgery.*- 2014. - № 2. -P.220-229
100. MRCBTWE Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research council trial / *J. Clin. Oncol.* – 2001. – V.19. – P.509–518.
101. Murray K.J. Quality adjusted survival analysis of malignant glioma. Patients treated with twice daily radiation (RT) and carmustine. A report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 83-02./ K.J. Murray, D.F. Nelson, C. Scott, et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* -1995. - V. 31. - P. 453.
102. Nair, S. Induction of carcinoma on antigen (CFA) specific cytotoxic T-lymphocyte responses in vitro using dendrite cells / S. Nair, S. Hull, D. Coleman et al. // *Int j cancer.* – 1999. – V. 82. – P. 121 – 124.
103. Navas-Acien A. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. / A. Navas-Acien, M. Pollan, P. Gustavsson, et al // *Am. J. Ind. Med.* 2002. - №42. –P. 214 – 227.
104. NCCN Guidelines/ version 1/2012 // http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf ; Дата обращения: 20.01.2015 г.
105. Neglia J. P. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor

- Study. / J.P. Neglia, L.L. Robison, M. Stovall, et al. // J. Natl. Cancer Inst. - 2006. - №98. -P. 28 – 37.
106. Neuner I. Multimodal imaging utilizing integrated MRPET for human brain tumour assessment. / I. Neuner, J.B. Kaffanke, K.J. Langen , et al. //Eur Radiol. – 2012. - № 22. – P.256-280.
 107. Nieder C. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma. / C. Nieder, M.P. Mehta // Med Hypotheses. - 2012.- V. 76.- P. 410-413.
 108. Nieder C. Treatment of malignant gliomas: radiotherapy, chemotherapy and integration of new targeted agents. / C. Nieder, A.L. Grosu, M.P. Mehta, et al // Expert Rev Neurother. – 2004.-№4. - P.691-703
 109. Nieder C. A thought-provoking retrospective study on survival and toxicity after reirradiation for recurrent high-grade gliomas. / C. Nieder // J Clin Oncol. - 2011. - №29. -P.121
 110. Nishi N. Early appearance of high grade glioma on magnetic resonance imaging. / N. Nishi, S. Kawai, T. Yonezawa, et al. // Neurol Med Chir.- 2009.-№49.-P.8-12.
 111. Nitta M. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. / M. Nitta, Y. Muragaki, T. Maruyama, et al. //Neurosurg Focus. – 2015. - № 38. -P. 7.
 112. Nuño M. Survival and prognostic factors of anaplastic gliomas. / M. Nuño, K. Birch, D. Mukherjee, et al. // Neurosurgery. - 2013.-№73 (3).-P.458-65.
 113. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. / H. Ohgaki. // Methods Mol Biol. - 2009. - V. 472. - P. 323-342.
 114. Ortega-Aznar A. Clinico-pathological and molecular aspects of diagnostic and prognostic value in gliomas. / A. Ortega-Aznar, P. Jimenez-Leon, E. Martinez, et al // Rev Neurol. – 2013. - №56. -P. 161-170.
 115. Ostrom Q.T. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. / Q.T. Ostrom, L. Bauchet, F.G. Davis, et al // Neuro Oncol - 2014.- Vol. 16, №7. - P. 896-913.

116. Paleologos N.A. Anaplastic glioma. / N.A. Paleologos, R.T. Merrell // *Curr Treat Options Neurol.* – 2012. - №14 (4). -P.381-390.
117. Patchell R.A. A phase I trial of continuously infused intratumoral bleomycin for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. / R.A. Patchell, W.E. Regine, P. Ashton et al. // *J. Neurooncol.* – 2002. – V.60. – P. 37.
118. Patrick J. Killela. The genetic landscape of anaplastic astrocytoma. / J. Killela Patrick, J. Christopher, J. Pirozzi1, et al. // *Oncotarget*- 2013. - Vol 5- №6.
119. Pessôa I.A. IDH1 and IDH2 mutations in different histologic subtypes and WHO grading gliomas in a sample from Northern Brazil. / F.E. Sagica, N.P. Anselmo, et al. // *Genet Mol Res.* - 2015. - №14. - P.33-42.
120. Posti J.P. Presenting symptoms of glioma in adults. / J.P. Posti, M. Bori, T. Kauko, et al. // *Acta Neurol Scand.* – 2015. - № 131. - P.88-93.
121. Prados M.D. Phase III trial of accelerated hyperfractionation with or without difluoromethylomithine (DFMO) versus standard fractionated radiotherapy with or without DFMO for newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme. / M.D. Prados, W.M. Wara, P.K. Sneed, et al // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2001. – V.49. – P. 71– 77.
122. Preston-Martin S. Los Angeles study of residential magnetic fields and childhood brain tumors. / S. Preston-Martin, W. Navidi, D. Thomas, et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 1996. - № 143. –P. 105 – 119.
123. Preston-Martin S. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. /S. Preston-Martin, W. Mack, B.E. Henderson // *Cancer Res.* - 1989. - № 49. –P. 137 – 143.
124. Purdy J.A. Dose-volume specification: new challenges with intensity-modulated radiation therapy. / J.A. Purdy // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2002. – Vol.12. – P.199–209
125. Puttick S. PET, MRI, and simultaneous PET/MRI in the development of diagnostic and therapeutic strategies for glioma. / S. Puttick, C. Bell, N. Dowson, et al. // *Drug Discov Today.* - 2015.-№20 (3).-P.306-317.

126. Rasul F.T. Novel Surgical Approaches to High-Grade Gliomas. / F.T. Rasul, C. Watts // *Curr Treat Options Neurol.* - 2015. - №17. - P.369.
127. Reagan T.J. Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. / T.J. Reagan, H.F. Bise, D.S. Jr Childs, et al. // *J. Neurosurg.* – 1976. – V. 44. – P .186–190
128. Rock J. R. Pilocytic astrocytoma and other indolent tumors. / J.R. Rock // *Neurooncology. The Essentials.* —2000. — P. 319-327
129. Rogne S.G. Anaplastic astrocytomas: survival and prognostic factors in a surgical series. / S.G. Rogne, A. Konglund, D. Scheie, et al. // *Acta Neurochir (Wien).* -2014. - №156.- P.1053-1061.
130. Sadeghi N. Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake, and histopathology in brain glioma./ N. Sadeghi, I. Salmon, C. Decaestecker, et al. // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2007. -Vol. 28.- P. 455-461.
131. Sanson M. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. / M. Sanson, Y.Marie, S. Paris et al. // *J Clin Oncol.* - 2009.- №27. - P.150–154.
132. Sayegh E.T. Principles of surgery for malignant astrocytomas. / E.T. Sayegh, T. Oh, S. Fakurnejad, et al. // *Semin Oncol.* – 2014. - №41. - P.23-31.
133. Scott C. Long term results of RTOG 90-06: a randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72.0 Gy and carmustine vs. standart RT and carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma (AA) patients./ C. Scott, W. Curran, W. Yung, et al. // *J. Clin. Oncol.* -1998. - V. 16. - P. 384.
134. Shi W. Volumetric measurement of brain tumors from MR imaging. / W. Shi, D. Wildrick, R. Sawaya // *J. Neurooncol.* – 1998. – Vol.37. – P. 87–93.
135. Siegal T. Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. / T. Siegal // *J Clin Neurosci.* -2015. - №22. - P.434-444.

136. Soussi T. Analysis of p53 mutation in human cancer: the link between epidemiology and carcinogenesis. Hum. Mut. In press. /T.K. Soussi, Dehouche, C. Bérout. -2000.
137. Speirs C.K. Impact of 1p/19q codeletion and histology on outcomes of anaplastic gliomas treated with radiation therapy and temozolomide. / C.K. Speirs, J.R. Simpson, C.G. Robinson, et al. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. - 2015. - № 91. - P.268-276.
138. Stemmer-Rachamimov A.O. Neurofibromatosis type 2, in WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. / A.O. Stemmer-Rachamimov, O.D. Wiestler, D.N.Louis. - 2007. –P. 210 – 214.
139. Stewart L.A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials/ L.A. Stewart // Lancet. - 2002- P. 359.
140. Stroup N. E. Brain cancer and other causes of death in anatomists. / N.E. Stroup, A. Blair, G.E. Erikson. // J. Natl. Cancer Inst. - 1986. - № 77 –P. 17 – 24
141. Strowd R.E. The role of temozolomide in the management of patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma: a comparison of survival in the era prior to and following the availability of temozolomide./ R.E. Strowd, I. Abuali, X. Ye, et al//J Neurooncol. – 2016.
142. Stupp R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. /R. Stupp, M.E. Hegi, R.O. Mirimanoff, et al // The lancet oncology. -2009.- V. 10.- P. 459–466
143. Stupp R. ESMO Guidelines Working Group 2010. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. / R. Stupp, J.C. Tonn, M. Brada, et al// Annals of oncology.-2010. - V.21 - P. 190-193.

144. Stupp R. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. / R. Stupp, P.Y. Dietrich, et al // J.Clin. Oncol. – 2002. – V.20. – P. 1375–1382.
145. Takahashi Y. Prognostic value of isocitrate dehydrogenase 1, O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation, and 1p19q co-deletion in Japanese malignant glioma patients. / Y. Takahashi, H. Nakamura, K. Makino, et al. // World J Surg Oncol.- 2013. - №11. - P.284.
146. Takano S. Immunohistochemical detection of IDH1 mutation, p53, and internexin as prognostic factors of glial tumors./ S. Takano, Y. Kato, T. Yamamoto, et al.// J Neurooncol. – 2012. - №108. - P.361-373.
147. Tamura M. Strategy of Surgical Resection for Glioma Based on Intraoperative Functional Mapping and Monitoring. / M. Tamura, Y. Muragaki, T. Saito, et al. //Neurol Med Chir- Tokyo. – 2015. - № 55.- P.83-98.
148. Thomas L. Predictive biomarkers in adult gliomas: the present and the future. / L. Thomas, A.L. Di Stefano, F.Ducray //Opin Oncol.- 2013. - №25. - P.89-94.
149. Turner M.C. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and brain tumor risks in the INTEROCC study./ M.C. Turner, G. Benke, J.D. Bowman, et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. -2014.- №23. - P.163-172.
150. 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. // Clin. Cancer Res. - 2010. - № 16. - P.60.
151. Vigneswaran K. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma

- classification. / K. Vigneswaran, S. Neill, C.G. Hadjipanayis // *Ann Transl Med.* - 2015. - № 3. - P.95.
152. Vogelbaum M.A. Phase II trial of preirradiation and concurrent temozolomide in patients with newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and mixed anaplastic oligoastrocytomas: RTOG BR0131. / M.A. Vogelbaum, B. Berkey, D. Peereboom, et al // *Neuro Oncol.* - 2009. - № 11. - P.167-175.
153. Walker M.D. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. / M.D. Walker, T.A. Strike, G.E. Sheline // *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* – 1979 – Vol.5. – P. 25–31.
154. Wang J. Cancer cell killing via ROS: To increase or decrease, that is the question. / J. Wang, J.Yi. // *Cancer Biol Ther*- 2008.-№7. - P.187–188.
155. Watson L.A. Atrx deficiency induces telomere dysfunction, endocrine defects, and reduced life span. / L.A. Watson, L.A. Solomon, J.R. Li, et al. // *J Clin Invest.* -2013. - №123. - P.49-63.
156. Weller M. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. /M. Weller, M. Van den Bent, K. Hopkins, et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. - №15.- P.395-403.
157. Weller M. Personalized care in neuro-oncology coming of age: why we need MGMT and 1p/19q testing for malignant glioma patients in clinical practice./ M. Weller, R. Stupp, M.E. Hegi et al//*Neuro Oncol.* -2012. - P.206-215.
158. Wen P. Y. Malignant gliomas in adults / P.Y. Wen, S. Kesari // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 35, №5. – P. 492–507.
159. Wesseling P. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. / P. Wesseling, M. Van den Bent, A.Perry. // *Acta Neuropathol.* - 2015. - №129. - P.809-827.
160. Wick W. Personalized therapy for gliomas. / W. Wick, P. Hau // *Nervenarzt.* - 2015. - № 86. - P.692-700.

161. Wick W. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. / W. Wick, C. Meisner, B. Hentschel, et al. // Neurology.- 2013. - №81- P.122-151.
162. Wick W. Treatment of anaplastic glioma. / W. Wick, B. Wiestler, M. Platten. // Cancer Treat Res. - 2015. - №163. - P.89-101.
163. Wiestler B. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. /B. Wiestler, D. Capper, T. Holland-Letz, et al. // Acta Neuropathol.- 2013.- №3.-P.443-451.
164. Wiestler B. Integrated DNA methylation and copy-number profiling identify three clinically and biologically relevant groups of anaplastic glioma./ B. Wiestler, D. Capper, M. Sill, et al //Acta Neuropathol. – 2014. - № 128. - P.561-571.
165. Wong O. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947 – 1995. / O. Wong, F. Harris // Am. J. Ind. Med. - 2000.-№ 38. –P.255 – 270.
166. Yip S. Concurrent CIC mutations, IDH mutations, and 1p/19q loss distinguish oligodendrogliomas from other cancers./ S. Yip ,Y.S. Butterfield, O. Morozova, et al // J Pathol. – 2012. - №226. - P.7-16.
167. Yung W.K. A phase II study of temozolomide versus procarbazine in patients with in glioblastoma multiforme at first relapse. / W.K. Yung, R.E. Albright, J. Olson, et al // Br. J. Cancer. - 2000. - Vol. 83. - P. - 588–593.
168. Yung W.K.A. Temozolomide in malignant gliomas. / W.K.A. Yung // Semin. Oncol. – 2000. – V.27. – P. 27–34
169. Zhang C. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma. / C. Zhang, L.M. Moore, X. Li, et al. // Neuro Oncol. -2013. - №15. - P.114-126.
170. Zhang C.B. Correlation of IDH1/2 mutation with clinicopathologic factors and prognosis in anaplastic gliomas: a report of

- 203 patients from China. / C.B. Zhang, Z.S. Bao, H.J. Wang, et al. // J Cancer Res Clin Oncol.- 2014. - №140. - P.45-51.
171. Zhao J. Loss of heterozygosity 1p/19q and survival in glioma: a meta-analysis. / J. Zhao, W. Ma, H. Zhao // Neuro Oncol. -2014. - №16. -P. 103-112.
172. Zheng T. Risk of brain glioma not associated with cigarette smoking or use of other tobacco products in Iowa. / T. Zheng, K.P. Cantor, Y. Zhang, et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. - 2001. - №10. – P. 413 – 414
173. Zou P. IDH1/IDH2 mutations define the prognosis and molecular profiles of patients with gliomas: a meta-analysis. / P. Zou, H. Xu, P. Chen, et al. // PLoS One. – 2013. -№8.