

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПРИВОЛЖСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БАДУ
САЙМОН КВАРТЕНГ

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ
ПРОДОЛЖЕННОГО РОСТА АНАПЛАСТИЧЕСКИХ ГЛИОМ

3.1.10. Нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Медяник Игорь Александрович

Нижний Новгород
2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Современный подход к диагностике и лечению анапластических глиом	17
1.2 Диагностика анапластических глиом.....	22
1.3 Эффективность и ограничения интраоперационного применения нейронавигации и нейромониторинга при удалении анапластических глиом.....	28
1.4 Диагностика, лечение и особенности продолженного роста анапластических глиом.....	31
1.5 Молекулярно-генетические исследования	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	41
2.1 Общая характеристика клинических наблюдений	41
2.2 Методы предоперационной нейрорентгенологической диагностики	45
2.3 Общая характеристика оперативных вмешательств	46
2.4 Краткая характеристика метода ЯМР спектроскопии	49
2.5 Краткое описание иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования.....	50
2.6 Статистическая обработка исследований	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Общая характеристика полученных результатов	55
3.3 Лечение при продолженном росте	78
3.4 Метастазирование анапластической глиомы	81
3.5 Результаты интраоперационного применения навигации и	82
нейромониторинга при удалении опухолей	82
3.6 Оценка качества жизни после применения МРТ/КТ и ФМРТ	89
3.7 Общие осложнения при лечении анапластических глиом.....	102
3.8 Изучение катамнеза.....	106
3.9 Общая выживаемость и период без рецидива.....	109

3.10	Диагностика опухолей по метаболитам плазмы больных	111
3.11	Зависимость между гистологическим характером опухоли и факторами роста сосудов (eNOS, VEGF)	113
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
	ВЫВОДЫ	133
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	134
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ДИССЕРТАЦИИ.....	135
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	136
	ПРИЛОЖЕНИЕ	165

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА – анапластические астроцитомы
- АГ – анапластические глиомы
- АО – анапластические олигоастроцитомы
- АОДГ – анапластические олигодендроглиомы
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГБ – Глиобластома
- ГВСЗ – глиомы высокой степени злокачественности
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗОГМ – злокачественные опухоли головного мозга
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – Лучевая терапия
- МОВ – Медиана общей выживаемости
- МРТ – магнитно-резонансная терапия
- ОГМ – опухоли головного мозга
- ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения
- ПЭТ-КТ – Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- РОД – Разовая очаговая доза
- СИ – специфическая иммунотерапия
- СОД – Суммарная очаговая доза
- СРС – свободно-радикальные соединения
- СТх – Cyclophosphamide (Циклофосфамид)
- ТМЗ – Темозоломид
- ТМО – Твердая мозговая оболочка
- УЗИ – Ультразвуковое исследование
- фМРТ – Функциональная магнитно-резонансная томография
- ХТ – Химиотерапия
- ЦНС – Центральная нервная система

ЯМРС – Ядерная Магнитно-резонансная спектроскопия

DTI – Diffusion tensor imaging (Диффузионно-тензорная визуализация)

eNOS – Endothelial nitric oxide synthase (эндотелиальная оксида азота синтетаза)

HGG – High-Grade Glioma (глиома высокой степени злокачественности)

HR-MAS – High resolution magic-angle spinning (вращение под магическим углом в высоком разрешении)

IDH – Isocitrate Dehydrogenase (изоцитратдегидрогеназа)

KPS – Karnofsky Performance Scale (шкала Карновского)

LGG – Low-Grade Glioma (глиомы низкой степени злокачественности)

MGMT – O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (Метил гуанин метил трансфераза)

OS – Overall survival (Общая выживаемость)

PFS – Progression-free survival (Выживаемость без прогрессирования)

RANO – Revised Assessment in Neuro-Oncology (международная группа по оценке эффекта лечения в нейроонкологии)

sGC – Soluble Guanylyl Cyclase (Растворимая гуанилциклаза)

VEGF – Vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Злокачественные новообразования центральной нервной системы (ЦНС) являются причиной значительной заболеваемости и смертности во всем мире. Наиболее распространенными среди этих опухолей являются глиомы, составляя 26-30% всех новообразований ЦНС (Bai J., 2020; Bale T.A., 2021; Weller M., 2021; Gritsch S., 2022; Lauren R. Schaff 2023). В соответствии с классификацией ВОЗ 2016 глиомы делятся на диффузные глиомы (Grade II), анапластические глиомы (АГ)-Grade III и Grade IV - глиобластомы (ГБМ). Глиомы III и IV степени анаплазии представляют собой и обозначаются как глиомы высокой степени злокачественности (HGG), тогда как опухоли со II степенью анаплазии обозначаются как глиомы низкой степени злокачественности (LGG) (Ceccarelli M., 2016).

Анапластические глиомы, на долю которых приходится 15-20% злокачественных глиом (Perez A., 2022; Ganz J., 2022; Linda M Wang 2023), имеют плохой прогноз, несмотря на современные мультимодальные методы лечения. Чтобы повысить точность диагностики и лечения, при классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года было установлено три первоначальные группы по сравнению с классификацией 2007 года, а именно: анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоастроцитома. В свою очередь они были дополнительно подразделены следующим образом: анапластическая астроцитома, мутант изоцитратдегидрогеназы (IDH) (AAm); анапластическая астроцитома, IDH-дикий тип (AAw); анапластическая астроцитома, не указано иное (NOS); анапластическая олигодендроглиома, мутантная IDH и кодированная 1p/19q (AOmc); анапластическая олигодендроглиома, NOS; и анапластическая олигоастроцитома, NOS (Van den BMJ., 2021).

Но несмотря на все более широкое внедрение в клиническую практику последней классификации ВОЗ злокачественных опухолей головного мозга (ЗОГМ), основанной на молекулярно-генетических характеристиках глиом, медиана общей выживаемости HGG колеблется от 24 мес. при опухолях Grade III (Lim KY., 2021; Kulinich D.P. 2021) до 14,5 лет при опухолях Grade IV (Wick W., 2009; Stupp R., 2017). При этом, не взирая на то, что выживаемость все-таки отличается при глиобластомах и анапластических астроцитомах в большинстве публикаций, как и десятки лет тому назад, так и в наше время, опухоли Grade IV и Grade III обычно объединяются в одну группу - high-grade глиомы (Wang K., 2018; Health O., 2020; Hu LS., 2020). В редких исследованиях опухоли Grade III рассматриваются в отдельной группе (Binder H.E., 2019; Romero D., 2021).

Учитывая разницу в выживаемости представляется целесообразным более пристально изучить группу пациентов с опухолями Grade III, как более перспективную в плане увеличения продолжительности жизни.

Несмотря на достаточное обеспечение и активное использование современных нейровизуализационных технологий, диагноз глиомы чаще всего ставится поздно. Клинические симптомы появляются при анапластической глиоме со сроком 1-2 года и глиобластоме менее года (Улитин А.Ю., 2005). Применение нового диагностического оборудования – многосрезовые КТ, стереотаксическая диагностика, высокотесловые МРТ и их разновидности: МРТ-спектроскопия, ФМРТ, МРТ с диффузным тензором позволяют выявить заболевания, которые ранее были обнаружены только после аутопсии. Но несмотря на наличие современных нейровизуализационных методов, сохраняет свою актуальность проблема ранней диагностики в том числе злокачественных опухолей головного мозга (Ostrom 2015).

Не менее важной задачей является тотальное удаление опухолей головного мозга что остается в ряде случаев сложной задачей для нейрохирургов. Так, радикальность резекции по данным контрольных КТ и МРТ головного мозга достигается у 40-50 % больных (Qnigley M.R. et al., 1991; Guanzhang Li. et al., 2022). Субтотальное удаление достигается у 25-65 % и частичное до 25% наблюдений

(Главацкий А.Я. с соавт., 2002; Голанов А.В. с соавт., 2002). Кроме того, анапластические глиомы довольно агрессивны, а их полное удаление невозможно из-за инфильтративного роста в окружающие ткани, что в конечном итоге приводит к рецидиву или к более злокачественной трансформации после их удаления.

Особую проблему удаления опухолей представляет их расположение в функционально значимых зонах головного мозга, к которым относятся речевые и двигательные зоны. Так, около 60% олигодендроглиом и около 11% глиобластом располагаются в области центральных извилин (Kaue, Laws, 1995). Понятно, что при локализации опухолей в области функционально значимых зон (моторная кора, речевые зоны, проекционные, ассоциативные тракты, подкорковые ядра, внутренняя капсула, зрительная лучистость) наблюдается более высокий уровень послеоперационного неврологического дефицита (Tomoyoshi Kuribara et al., 2021). Но, если при расположении LGG в функционально значимых зонах (ФЗЗ) головного мозга, при предоперационном обследовании активно используется ФМРТ и трактография, проводятся операции с пробуждением пациентов, используется нейромониторинг, то при глиобластомах и анапластических глиомах эти методики применяются реже (Mukherjee P., 2008; Giovanni Sighinolfi 2022).

Практическое применение современных нейровизуализационных технологий активно изучается, но их использование при HGG пока ограничено.

Обязательным условием современной классификации анапластических глиом является определение метилирования MGMT, мутации изоцитратдегидрогеназы IDH 1,2 и коделеции 1p/19q (Bharati Mehani, 2022). Это те факторы, которые прогностически значимо влияют на медиану общей выживаемости (МОВ) этих пациентов. Однако полностью объяснить и в ряде случаев спрогнозировать течение опухолевого процесса данные гены полноценно не могут. Для оптимального ведения пациентов с АГ необходима более точная классификация этих опухолей и изучение других молекулярных маркеров, которые имеют перспективы в этом отношении. Поэтому точная классификация опухолей и изучение других молекулярных маркеров, имеющих прогностическое значение,

является перспективным направлением исследований для оптимального ведения пациентов с АГ.

Степень разработанности темы

С учетом колебания выживаемости пациентов с АГ от 14.4 до 184.41мес (Valiyaveettil D., 2018; Helena C. W., 2020) важным является своевременная диагностика. В последнее время все большую популярность набирает новое направление в диагностике – «жидкостная биопсия» («liquid biopsies»). Но чаще всего изучают отдельно LGG и HGG (Ganesh M., 2017; Bertero L., 2019). Существуют единичные публикации, посвященные «метаболическому» анализу опухолей головного мозга с помощью метода ЯМР-спектроскопии (Mörén L. et al., 2015). Но отдельно диагностика АГ с применением данной методики исследователями не изучалась.

На сегодня данные ФМРТ и трактографии активно используются при удалении low grade глиом (Мартынов Б. В., 2011; Габидуллин А. Ф., 2015). Однако наличие отека, риск прорастания опухолью трактов, отсутствие четких границ, выраженное смещение мозговых структур при high grade опухолях по мнению ряда авторов снижает их эффективность (Schipmann-Mileti S., 2020; Mitsunori Matsumae 2022). Исследований, посвященных отдельному изучению эффективности применения данных методик при продолженном росте Grade III нами в литературе не выявлено.

За последнее десятилетие активно развивается новое направление исследований – «жидкостная биопсия», диагностика опухолей головного мозга по плазме крови (Bertero L., 2019; Riccardo Soffietti., 2022). Однако использованию ЯМР-спектроскопии для «метаболического» анализа при опухолях мозга посвящены единичные публикации (Mörén L. et al., 2015).

В разработанных клинических рекомендациях по лечению глиом основным прогностическим критерием по тактике терапии является наличие или отсутствие метилирование MGMT, мутация IDH и коделеция 1p19q. Вместе с тем, существуют

другие факторы, способные оказывать влияние как на диагностику, как и на результаты лечения этой группы пациентов. Так, по данным литературы перспективным в отношении прогноза течения опухолевого процесса является эндотелиальная NO (оксид азота) синтетаза (eNOS) (Vannini F., 2015; Somasundaram V., 2019). Было отмечено то, что eNOS, взаимодействуя с сосудистым эндотелиальным фактором (VEGF) способствуют формированию внутри опухолевой сосудистой сети, которая, в силу своей несовренности создает условия гипоксии. Это в результате приводит к появлению более устойчивых к лечению опухолевых клеток. Однако однозначного мнения по роли данного маркера в течении HGG нет (Yuqi Zheng, 2022). Практически все исследования роли eNOS проводились на глиобластомах (ГБ) или опухолях Grade II (Palumbo P., 2019). Изолированно его роль при АГ недостаточно изучена.

Несмотря на достижения в лечении, включая хирургическую резекцию с последующей лучевой терапией и химиотерапией, результаты терапии пациентов с анапластическими глиомами неудовлетворительные.

В настоящее время не существует никаких отдельных методик, технологий и каких-либо других подходов, способных радикально изменить эффективность диагностики и лечения ЗОГМ, в том числе АГ. Поэтому только комплексный подход имеет перспективы улучшить результаты лечения этой сложной патологии.

Учитывая выше изложенное, выделение анапластических глиом в отдельную группу для исследования является полностью оправданным и актуальным.

Таким образом, выявление дополнительных факторов, влияющих на диагностику, а также факторов, улучшающих результаты хирургической резекции АГ и выявление прогностических молекулярных факторов, влияющих на продолжительность жизни пациентов с анапластическими глиомами, является перспективным и актуальным направлением исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с анапластическими глиомами на основе изучения клинико-морфологических характеристик опухолей, диагностики и факторов прогноза опухолевого роста.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamнестические характеристики пациентов с анапластическими глиомами.
2. Уточнить диагностическую ценность дооперационных функциональных нейрофизиологических методов (ФМРТ, трактография) в хирургическом лечении анапластических глиом.
3. Выявить возможности ядерно-магнитной спектроскопии в диагностике опухолей головного мозга.
4. Изучить прогностическую роль изменения эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) при продолженном росте.

Научная новизна

Выявлено, что прогностически неблагоприятными факторами злокачественной трансформации анапластических глиом является субтотальное удаление ($p=0,002$), размер опухоли более 5 см ($p=0,03$), применение в лечении лучевой терапии ($p=0,001$), женский пол ($p=0,004$).

Доказано, что наличие перитуморального отека более 1 см является прогностическим неблагоприятным фактором развития неврологических нарушений в послеоперационном периоде. А интраоперационное применение данных ФМРТ, трактографии и нейромониторинга достоверно повышает МОВ пациентов с продолженным ростом анапластических глиом ($p=0,012$).

Изучены возможности ядерно-магнитной спектроскопии при анализе метаболитов сыворотки крови в диагностике и дифференциальной диагностике АГ.

Показано, что повышение уровня 2-гидроксибутирата, маннозы и 2-оксоизокапроата в сыворотке крови достоверно коррелирует только с анапластическими глиомами ($p < 0,05$) и достоверно отличаются от других глиом.

Проведен анализ экспрессии в ткани опухоли eNOS при анапластических глиомах, и доказано, что повышение содержания eNOS является прогностически неблагоприятным фактором их продолженного роста.

Теоретическая и практическая значимость исследования

При наличии продолженного роста АГ более перспективным в плане повышения выживаемости является повторное удаление опухоли.

Наличие перитуморального отека более 1 см у АГ, располагающихся в функционально значимых зонах головного мозга является прогностически неблагоприятным фактором, ухудшающим качество жизни пациентов.

По изменениям метаболитов в крови можно выявить наличие опухоли у пациентов. Данный метод может применяться в качестве скрининговой диагностики указанной патологии.

Экспрессию eNOS можно использовать для определения прогноза продолженного роста анапластических глиом.

Методология и методы исследования

Проведен ретропроспективный анализ результатов обследования и лечения 163 пациентов от 18 до 79 лет с анапластическими глиомами, оперированных в нейрохирургических отделениях Приволжского исследовательского медицинского университета Российской Федерации. Министерство здравоохранения России, Городской клинической больницы № 39, Нижегородская областная клиническая больницы им. Н.А. Семашко.

Объект исследования - пациенты с анапластической глиомой.

Методы исследования

1. Предоперационная диагностика - Неврологический осмотр, МРТ/КТ + контраст, ПЭТ КТ/ МЕТ, ФМРТ+ трактография, жидкая биопсия.
2. Интраоперационная диагностика - картирование мозга и нейрофизиологический мониторинг
3. Постоперационная диагностика – гистология, иммуогистохимическая, ЯМРС.

Используемые средства (При удалении опухолей применяли высокооборотистую дрель (Aescular), операционные микроскопы (Leyka, Pentero, Vario 700), микрохирургический инструментарий, ультразвуковой сканер (Flex Focus 800) ультразвуковую установку УЗХ-9301-ОХ-МЕДЭЛ, навигационную установку StelsStanionS7, нейрофизиологический мониторинг Inomed (США). Коровую стимуляцию речевых зон проводили биполярным стимулятором. Стимуляцию ассоциативных речевых трактов - проводили при токе 12-2 мА согласно протоколу лаборатории нейролингвистики. Для гистологического исследования опухолевую ткань и перифокальную зону забирали с нескольких участков. Исследование проводили после предварительной фиксации материала в 10% растворе нейтрального формалина. Затем, на аппарате «ExcelsiorES» (ThermoScientific) проводилась стандартная гистологическая проводка материала. Затем с использованием заливочной станции «HistoStar» (ThermoScientific) изготавливались парафиновые блоки.

При ЯМР спектроскопии для исследования метаболитов использовали замороженную сыворотку крови больных. Методика получения материала для исследования заключалась в следующем. Натощак до приема медикаментов, из кубитальной вены забирали 5 мл крови без создания большого разрежения дабы избежать гемолиза. Затем кровь незамедлительно центрифугировалась в центрифуге, поддерживающей температуру 4° С с частотой 1000 об/мин в течении 15 мин.

Отделенную плазму в количестве 1,0 мл помещали в эппендорф, закупоривали, нумеровали и замораживали в холодильнике при температуре -85°C . Таким образом, материал был готов к длительному хранению и транспортировке. В лабораторию для исследования плазма доставлялась в переносном холодильнике. Используемый способ подготовки плазмы крови к ЯМРС обеспечивает длительную консервацию и транспортировку исследуемого субстрата без влияния на результат исследования.

В дальнейшем при исследовании было идентифицировано 47 веществ в плазме крови.

Исследование проводили на приборе AVANCE 700, Анализ ЯМР спектров проводился с использованием информации из базы данных HMDB (Human Metabolome Database).

Этапы пред и интраоперационного ведения пациентов включали в себя следующее:

- 1) Оценка неврологического статуса пациента, его возраст, соматическую патологию.
- 2) Оценка данных МРТ и дополнительных данных (при необходимости) ФМРТ и трактографии, КТ ангиографии (локализация опухоли, вовлеченность в ФЗЗ, предполагаемый гистологический характер опухоли).
- 3) Забор крови на метаболический анализ.
- 4) Оперативное вмешательство (с интраоперационной диагностикой или без нее).
- 5) Послеоперационное гистологическое и молекулярно-генетическое исследование опухоли (IDH, MGMT, VEGF, eNOS, при необходимости 1p19q)

Основные положения, выносимые на защиту

1. Повторные резекции продолженного роста анапластических глиом и удаление опухолей по перитуморальной зоне повышают выживаемость пациентов.

Повторная лучевая терапия при продолженном росте анапластических глиом повышает риск их злокачественной трансформации.

2. Интраоперационное использование фМРТ, трактографии и нейромониторинга при продолженном росте анапластических глиом повышает медиану выживаемости пациентов и снижает риск послеоперационных неврологических нарушений. Исходное наличие значимого перитуморального отека у пациентов с АГ повышает риск ухудшения качества жизни в послеоперационном периоде.

3. Определение метаболитов (2-гидроксипутирата, маннозы и 2-оксоизокапрота) с помощью МР спектроскопии позволяет дифференцировать опухоли с разной степенью анаплазии и диагностировать больных с АГ.

4. Нарастание содержания ангиогенного фактора eNOS при анапластических глиомах является прогностически неблагоприятным фактором.

Апробация работы

Официальная апробация диссертации состоялась 12.05.2021. на расширенном заседании проблемной комиссии «Диагностика и дифференцированный подход к лечению продолженного роста анапластических глиом» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на WFNS Китай 2019, Всероссийских научно-практических конференциях «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, Россия, 2019, 2020), I & II Всероссийской конференции молодых нейрохирургов (Москва Россия 2019, 2020), VII Ежегодная конференция нейрохирургов северо-западного федерального округа (Санкт-Петербург , Россия 2020), IX Всероссийский съезд нейрохирургов (Москва 2021), IX международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (Москва 2021).

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее содержание и дизайн исследования разработаны лично автором. Автор самостоятельно обосновал актуальность темы диссертации, определил цель, задачи научного исследования, лично провел поиск и анализ 281 литературных источников, посвященных диагностике и лечению анапластических глиом. Им сформулированы критерии включения пациентов в исследование и критерии исключения. Результаты исследования тщательно проанализированы, творчески обобщены, критически обсуждены и сопоставлены с литературными данными. Им также написан текст диссертации и автореферат.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК при Министерстве образования и науки РФ, 1 глава в англоязычной монографии.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования были внедрены в практику работы нейрохирургических отделений ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39». В отделении нейрохирургии ФГБОУ ВО «Приволжский научно-исследовательский медицинский университет» Минздрава России и в учебный процесс кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М. В. Колокольцева.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современный подход к диагностике и лечению анапластических глиом

После введения протокола Stupp в 2005 году в стандарты лечения глиом, был введен комплексный подход, включающий хирургическое удаление, радиотерапию и химиотерапию, однако для анапластических глиом не было дано специально выделенного протокола. Эти опухоли были объединены с глиобластомами (ГБ) и включены в группу (HGG). Нейрохирурги определяют тактику терапии, основываясь на своих предпочтениях, или учитывают природу заболевания и то, как пациент реагирует на лечение, причем некоторые предпочитают химиотерапию или адъювантную химиотерапию.

В большинстве исследований авторы объединяют в одну группу глиомы с высокой степенью анаплазии – High grade Glioma (HGG), глиобластомы и анапластические глиомы (Hervey-Jumper SL., 2016; Hu., LS 2020; Erker C., 2020; Noh T., 2021; Ka Young Lim 2021). Только в немногочисленных исследованиях отдельно исследуются опухоли с анаплазией Grade III (Ruff MW., 2018; van den Bent MJ., 2021).

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, посвященных анапластическим глиомам, в клинической практике применяются подходы, основанные на данных, полученных на результатах исследований глиобластом и глиом низкой степени анаплазии и свидетельствующих, что пациентам с этими опухолями должна выполняться максимально безопасная резекция, когда это возможно. Если резекция опухоли невозможна, необходимо провести открытую или стереотаксическую биопсию, чтобы обеспечить детальную гистологическую и молекулярную диагностику и последующую терапию больных (Michael T. Milano, 2021).

Макроскопическая резекция также улучшает контроль приступов, особенно у пациентов с длительным эпилептическим анамнезом и островковыми опухолями (Colin J. 2021). В европейских рекомендациях сроки операции по поводу

олигодендроглиомы у пациентов молодого возраста, с хорошо контролируемыми медикаментозно эпилепсиями и с небольшими опухолями спорны (Patrick Y Wen., 2020).

Несмотря на использование всех современных методов лечения выживаемость пациентов с ГБ составляет 14-17 месяцев (McGranahan T., 2019; Hanna C., 2020; Ou A., 2020), а при глиомах со степенью анаплазии Grade II – 24-144 месяца (Pignatti F., 2002; Morshed RA., 2019). Анапластические глиомы, с учетом своих клинических характеристик, занимают особое положение между Low Grade Glioma (LGG) и глиобластомами. Так выживаемость при этих опухолях составляет от 14.4 до 184.4 месяца (Valiyaveetil D., 2018; Helena CW., 2020). По характеру роста АГ могут иметь более инвазивный рост, более агрессивное течение и устойчивость к терапии, чем ГБ, но по длительности выживания они больше похожи на LGG. Особенно олигодендроглиомы с коделецией 1p/19q (Jianing Wu., 2022).

Лучевая терапия (54-60 Гр, -1.8–2 Гр- за фракцию) считается стандартом в лечении анапластических олигодендроглиом, их чувствительность к химиотерапии препаратами нитрозомевины и темозоломиду уже давно признана, а комбинированная химиолучевая терапия значительно продлевает выживание в сравнении с монотерапией этих опухолей при условии коделеции 1p19q (Patrick Y Wen., 2020). Вместе с тем, в исследованиях по анализу результатов использования современных методов лучевой терапии выявлено существенное влияние на когнитивные функции даже через 12 лет в виде снижения внимания, скорости обработки информации, поведенческие нарушения (Anna Rydelius 2020; Cong Li, 2020).

Полихимиотерапия для лечения злокачественных глиом по схеме PCV довольно успешно используется с конца 1970-х годов до сегодняшнего дня (Levin VA, 1980). Химиотерапия PCV обычно состоит из 4-6 циклов по 6 недель с CCNU (ломустин) в дозе 110 мг/м² в 1-ый день, прокарбазином в дозе 60 мг/м² в 7-21 дни и винкристином в дозе 1,5 мг/м² внутривенно (в дозе 2 мг) на 7-ой и 28- ой дни. Вместе с высокой эффективностью как в монотерапии, так и в комбинации с

лучевой терапией, этот режим обладает значительной токсичностью, главным образом миелосупрессией (CCNU и прокарбазин), аллергическими реакциями (прокарбазин) и невропатией периферических нервов (винкристин), (Van den Bent MJ., 2006; Tobias Kessler et al 2023).

С введением темозоломида в качестве нового алкилирующего агента при глиомах возможности химиотерапии расширились. В качестве однократного средства темозоломид обычно назначают в 1-5 дни 28-дневных циклов в дозе 200 мг/м². Продолжительность лечения составляет обычно 8-12 циклов (Tobias Kessler et al 2023). Широко признано, что переносимость темозоломида лучше, чем PCV. По этой причине и для оптимизации эффективности темозоломида были разработаны и внедрены альтернативные графики дозирования в клинических испытаниях, включая еженедельный чередующийся график в дозе 100-150 мг/м² в течение 21 или 28 дней (Tobias Kessler et al 2023). Дополнительная стратегия лечения глиомы включает стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа. Иммунотерапия теоретически привлекательна, поскольку она обеспечивает высокую степень специфичности к опухолям, сохраняя при этом нормальные структуры мозга. Несколько различных лабораторий показали, что эффективные иммунные реакции в ЦНС могут быть получены с помощью генно-модифицированных вакцин против опухолевых клеток (адоптивный перенос иммунных Т-клеток или использование вакцин на основе дендритных клеток (Liau LM., 2005; Okada H., 2011). Эти результаты подразумевают, что системный иммунитет может проникать в «иммунологически привилегированную» ЦНС, избирательно идентифицировать ассоциированные с опухолью антигены и уничтожать клетки глиомы (Soling A., 2001). Клинические испытания на основе дендритных клеток на ранней стадии для лечения опухолей человека вне ЦНС показали благоприятные профили токсичности и терапевтическую эффективность у некоторых пациентов (Banchereau J., 2001; Heiser A. 2002). Преимущества иммунотерапии на основе дендритных клеток, наряду с ее документально подтвержденной безопасностью и осуществимостью, стимулировали дальнейшую разработку и тестирование. В то время, как недавние сообщения об использовании

дендритных клеток для лечения опухолей головного мозга дали обнадеживающие результаты (De Vleeschouwer S., 2004; Caruso DA., 2004; Lasky JL., 2013; Romanets-Korbut O., 2015; Kanwore K., 2022), при глиоме высокая экспрессия PD-1/PD-L1 в опухолевых клетках коррелировала с плохим прогнозом для пациентов из-за подавления иммунитета; это привлекло большой интерес к разработке антител, предотвращающих связь между белком запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1)/PD-лигандом 1 (PD-L1) (Xun Y., 2021). Альтернативная иммунотерапия включает терапию Т-клетками с химерным рецептором антигена (CAR), которая является сложной стратегией с точки зрения идентификации опухоли специфичных или ассоциированных с опухолью антигенов. В некоторых клинических испытаниях сообщалось о положительных результатах применения IL13Ra2-CAR-T у пациентов с рецидивирующей глиомой высокой степени без выраженного токсического эффекта (Brown CE., 2016). В настоящее время сообщалось о ряде целей CAR-T-клеточной терапии при лечении глиомы, таких как EGFRvIII-CAR-T 30 и B7H3 (Kamran N., 2018, Tang X 2019).

Сегодня наблюдается улучшение в лечении пациентов с анапластическими глиомами, так как применение современных технологий создает лучшие условия для предоперационного планирования, интраоперационной нейронавигации для более точной локализации опухолей, гамма-ножа для лечения опухолей меньших размеров и располагающихся глубоко в головном мозге. Функциональная МРТ и введение краниотомии в состоянии бодрствования с картированием кортикального слоя и трактов, помогает сохранить неврологические функции нетронутыми. Все это помогло в улучшении жизни пациентов после сложных операций на функционально значимых участках (Мартынов Б. В., 2011; Габидуллин А. Ф., 2015).

Нерешенная ситуация, с которой нейрохирурги сталкиваются, в нейроонкологии — это непрерывный рост и повторное возникновение опухолей, особенно злокачественных, и, если при опухолях Grade IV безрецидивный период составляет в среднем 6 мес (Patel JD., 2013), то в случаях анапластических глиом ситуация более благоприятна. Время безрецидивного периода в зависимости от методов терапии больше и имеет более широкий диапазон по времени - 9.72–32.28, и в

среднем 21.00 месяц (Liu G, 2018). Кроме того, клинических проявлений для этих опухолей меньше и появляются они более поздно при первичных опухолях из-за более медленного роста, а при продолженном росте - из-за сформированных механизмов компенсации внутричерепного давления, в результате внутренней декомпрессии опухолей, и выполняемой при удалении нефункциональных областей после первичных операций.

В конце концов, несмотря на хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию, эти опухоли практически всегда становятся резистентными к терапии и в конечном итоге рецидивируют (Jung E, 2021).

Недавние исследования оценили радиохимию и фракционированную стереотаксическую радиохимию как перспективный вариант лечения как первичных, так и рецидивирующих НГГ. Ретроспективные исследования показали, что стереотаксическая радиохимию хорошо переносится и результаты эффективности оказываются многообещающими (Binello E, 2012; Eric J. Lehrer 2022).

Как новые технологии повлияли на нашу жизнь и улучшили их, так и изменили нейрохиргию в современном мире, улучшая диагностику и лечение пациентов, включая как хирургию, так и противоопухолевую терапию.

По сравнению с другими методами противоопухолевого воздействия - химио- и радиотерапией метод фотодинамической терапии (ФДТ) не имеет серьезных неблагоприятных побочных системных осложнений, пожалуй, за исключением повышенной чувствительности кожи к солнечному свету (Kessel D., 1992). Но описаны возможные накопления фотосенсибилизатора в сетчатке глаза и риск ее повреждения солнечным светом (Muller P. J. et al, 2006; K. Mahmoudi et al, 2019).

Известно, что продолженный рост глиом чаще всего возникает из оставшихся в перифокальной зоне опухолевых клеток. Так вот, благодаря способности этих клеток накапливать фотосенсибилизатор и реализуется способность метода ФДТ увеличивать радикальность удаления опухоли. В результате чего ФДТ улучшает прогноз больных с глиомами и улучшается качество жизни пациентов (Олюшин

В.Е., 2011; Lietke S., 2021), что достигается за счет повышения локального контроля, оставшихся в перитуморальной зоне опухолевых клеток.

В целом данная методика нуждается в дальнейшем совершенствовании и поиска путей ее оптимальной комбинации с другими противоопухолевыми воздействиями (Asif Mohd Itoo et al., 2022).

Последние классификации глиом предполагают все более активное значение молекулярно-генетических факторов как в диагностике, так и в прогнозе опухолей (Mohsen Karami Fath 2022). Однако постоянные дополнения (Gritsch S., 2022), кажется, несут большее значение для самой классификации, а значимого практического значения пока не имеют. Да, АГ с мутацией IDH1 имеют более благоприятный прогноз по сравнению с опухолями с диким типом, что было показано в исследовании RTOG 9402 (Julie J Miller, 2022).

Тем не менее, даже при гистологических идентичных опухолях, при условии одинаковых молекулярных характеристик, исход и ответ на терапию часто очень различаются (Paulina Śledzińska 2021; Lennart Barthel., 2022).

Таким образом, окончательно проблема лечения АГ не решена (Can Xu., 2022). Поэтому, на наш взгляд выделение нами на данном этапе анапластических глиом в отдельную группу для исследования по-прежнему сохраняет важное практическое и научное значение.

1.2 Диагностика анапластических глиом

Известно, что глиобластомы из-за более быстрого роста обычно имеют более раннее клиническое проявление, но даже при этих опухолях, к сожалению, диагноз во многих случаях ставится поздно (Kowalska M. et al., 2012; Taoyang Yuan. et al., 2020; McKinnon C., 2021).

Время от клинического проявления заболевания до постановки диагноза астроцитарной и олигодендроглиальной опухолей с анапластическими опухолями составляет 24 месяца, с глиобластомой почти 6 месяцев. Некоторые опухоли

выявлены случайно, в то время как часто пациентов госпитализируют в клиники с большим размером опухоли с суб- или декомпенсацией (Улитин А.Ю., 2005).

Если в 2004 г одним из факторов поздней диагностики являлся недостаток соответствующих средств для диагностики, то в настоящее время обеспеченность МРТ и КТ на 100 тыс. населения достаточная. Загруженность МРТ-центров позволяет своевременно выполнять необходимые исследования. Тем не менее нередко по данным МРТ дифференцировать опухолевые и неопухолевые процессы сложно (McKinney RA., 2004).

В таких сложных случаях при отсутствии возможности верифицировать церебральный процесс для ранней диагностики опухолей головного мозга применяется протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС). Этот метод основан на определении некоторых метаболитов в тканях. Наиболее изученными являются холин, лактат, креатин, фосфокреатинин, мио-инозин, глутамат, глутамин, липиды, N-ацетиласпартат и их соотношения. Кроме верификации диагноза, этот метод позволяет с высокой вероятностью предположить степень злокачественности процесса (Труфанов Г. Е., 2008; Laino ME, 2020). Этот метод на ранней стадии, до визуального определения опухоли с помощью МРТ, может обнаружить и начало развития опухоли. Однако при этом исследовании изучается только одна небольшая область мозговой ткани (воксель). При многовоксельной спектроскопии исследование проводят в одной плоскости только в относительно небольшой области головного мозга. Вместе с тем известно, что опухоль неоднородна по своей структуре и активности опухолевых клеток. И получить информацию об активности всей опухоли с помощью этого метода не представляется возможным. Кроме того, расположение образований, костных структур, ликвора, крупных сосудов и очагов кровоизлияния рядом с зоной исследования приводит к появлению артефактов, искажающих результаты исследования (Подопригора А.Е., 2002; Труфанов Г.Е., 2008). Кроме того, подобные изменения метаболитов выявляются при абсцессах, других ЗОГМ. При пилочитарной астроцитоме ПМРС не позволяет четко дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли (Корниенко В.Н., Пронин И.Н. 2006).

Отличным подспорьем в постановке диагноза является ПЭТ КТ с метионином, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, основанные на исследовании накопленного радиофармацевтического препарата (РП) в опухолях (Дин В.С., Парфенов В.Е., 2001; Подопригора Т.Е., 2002). При ПЭТ КТ исследовании с ^{11}C -метионином выявлена чувствительность этого метода в 95,8%, и специфичность в 96,5%. Однако существенными недостатками являются высокая стоимость исследования с использованием РП, длительность исследования, накопление РП в неопухолевых тканях: ^{11}C - метионин в очагах воспаления головного мозга в послеоперационном периоде, а также лучевая нагрузка при исследовании и ограниченность доступа к данным технологиям. Кроме того, использование ^{18}F - фтордезоксиглюкозы при ПЭТ КТ также имеет ограничения и не позволяет дифференцировать радиационный некроз от продолженного роста злокачественных глиом (Труфанов Г.Е., 2005). Совершенствование хирургических методов и визуализации, а также расширение возможностей противоопухолевого лечения анапластических олигодендроглиом в современной практике подчеркивают важность точного определения гистопатологического диагноза как можно раньше

Согласно стандартам оказания помощи больным с ОГМ пациентам с опухолями Grade III-IV МРТ после операции выполняют не позднее 48 часов для определения степени резекции опухоли, МРТ проводится через месяц после лучевой терапии и повторные исследования каждые 3-6 месяцев (Стандарты 2012). Однако, продолженный рост опухоли нередко возникает между МРТ исследованиями, тогда как нейровизуализационные методики только констатируют факт прогрессии. Одной из причин этого является тот факт, что собственная сосудистая сеть, накапливающая контраст и определяющаяся при нейровизуализационных исследованиях у опухолей, появляется только при достижении ими 1-2 мм (Folkman J., 1971; Zhao W., 2021).

Кроме того, наряду с ограничениями инструментальных методов диагностики неправильная интерпретация данных анамнеза, клинического обследования пациента, данных различных методов обследования до сих пор

полностью не исключена, поскольку диагноз врач по-прежнему ставит на основании своих субъективных выводов (Улитин А.Ю., 2005).

Для получения положительного эффекта и максимальных результатов при лечении анапластических глиом сохраняет свою актуальность активное диспансерное наблюдение за пациентами.

Сохраняет свою актуальность и тщательное обследование многопрофильной бригады врачей в составе офтальмолога, невролога, онколога, отоневролога и нейрохирурга и в динамике (Корытова Л. И. с соавт., 2003).

Кроме того, в литературе описаны случаи скрытых опухолей, когда, несмотря на наличие неврологических симптомов КТ или МРТ, опухоль не определяется. В таких случаях медиана времени диагностики ГБ увеличивается до 3,2 месяцев и до 6 месяцев для других астроцитом (Chittiboina P et al., 2012).

Учитывая тот факт, что опухоли головного мозга нередко распознаются на поздних стадиях, так как большинство существующих методов инструментальной диагностики в основном применяются после появления симптомов заболевания, когда опухоли достигают клинически значимых размеров (Медяник И.А., 2008), и с учетом ограничений нейровизуализационных методов диагностики, в последнее время все большую популярность оправданно набирает новое направление – «жидкостная биопсия» («liquid biopsies») – являющаяся приоритетным направлением в разработке биомаркеров опухолей. Биомаркеры могут быть выделены из таких биологических жидкостей как кровь, спинномозговая жидкость, моча. По видимому наиболее перспективным является изучение плазмы и сыворотки крови, которые выделяются из цельной крови и являются наиболее изученным биоресурсом для потенциального выявления молекулярных маркеров (Ganesh M., 2017; Bertero L., 2019; Riccardo Soffietti., 2022).

К этому направлению относятся исследования по выявлению иммунологических или биохимических биомаркеров наличия ОГМ в ликворе или в крови пациентов.

С помощью некоторых мРНК проводится не только диагностика наличия опухолей, но и определяется прогноз течения заболевания (Zhi-Fei W., 2019 Yuping

Li 2022). Существуют также единичные работы по оценке эффективности предполагаемой терапии (Tumilson С.А., 2014; Ding С., 2020). Это представляется очень ценным, поскольку на сегодня объективных методов оценки эффективности противоопухолевой терапии не существует. А предлагаемые разные методики основаны на определении радиочувствительности общих лейкоцитов крови до лучевой терапии или оценке отношений, облученных и интактных ДНК пациентов (Иванов С.Д. и др., 1999; 2003) не являются информативными. Оценка биомаркеров опухолей представляется более перспективным, поскольку их количество напрямую зависит от активности опухолевого процесса. По изменениям содержания в сыворотке некоторых мРНК (-23, -150, -197 и -548b-5p) можно даже дифференцировать с высокой эффективностью прогрессию глиом от псевдо-прогрессии при постлучевом некрозе (Yang С., 2013).

До настоящего времени большинство диагностических маркеров у пациентов с глиомами были обнаружены с помощью профилирования мРНК. Циркулирующие мРНК являются высоко стабильными структурами в плазме и сыворотке и их участие в патогенезе глиомы продолжает тщательно изучаться (Wiesling P., 2008).

В последнее время в крови пациентов с глиомой были также обнаружены циркулирующие опухолевые клетки (Abi-Aad KR., 2019). Однако их выявление представляется достаточно сложной задачей, требующей наличия специального оборудования.

Циркулирующие в крови опухоль специфические молекулы, везикулы, тромбоциты и клетки – те вещества, которые, несомненно, будут полезны в качестве легкодоступных диагностических и прогностических биомаркеров для ведения пациентов. Таким образом, этот подход может помочь обойти проблемы, связанные с гетерогенностью опухоли и ошибкой выборки во время диагностики. Кроме того, с помощью жидкостной биопсии возможно проводить мониторинг эффективности проводимой терапии в режиме реального времени и изменений молекулярных и гистологических характеристик глиом с течением времени (Sol N., 2014).

Более перспективным в плане выявления в качестве маркеров глиом не только отдельных мРНК но жиров, белков и углеводов является инфракрасная

спектроскопия (ИКС) плазмы и сыворотки крови больных ОГМ (Baker M.J. et al., 2008; Yin Li et al., 2023).

Перспективным является исследование методами недавно возникшей науки «метаболомики» - изучение профиля метаболитов в плазме крови. Это дает информацию о биохимических процессах, протекающих в опухолевых клетках, и является перспективным подходом для диагностики и прогноза течения глиом (Kenta Masui, et al 2022). Для «метаболомного» анализа используют методы масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии. Так, методом газовой хроматомасс-спектрометрии были проанализированы образцы сыворотки крови 110 пациентов собранные за 0,5-22 года до диагностики глиобластом и 110 образцов сыворотки здоровых добровольцев. Авторами было выявлено 432 низкомолекулярных соединения, из которых 180 были точно идентифицированы (Mörén L. et al., 2015).

Метод ЯМР-спектроскопии позволяет количественно определять от 50 до 100 низкомолекулярных соединений в образцах биологических жидкостей. Этот метод имеет высокую чувствительность, так, диапазон концентраций, доступный для количественного измерения, составляет от единиц микромоль до десятков моль (Zunaira Rafique ., 2022). Эти методы, несомненно, перспективны в плане поиска новых биомаркеров опухолей мозга и исследования по накоплению данных продолжаются.

Несмотря на агрессивное комплексное противоопухолевое лечение, включающее хирургическое удаление опухоли, лучевую терапию и химиотерапию, заболевание остается неизлечимым с медианой выживаемости от 2 до 14,5 лет и 26,5% с 4-летней выживаемостью (Stupp R., 2017, Tobias Kessler et al 2023).

Неспособность традиционного онкологического лечения избирательно уничтожать клетки анапластических глиом побуждает исследователей искать новые и более целенаправленные терапевтические варианты, а также улучшенные прогностические биомаркеры, которые помогут нам лучше проводить лечение этой патологии (Thomas A., 2012).

В целом, важно отметить, что, учитывая перспективность данного направления исследований в плане простоты и эффективности, в ближайшее время

можно ожидать, что исследования по оценке биомаркеров на основе крови будут активно продолжаться, что в перспективе улучшит диагностику и послеоперационное ведение пациентов (Mario Mischkulnig 2022). Поэтому продолжение исследований в данном направлении сохраняет свою важность и значимость.

В целом, несмотря на тот известный факт, что ранняя диагностика ОГМ улучшает качество и продолжительность жизни пациентов (Faguer R. et al., 2014; Walter FM, 2019; Dana Mitchell 2022) проблема своевременной диагностики этой патологии окончательно не решена.

Таким образом, вопрос диагностики опухолей головного мозга на этапах лечения окончательно не решен и требует дальнейших исследований в этом направлении.

1.3 Эффективность и ограничения интраоперационного применения нейронавигации и нейромониторинга при удалении анапластических глиом

Процент инвалидности пациентов после операции по удалению глиом может достигать 30% в первые 90 дней после резекции (la Garza-Ramos R.D. 2016; Rahman M., 2017; Zetterling M., 2020), поэтому важно использовать ФМРТ, трактографию и нейромониторинг, чтобы уменьшить интра- и послеоперационный неврологический дефицит. Кроме того, эти комплексные интраоперационные методы диагностики используются в большей степени при глиомах низкой степени злокачественности и реже при глиобластомах. А при Grade III опухолях - мало исследований и не выделены преимущества и особенности применения при анапластических глиомах. Современные клиники оборудованы и современной техникой. Активное развитие технологий во многом обусловлено высоким риском возникновения неврологических нарушений после удаления опухолей головного мозга, а в особенности глиом, характеризующихся инвазивным ростом в окружающие структуры.

Таковыми свойствами обладают функциональное МРТ, трактография и нейромониторинг.

Интраоперационное применение нейронавигации и трактографии для сохранения жизненно важных и функциональных структур в современной нейроонкологии являются лучшими методами лечения, не имеющими серьезных альтернатив.

Важное значение в снижении риска при оперативных повреждениях важных структур мозга имеет применение навигационной установки с данными фМРТ и трактографии, использование нейромониторинга и, соответственно, интраоперационное картирование функционально важных центров. Препятствием к получению изображений при ФМРТ является инфильтративный рост опухоли в функциональных значимых зонах (Conti Nibali M., 2019; Paolo Palmisciano et al 2022)

Успешность хирургического лечения ОГМ оценивается по степени тотальности удаления опухоли, сохранности функционально важных зон и качества жизни пациента. Этому способствует интеграция данных ФМРТ и трактографии в навигационную установку, получение 3D изображений и дальнейшая интеграция этих изображений в микроскоп. Впервые навигационная безрамочная система, синхронизированная с операционным микроскопом, была разработана в 1986г. (Roberts D., 1986) и в настоящее время активно используется. Комбинация нейронавигации с кортикальным стимулированием речевой области привела к разработке операций с пробуждением (awake craniotomy) (Hans W., 2022).

Совмещение безрамочной нейронавигации вместе с ФМРТ при удалении глиом позволило достоверно повысить радикальность операций и увеличить количество случаев тотального удаления опухоли. Это позволило достичь тотальной резекции в анализируемой группе у 40 пациентов (72%), а частичной-в 28% случаев; неврологический дефицит после операции развился у 14 больных и через 3 месяца в незначительной степени сохранился у 8 человек (Zhang Y., 2019).

Лечение глиом высокой степени анаплазии представляет собой сложную задачу, предполагает междисциплинарный подход с использованием всех

современных хирургических методик, дополняемых лучевой терапией и химиотерапией.

В настоящее время доказано, что современные методы, такие как ФМРТ и трактография, обеспечивают довольно точное знание о расположении функциональных зон и трактов. Комплексное использование навигации, электрофизиологического мониторинга и интраоперационного картирования способствует максимально возможному сохранению функционально значимых зон головного мозга (Gogos AJ., 2020; Vu LH., 2021).

Однако с применением этих методов лечения все еще существуют некоторые ограничения. Сегодня у нейрохирургов и некоторых клиницистов до сих пор остается много вопросов без ответа о применении данных технологий при лечении разных ОГМ. Так, если пациенты с глиомами Grade II являются «идеальной» группой для проведения операций с пробуждением (Arzoine J., 2020), то пациентам с глиомами Grade IV их применяют более редко, хотя и получают увеличение продолжительности жизни и снижение послеоперационного неврологического дефицита. Причина этого – отсутствие четких границ опухоли, более частое прорастание в близлежащие тракты, повышенная кровоточивость опухолей, более выраженное интраоперационное изменение анатомических соотношений по сравнению с LGG, более быстрое прогрессирование. Все это приводят к возникновению ошибок в работе систем нейронавигации, которые пропорционально увеличиваются с увеличением длительности операции (Nimsky C et al., 2000; Gerritsen JKW., 2019, Schipmann-Mileti S., 2020; Mitsunori Matsumae 2022).

Несмотря на широкое применение навигации и современных нейровизуализационных методик, отдельных же исследований при опухолях Grade 3- мало и кроме того, не выявлены четко преимущества и особенности применения этих технологий при анапластических глиомах.

1.4 Диагностика, лечение и особенности продолженного роста анапластических глиом

Рецидив анапластической глиомы является критическим фактором, который существенно влияет на прогноз пациента. В исследовании, проведенном Price et al. в 2007г., было замечено, что характер рецидивирования глиом высокой степени злокачественности был связан с направлением опухолевой инвазии. Рецидивы анапластической глиомы могут быть классифицированы как локальные, маргинальные или отдаленные на основании анализа послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ), о чем сообщили W.B. Pore и соавт. в 2005 году. Следовательно, идентификация прогностических маркеров послеоперационных рецидивов потенциально может служить терапевтическими мишенями для повышения выживаемости пациентов с глиомой. Важность разработки модели прогнозирования рецидивов глиом высокой степени злокачественности подчеркивается необходимостью персонализированных схем лечения, адаптированных к частоте рецидивов у отдельных пациентов. Такая модель помогла бы клиницистам принимать обоснованные решения и внедрять персонализированные методы лечения, что в конечном итоге привело бы к улучшению терапевтических результатов и снижению связанных с лечением побочных эффектов у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. Предыдущие исследования показали, что определенные молекулярные маркеры показали многообещающие результаты в прогнозировании рецидива глиом высокой степени злокачественности. Например, исследование, проведенное Liu et al. в 2018 году, показало, что повышенные уровни нейрוליгина-3 в глубоких отделах мозга были связаны с рецидивом анапластической глиомы и глиобластомы. Кроме того, было обнаружено, что различные биомаркеры, включая передачу сигналов p53, Notch, Wnt, VEGF, MEK, связанный с гипоксией miR-210, иммуномодулирующий miR-146b и другие, обладающие стволоподобными свойствами, подвергаются повышенной регуляции при рецидивирующих анапластических глиомах, о чем сообщили (Hersh D. S. et al., 2018; Khwaja S.S.,

2018; Nandeesh B.N., 2018; Rahman M., 2018). Эти результаты подчеркивают потенциал использования молекулярных маркеров в качестве ценных индикаторов для прогнозирования рецидива анапластической глиомы. Анапластическая глиома характеризуется своим высокоинвазивным ростом, что затрудняет полное хирургическое удаление опухолевой ткани. Поэтому для продления времени до рецидива обычно используется комбинация максимальной хирургической резекции и послеоперационной адьювантной лучевой терапии и химиотерапии. Однако во время курса лечения на МРТ-снимках в пределах обработанной области иногда могут появляться новые увеличенные очаги поражения. Эти поражения могут быть связаны либо с рецидивом опухоли, либо с псевдопрогрессией, что создает диагностическую проблему (Hui Jing 2022). Рецидив возникает, когда кровеносные сосуды опухоли продолжают пролиферировать, что приводит к значительному увеличению количества опухолевых клеток. Опухолевые клетки проникают в окружающую нормальную ткань головного мозга, что в конечном счете приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера. С другой стороны, псевдопрогрессия определяется как местная воспалительная реакция, отек, временное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и повреждение олигодендроцитов, вызванное лучевой терапией и химиотерапией. Псевдопрогрессия, как правило, наступает в течение 3-6 месяцев после операции (Delgado-López P.D., 2018). Различие между рецидивом опухоли и псевдопрогрессией имеет решающее значение при определении соответствующего курса действий для пациентов с анапластической глиомой. Разработка точных методов диагностики, позволяющих различать эти два состояния, имеет важное значение для принятия эффективных решений о лечении и оптимизации результатов лечения пациентов. Точное разграничение между псевдопрогрессией и рецидивом имеет решающее значение для пациентов с внутримозговыми глиомами, поскольку это может определить соответствующий подход к лечению. Хотя инвазивные методы, такие как вторичная послеоперационная патология, считаются золотым стандартом, они имеют ограничения и могут привести к задержкам в лечении. Другим методом является длительное наблюдение, длящееся

более 6 месяцев, но оно может занять много времени. Следовательно, существует потребность в простом, эффективном и раннем методе для дифференциации этих двух явлений при анапластической глиоме.

Радиомика, новый метод обработки данных и анализа изображений, предлагает многообещающее решение. Извлекая и анализируя особенности изображения, которые нелегко идентифицировать человеческому глазу, радиомика может получить важную информацию о степени злокачественности опухоли, генетике, реакции на лечение и прогнозе по медицинским изображениям. Радиомика обеспечивает всестороннюю оценку послеоперационных изменений при глиомах, помогая в ранней диагностике, принимая решения о лечении в среднесрочной перспективе и оценивая прогноз пациентов с глиомой.

Несколько исследований, в том числе Zinn et al. (2018), Zhang et al. (2019) и Martin Kocher 2020, продемонстрировали потенциал радиомики в исследовании глиомы. С помощью радиомики клиницисты могут получить более глубокое представление о характеристиках опухоли и использовать эти знания для принятия обоснованных решений относительно ведения пациентов с анапластической глиомой. Используя радиомикроскопию, клиницисты потенциально могут преодолеть ограничения инвазивных процедур и длительного наблюдения, в конечном счете улучшая результаты лечения пациентов за счет своевременной дифференциации псевдопрогрессии и рецидива. В области исследований глиомы Jang et al. (2018) представили методы машинного обучения, которые используют МРТ-визуализацию для различения псевдопрогрессии и рецидива при анапластических глиомах и глиобластомах. Аналогичным образом, Kocher et al. (2020) предложили комбинацию методов радиомики и машинного обучения с использованием МРТ и ПЭТ-сканирования для дифференциации рецидива и псевдопрогрессии при злокачественных опухолях головного мозга. Поскольку в большинстве больниц для диагностики и повторного обследования глиом обычно проводится обычное и расширенное МРТ-сканирование, целью данного исследования было изучить потенциал мультимодальной МРТ-радиомики путем объединения T2-взвешенных изображений с T1-взвешенными изображениями с

контрастным усилением (T1WI-CE) для ранней дифференциальной диагностики рецидива и псевдопрогрессии. Результаты этого исследования закладывают основу для достижения ранней и точной диагностики и лечения, что имеет важное клиническое значение. Диагностика рецидива и псевдопрогрессии глиом на ранней стадии представляет собой серьезную проблему, поскольку важно подобрать комплексное лечение для достижения максимальной терапевтической эффективности и улучшения выживаемости пациентов и качества их жизни. В настоящее время распространенные методы диагностики этих состояний включают обычную МРТ-визуализацию, расширенную МРТ-визуализацию и радиомику (Zikou A., 2018 ; Tanja Platt 2021). Однако традиционная магнитно-резонансная томография сама по себе может выявить рецидив и псевдопрогрессию только с помощью визуализации и клинического наблюдения, что может привести к задержкам в корректировке плана лечения (Ismail M., 2018). В то время как продвинутая МРТ-визуализация многообещающе помогает отличить рецидив от прогрессирования, полагаться исключительно на значения параметров из интересующих локализованных областей внутри опухоли субъективно и не содержит исчерпывающей информации о структурных и функциональных изменениях, что ограничивает ее эффективность (Chen H. S., 2021). Кроме того, внедрению некоторых передовых методов МРТ-визуализации, таких как MRS (магнитно-резонансная спектроскопия) и PWI (перфузионно-взвешенная визуализация), препятствуют сложные процедуры получения изображений и трудоемкой последующей обработки (Chawla S. 2019; Bhandari A., 2021). Например, результаты МРТ могут вводить в заблуждение из-за значительного совпадения спектра с метаболитами головного мозга, восприимчивости к воздействию таких веществ, как кровь, и распространенных вводящих в заблуждение результатов послеоперационного лечения глиом (Ikeguchi R., 2018).

1.5 Молекулярно-генетические исследования

Последние исследования патоморфологов все больше внимания уделяют молекулярным особенностям опухолей. Согласно последним классификациям (Louis DN., 2016) максимальное внимание уделено роли таких генов как IDH, MGMT, 1p19q, VEGF (Lin Y., 2017; Naque W., 2021).

Использование молекулярной диагностики позволило намного улучшить наши знания о прогнозе и тактике терапии АГ. Так, стало ясно, что пациенты с коделецией 1p/19q у анапластических олигодендроглиом III степени анаплазии имеют лучший прогноз, чем пациенты с другими подтипами глиомы III степени (Cairncross G., 2013). Отсутствие же коделеции приводит к ухудшению результатов терапии (Miller J. J., 2022).

Известно, что АГ с мутацией IDH1, как правило, имеют лучший результат, чем дикие типы IDH1 астроцитомы III степени (Wick W., 2013; Jaar C., 2016).

Биомаркеры определяются здесь как объективно измеряемые параметры, которые имеют обнаружение таких маркеров глиом, как метилирование промотора MGMT, мутация IDH1 / IDH2, коделеция 1p/19q, амплификация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и экспрессия варианта EGFR III (EGFRvIII) в опухолевой ткани, все чаще используется в клинической практике, поскольку они дают дополнительную (диагностическую, прогностическую) ценность для клинического применения полученных результатов в определении типа и степени агрессивности опухоли (Jones J., 2021).

Например, коделеция 1p/19q, при которой практически всегда наблюдается мутирование IDH при диффузных глиомах служит диагностическим (что указывает на диагноз олигодендроглиомы), прогностическим биомаркером (сопровождается улучшением выживаемости и лучшему ответу на химиотерапию и лучевую терапию). Глиомы, мутантные по IDH, без кодирования 1p/19q, имеют можно сказать промежуточный прогноз, в то время как кодированные по 1p/19q и не-IDH-мутированные глиомы, как правило, имеют плохой прогноз. Последняя классификация ВОЗ предложила использовать мутацию IDH и статус кодирования

1p/19q для обеспечения комплексной гистомолекулярной диагностики анапластических глиом (Louis DN., 2016; Dono A., 2021). Анапластические глиомы характеризуются диффузным ростом, а также экспрессией проангиогенных цитокинов и микрососудистой пролиферацией, что подчеркивает потенциальную ценность выявления факторов, способствующих ангиогенезу, что в свою очередь может влиять на тактику лечения пациентов. В настоящее время антиангиогенное лечение не дало хороших результатов, оно все еще является предметом серьезного изучения, в том числе и воздействия на факторы, способствующие процессу образования опухолевых сосудов. (Gatto L., 2021)

В последние годы все большее внимание уделяется анапластическим глиомам – как отдельному виду глиом. В отличие от глиобластомы, где результаты терапии в основном неутешительные, в анапластических глиомах был достигнут значительный прогресс в результате исследований над молекулярными маркерами. Анапластические глиомы классифицируются с использованием отдельных молекулярных маркеров, а именно изоцитратдегидрогеназы (IDH), коделеция 1p/19q ДНК-метилтрансферазы (MGMT) (Mohile NA., 2022).

В то время даже при мутации IDH или при коделеции 1p/19q при АГ бывают случаи раннего продолженного роста этих опухолей (Ho Im J., 2018). Следовательно, необходим поиск других возможных молекулярных факторов, влияющих на активность опухолевого процесса (Yang K., 2022).

Поэтому поиск новых потенциальных терапевтических мишеней, основанный на получении новых молекулярно-генетических исследований, продолжается. Примерами являются фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), на который могут быть нацелены мутации моноклонального антитела бевацизумаб (Thomas Wurdinger 2014) и eNOS – эндотелиальная NO (оксида азота) синтетаза (Merenzon M. A., 2023). Оксид азота (NO) или «эндотелиальный сосудорасширяющий фактор» имеет довольно большое значение во многих биологических процессах, выступая в роли звена во внутриклеточные и межклеточные передачи сигналов (Somasundaram V., 2019). Его образование катализирует группа ферментов NO-синтаз (NOS), которые подразделяются на

NOS1 (nNOS – нейрональная), NOS2 (iNOS – индуцируемая), NOS3 (eNOS – эндотелиальная), кодируемые одноимёнными генами (NOS2 ген также подразделяется на А, В и С). Все эти синтетазы встречаются в нормальных тканях и поддерживают физиологическое значение NO (Martin A Merenzon., 2023). В таких случаях NO будет выполнять следующие функции: нейротрансмиссия, расслабление гладкомышечных клеток (и соответственно регулирование кровотока), регулирование активности тромбоцитов и даже пролиферация клеток. Считается, что концентрация NO непосредственно коррелирует с количеством NOS. Стоит отметить, что в целом оксид азота достаточно сложно определить количественно, так как он вырабатывается в небольших количествах и имеет короткий период полураспада, однако измерение накапливающихся нитритов и нитратов может оказаться полезным способом количественного определения активности NOS (Zhuang T., 2013).

Низкая или физиологическая концентрация NO будет предотвращать апоптоз определённых типов клеток, в теории способствуя онкогенезу и прогрессированию опухолей. При этом низкие дозы, синтезируемые NOS3, будут обеспечивать пролиферацию эндотелия (Somasundaram V., 2019). Высокие же концентрации, наоборот имеют проапоптотическое значение, способствуя цитотоксическому и, соответственно, противоопухолевому эффекту. Как правило, такие концентрации реализовываются за счёт макрофагов, нейтрофилов и других клеток иммунной системы (Xu J., 2021).

Но подобное разделение концентраций достаточно условно и не всегда отражает суть. Ведь активация тех или иных механизмов зависит от конкретных пороговых значений, так, например, фосфорилирование p53 будет происходить при концентрации более 300 nM, что приведёт к индукции апоптоза. Стабилизация конкретных канцерогенных белков также происходит на определённых пороговых значениях. Поэтому разделение на высокие и низкие концентрации NO условно и в итоге получается не совсем оптимальным (Liu Y., 2021).

При этом пороговые значения не являются стабильными категориями, на них влияет множество факторов. Так, в микросреде опухоли активные формы

кислорода способны модулировать передачу сигналов с помощью NO. Часть клеток наоборот приобретает резистентность к оксиду азота из-за длительного влияния низких концентраций. Такие опухолевые клетки обладают большей выживаемостью и адаптируемостью, способствуя дальнейшей прогрессии и метастазированию.

Также, оксид азота может индуцировать экспрессию ДНК-зависимой протеинкиназы при репарации ДНК, что обеспечивает защиту от окислительного стресса опухолевых клеток (Girotti AW., 2020). В итоге получается, что NO представляется достаточно противоречивым фактором, в одних и тех же концентрациях обладая, как про-, так и противоопухолевым эффектом. В глиальных новообразованиях NO активирует ряд сигнальных путей, способствующих выживанию клеток опухоли, путем модификации эффекторных белков, таких как: растворимая гуанилциклаза (sGC), индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α), регулируемые внеклеточными сигналами киназы 1 и 2 (ERK-1/2), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), протеинкиназа B (Akt) через фосфоинозитидную-3-киназу (PI3K) и другие (Girotti A.W., 2021).

С участием NO происходит окисление канцерогенных нитрозаминов через цитохром P450 с образованием ДНК-алкилирующих метаболитов, которые вызывают повреждение ДНК. Это повреждение устраняется алкилтрансферазами. Нитрозирование алкилтрансфераз инактивирует фермент, который предотвращает репарацию ДНК, тем самым увеличивая вероятность возникновения потенциальных мутаций (Puram S.V., 2012). Отметим, что ряд сосудистых факторов VEGF взаимодействуют с NO, формируя aberrантную внутриопухолевую сосудистую сеть, которая может создавать условия неравномерной длительной гипоксии, что в результате приводит к появлению более устойчивых опухолевых клеток (Bhattacharya D., 2012). Также было обнаружено, что NO а низких концентрациях может повышать эффективность химиотерапевтических средств, таких как алкилирующий агент BCNU (Кармустин) (Hajji N., 2022).

Если же, вновь обратиться непосредственно к NO-синтетазам, то здесь ключевую значимость имеет NOS2. Безусловно, значение других синтетаз тоже

имеет место, но из-за большего количества пересечений с физиологическими функциями их роль оценить более сложно. В большинстве случаев опухолевые клетки глиом Grade III-IV, как правило, имеют выраженную aberrантную экспрессию NOS2, в отличие от Low-Grade вариантов. В целом, по данным литературы этот фактор имеет ощутимое прогностическое значение и чаще связан с более агрессивным течением, склонностью к рецидивам и метастазированию (Mazurek M., 2021).

Тем не менее, нельзя отрицать разностороннего значения NO и NOS, участия во множестве перекрёстных механизмов. Очевидно, прогностический потенциал фактора зависит от продолжительности воздействия NO на клетки, его концентрации, микроокружения, морфологического подтипа опухоли, присутствия других aberrаций и проводимого лечения. Использование NOS2 в качестве цели таргетной терапии скорее всего возможно, но безусловно требует более глубоких исследований. Вместе с тем, существуют только единичные публикации, посвященные прицельному изучению eNOS в анапластических глиомах (Guequén A., 2019; Barnawi I., 2022).

В итоге можно сказать, что NO и NOS2 обладают как про-, так и антиканцерогенным эффектом. Большая часть клинических исследований говорят о том, что в более половины случаев высокая концентрация коррелирует с плохой выживаемостью. Вероятно, NO играет роль в запуске ряда механизмов канцерогенеза и способствует возникновению резистентных вариантов опухолей.

Важная роль ангиогенеза в прогрессировании злокачественных глиом делает его потенциальной целью терапевтического вмешательства при глиоме. А дополнительное изучение таких известных молекулярных факторов как eNOS и VEGF, влияющих на этот процесс – перспективным направлением исследований.

Таким образом, лечение анапластических глиом и их продолженного роста является перспективным направлением исследований и только комплексный подход к диагностике, интраоперационному применению современных технологий имеет реальный шанс улучшить результаты терапии этой сложной патологии.

Ранняя диагностика этих опухолей, основанная на перспективном ЯМР спектроскопическом исследовании крови, сохраняет свою актуальность в плане дооперационного фактора, способного улучшить планирование хирургической и лечебной тактики этой группы пациентов.

Особого внимания по-прежнему требует совершенствование хирургических методов и навыков применения данных ФМРТ, трактографии, нейромониторинга и дополнение к существующей пред- и интраоперационной диагностике, которые могут дать лучшие результаты по максимальной резекции, уменьшению неврологического дефицита и послеоперационных осложнений.

Выявление дополнительных прогностических молекулярно-генетических факторов ангиогенеза анапластических глиом также является важным и перспективным путем дальнейших исследований.

На вышеупомянутых аспектах проблемы анапластических глиом мы и сосредоточили внимание в данной работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика клинических наблюдений

Работа основана на результатах обследования и лечения 244 пациентов. Все больные проходили лечение в трех клиниках Нижнего Новгорода: Нижегородском нейрохирургическом центре им А.П. Фраермана, Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко и в ФГБУ «ННИИТО» Минздрава России, в Университетской клинике Института травматологии и ортопедии Федерального Государственного Бюджетного Учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский Университет Министерства здравоохранения России за период с 2000 по 2021 гг.

Первую группу составили 163 больных с анапластическими глиомами супратенториальной локализации, включающих 116 (72.5%) пациентов с продолженным ростом опухолей. Вторую группу составил 81 пациент, которым проводилась ЯМРС.

Из 163 пациентов собственные наблюдения составили 54 (33,1 %) пациента, архивные наблюдения - 109 (66,9 %) пациентов.

Соотношение мужчин и женщин в первой исследуемой группе было равным - 83 мужчин и 80 женщин. Из 163 больных основной группы, гистологические опухоли представлены: астроцитомой выявлена у 78 (47,85%), олигоастроцитомой у 31 (19,01%) олигодендроглиомой у 54 (33,12%) больных. Однократно оперированы 160 (98.2%) пациентов. Из них астроцитомой выявлена у 75 (46,87%), олигоастроцитомой у 31 (19,37%), олигодендроглиомой у 54 (33,75%) больных.

По поводу продолженного роста опухоли проходили лечение 116 (72.5%) больных. Из них астроцитомой выявлена у 47 (40,5%), олигоастроцитомой у 28 (24.1%), олигодендроглиомой у 41 (35.3%) больных (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту в зависимости от степени анаплазии (n=163)

Гистологический диагноз	Абсолютное число	Возраст					
		До 20	21-30	31-40	41-50	51-60	61 и более
Астроцитома	78	2	9	19	34	11	3
Олигоастроцитома	31	-	5	8	10	5	2
Олигодендроглиома	54	-	4	13	34	3	-
Итого	163	2	18	40	78	19	5

Дважды оперированы 116 (72,5%), трижды и более - 29 (18,12%) пациентов. В группе продолженного роста у 27 (16,56%) пациентов произошла злокачественная трансформация опухоли из Grade III в Grade IV.

В первой группе выделено три подгруппы пациентов: первая – оперированы с учетом данных фМРТ, трактографии и с использованием нейрофизиологического мониторинга – 24. Группа контроля – 24 пациентов, которые были оперированы без дополнительного обследования.

Вторая подгруппа пациентов – получавшие при лечении специфическую иммунотерапию на основе аутологичных дендритных клеток – 8 пациентов. Лечение этих пациентов проводилось в ФГБУ ННИИТО Минздравсоцразвития России, по решению этического комитета от 24.10,2011 за № 7 и Ученого Совета института от 25.10,2011 за № 8, с августа 2011г.

Третья подгруппа – 22 (13,8%) больных с опухолями Grade III, которым проводилось молекулярно-генетическое исследование eNOS.

Вторую группу, в которой проводился анализ метаболитов в плазме крови, составил 81 пациент. В этой группе с опухолями Grade IV было 30 (37%) пациентов, Grade III – 22 (27,2%), Grade II – 19 (23,5), доброкачественные опухоли (менингиомы, невриномы – 10 (12,3%) пациентов. Проводилось исследование 47 метаболитов: 2-гидроксипутират, 2-гидроксисовалерат, 2-оксоизокапроат (кетолейцин), 3-гидроксипутират, аденозинтрифосфат, аденозиндифосфат, аденозинмонофосфат, ацетата, ацетоацетат, ацетон, аланин, аскорбат, аспаргин, аспарат, кармитин, холин, цитрат, креатин, формат, фумарат, глюкоза, глютамин,

глицерол, глицин, гистидин, гидроксиацетон, гипоксантин, изонин, изолейцин, лактат, лейцин, манноза, метанол, метионин, метилгуанидин, О-фосфохолин, орнитон, фенилаланин, пролин, пируват, треонин, трептофан, тирозин, мочеви́на, уридин, валин, вальпроат. Степень радикальности удаления опухолей оценивали по следующим условным критериям: тотальным считали удаление более 95%, субтотальным 80-94%, частичным – 50-80%, менее 50% опухоли – открытая биопсия. При выполнении контрольного КТ после операции обследование проводили через 24 часа после удаления опухоли. При выполнении контрольных МРТ после операции обследование проводили через 24 -72 часа после удаления опухоли. Распределение больных по исследуемым подгруппам представлено на рисунке 1.

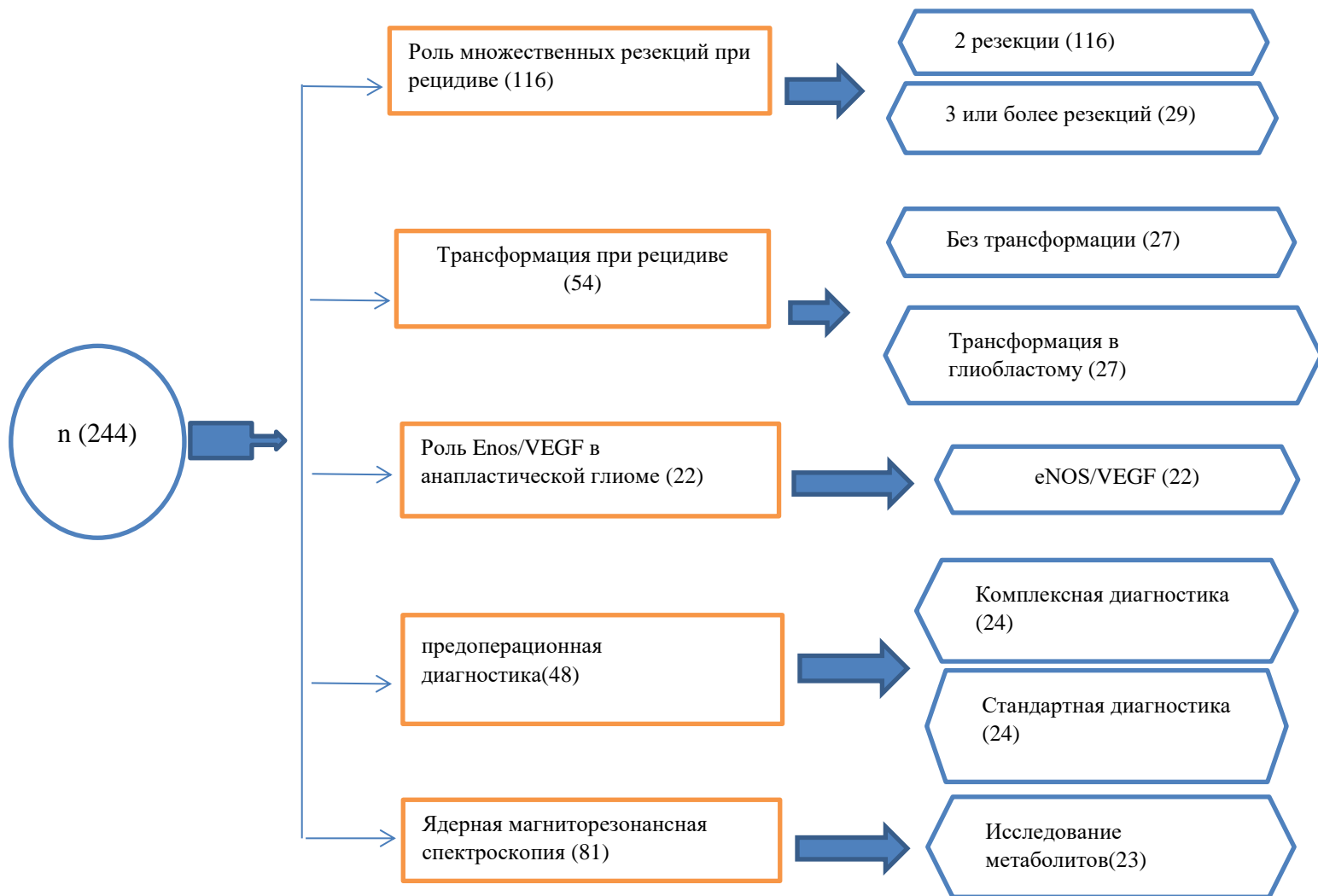


Рисунок 1 – Распределение больных на группы по виду обследований

При распределении больных в зависимости от результатов гистологических исследований мы пользовались международной классификацией ВОЗ (Lyon., 2007) для архивной группы пациентов. Для оперированных после 2016 г., пользовались последней классификацией ВОЗ от 2016 г с учетом данных молекулярно-генетического обследования – (IDH, MGMT, 1p19q) (Louis DN 2016). Согласно классификации к опухолям Grade IV отнесены глиобластомы, к опухолям Grade III анапластические астроцитомы, анапластические олигоастроцитомы, анапластические олигодендроглиомы, к опухолям Grade II – диффузные астроцитомы.

Согласно классификации С. Daumas-Duport (1992), при определении степени злокачественности всех нейроэпителиальных опухолей является выделение четырех основных критериев: митозов, эндотелиальной пролиферации, ядерного полиморфизма, некрозов. Исходя из наличия или отсутствия этих признаков, выделяют следующие степени злокачественности: I – отсутствие признаков (критериев) злокачественности, II – наличие одного из признаков (критериев) злокачественности, III – наличие двух признаков (критериев) злокачественности, IV – наличие не менее трех признаков (критериев) злокачественности (Daumas-Duport С., 1992).

При удалении опухолей применяли высокооборотную дрель (Aesculap), операционные микроскопы (Leyka, Pentero 800, Vario 700), микрохирургический инструментарий, ультразвуковой сканер (Flex Focus 800) ультразвуковую установку УЗХ-9301-ОХ-МЕДЭЛ, навигационную установку StealthStationS7, нейрофизиологический мониторинг Inomed (США). Первичная информация по пациентам получалась из историй болезни пациентов, данные из которых вносились в расширенные Excel таблицы. Краткая информация о пациентах представлена в приложении 1. У всех пациентов был изучен анамнез, данные обследования или проведены необходимые диагностические манипуляции, направленные на верификацию основного и сопутствующих заболеваний при проспективном исследовании. Дизайн исследования: простое, слепое,

ретроспективное и проспективное исследование больных опухолями Grade III и опухолями головного мозга.

2.2 Методы предоперационной нейрорентгенологической диагностики

Всем пациентам перед операцией и после неврологического обследования была проведена КТ 14 (8,58%) или МРТ 149 (91,41%) с контрастированием по поводу внутричерепной опухоли. Это помогало в предоперационном планировании, поскольку изображения способны показать местоположение опухоли и ее связь с окружающими структурами, такими как сосуды, желудочки, субарахноидальное пространство, базальные структуры мозга, а также его близость к функционально важным зонам. Для опухолей, расположенных в функционально важных зонах, использовались дополнительные инструментальные диагностические методы, такие как трактография и ФМРТ, чтобы помочь в предоперационном планировании избежать или минимизировать послеоперационный дефицит. Пациентам с опухолями, близкими к важным сосудам, в дополнение к данным МРТ проводилась КТ – ангиография артерий 46 (18,5%) и МР-венография 12 (4,8%). Использование КТ и МРТ было основным этапом для определения локализации и планирования операции, а также для определения того, нужна ли дальнейшая инструментальная диагностика или нет. Компьютерный томограф, который использовался для диагностики – Toshiba (Япония) и МРТ проводили на томографе Siemens Essenza 1,5T (Германия), с применением 8-ми канальной поверхностной катушки для головы. КТ исследования выполнялись на томографе Toshiba Aquilion 32. Проводилось стандартное КТ обследование с возможностью мультипланарной реконструкции и 3D реконструкции.

При проведении МР-трактографии использовались последовательности T1 MPR (multiplanar reconstruction) в сагиттальной плоскости и эхо-планарная

диффузионно-тензорная импульсная последовательность в аксиальной плоскости, количество направлений диффузии – 20, факторы диффузии: 0, 1000 с/мм².

Для функциональной МРТ использовалась T2* эхо-планарная последовательность, TR = 3000 мс, TE = 54 мс, FA = 90, FOV = 192 мм; матрица 64 × 64 разрешение среза 3 × 3 мм²; 25 аксиальных срезов, толщиной 4 мм; с расстоянием между срезами 1 мм, количество повторений = 90; время исследования 4 минуты 36 секунд. При проведении фМРТ применялась блоковая парадигма. Она состояла из 9 блоков длительностью по 30 секунд, по схеме П-А-П-А-П-А-П-А-П, где П – покой, А- активация. Использовались стандартные парадигмы из набора программы Activa (NordicNeuroLab).

Для определения зоны Вернике в качестве задания использовалась аудиозапись с речью, для определения зоны Брока пациенту на МР-совместимом экране демонстрировалась буква и предлагалось мысленно проговаривать на эту букву слова, для определения первичных моторных зон руки и ноги предлагалось выполнять движения соответствующими конечностями во время предъявления зрительного стимула – мигающего зеленого круга.

Для пациентов с продолженным ростом использовались дополнительные методы диагностики, такие как ПЭТ с метионином 28 (17,17%), МР перфузия 18 (11,04%) для выявления некроза после лучевой терапии, уточнения степени злокачественности и факта продолженного роста. ПЭТ КТ с метионином проводилось в г. Санкт-Петербург в институте мозга человека им Н.П. Бехтеревой РАМН- Toshiba (Япония) и МРТ Signa excite (America) 3 Тс.

2.3 Общая характеристика оперативных вмешательств

В начале операции данные КТ или МРТ, или ФМРТ и трактографии вносятся в навигационную установку StealthStationS7, что, при наличии необходимых навыков, занимает около 5-7 мин. Система позволяет использовать все существующие возможности переноса данных КТ/МРТ - данных в формате Dicom-3 (лазерный диск, флэшка). После введения пациента в наркоз и обязательной

фиксации головы в скобе «Мейфилда» производится регистрация больного. Важно отметить, что для повышения точности регистрации необходимо использовать неповрежденные лазерные отражающие сферы на всех регистрирующих инструментах.

После завершения регистрации для контроля точности в качестве пространственных реперных точек используются определенные анатомические ориентиры: внутренний слуховой проход, латеральные углы глазной щели, впадина на переходе носа в основание черепа. При повторных операциях – фрезевые отверстия (Рисунок 2).

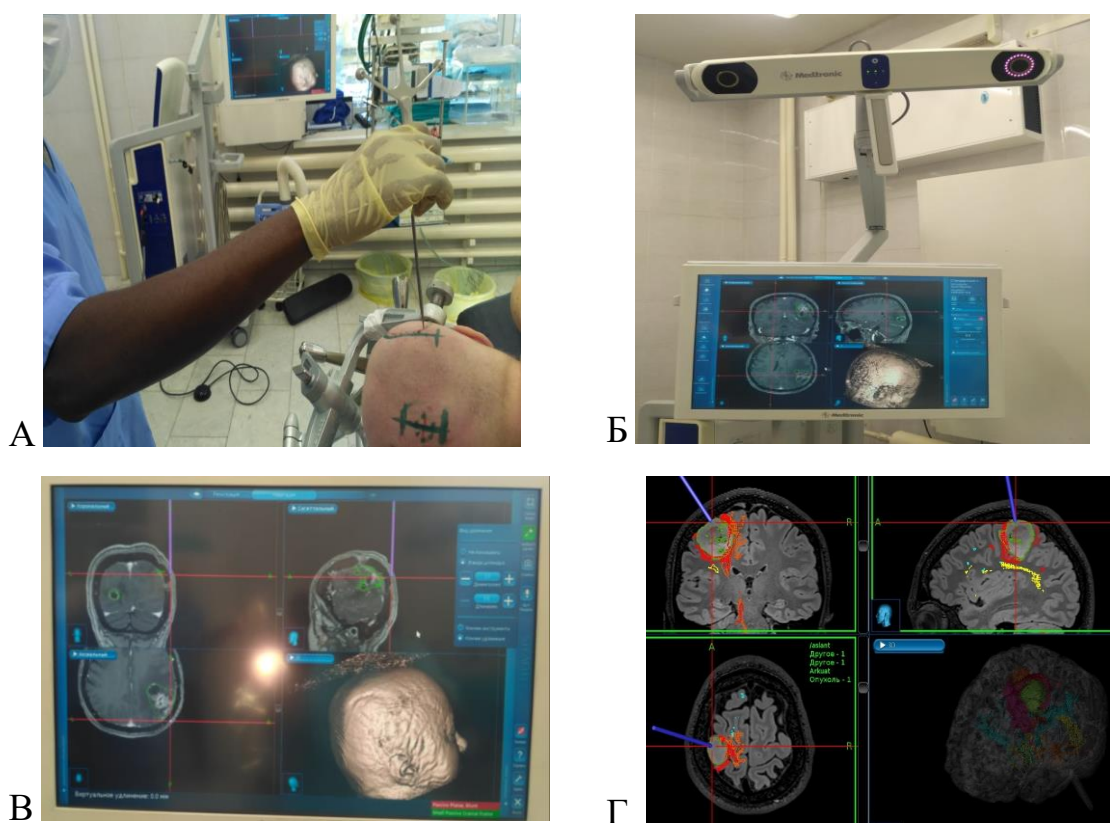


Рисунок 2 – На рисунках А, Б, В, Г показаны этапы регистрации и контроля точности нейронавигации. На рисунке отражен внешний вид навигационной установки, определение точности навигирования и данные трактографии, внесенной в систему навигации (А) использование навигационного указателя на коже для определения местоположения и размера трепанации; (Б) изображение МРТ, показывающее опухоль на навигационном экране; (В) навигационный указатель, определяющий точное местоположение опухоли для плановой резекции; (Г) Трактография, показывающая взаимосвязь основных трактов по отношению к опухоли

В ходе операции навигационная система постоянно отслеживает положение хирургических инструментов в ране и отражает эти данные на предоперационных КТ/МРТ – на экране монитора навигации.

При объединении микроскопа Pentero с навигационной установкой инструментом-указкой становится оптическая ось микроскопа, а точнее фокусировку в ране и длину этой виртуальной указки система определяет исходя из используемого фокусного расстояния микроскопа.

При выполнении операции пациентам в состоянии бодрствования (awake), мы использовали внутривенное введение пропофола и фентанила (наркотический анальгетик), затем перед интубацией трахеи вводили миорелаксант средней продолжительности действия (тракриум).

После локализации с помощью нейромониторинга коркового представительства речевых участков доступы осуществлялись в функционально «немых» зонах. После начала удаления опухоли проводили выявление речевых трактов: дугообразный тракт и нижний передне-затылочный тракт, которые при стимуляции вызывали фонематическую и семантическую парафазию. Анартрия возникала при стимуляции вентрального премотора (Аслантового тракта). Сохранение этих структур было существенно, так как они становились границами для резекции опухоли. У 60% больных интраоперационная стимуляция вызывала судороги, которые контролировались холодным физиологическим раствором.

Корковую стимуляцию речевых зон проводили биполярным стимулятором ассоциативных речевых трактов - проводили при токе 12-2 мА согласно протоколу лаборатории нейролингвистики.

Кортикальное тестирование сенсомоторных зон проводили с помощью биполярной стимуляции. Глубокое картирование проводили с использованием монополярного стимулятора по методике Тэнигучи. Удаление сенсомоторных зон проводили по протоколу непрерывного динамического картирования двигательных путей в диапазоне 20-1 мА, постепенно снижая силу стимуляции до определения минимального порога возбудимости.

Этапы пред и интраоперационного ведения пациентов включали в себя следующее:

- 1) Оценка неврологического статуса пациента, его возраст, соматическую патологию.
- 2) Оценка данных МРТ и дополнительных данных (при необходимости) ФМРТ и трактографии, КТ ангиографии (локализация опухоли, вовлеченность в ФЗЗ, предполагаемый гистологический характер опухоли).
- 3) Забор крови на метаболический анализ.
- 4) Оперативное вмешательство (с интраоперационной диагностикой или без нее).
- 5) Послеоперационное гистологическое и молекулярно-генетическое исследование опухоли (IDH, MGMT, eNOS, при необходимости 1p/19q)

2.4 Краткая характеристика метода ЯМР спектроскопии

ЯМР спектроскопию применяли для исследования метаболитов в замороженной сыворотке крови больных. Методика получения материала для исследования заключалась в следующем: натощак, до приема медикаментов, из кубитальной вены забирали 5 мл крови без создания большого разрежения, чтобы избежать гемолиза. Затем кровь незамедлительно центрифугировалась в центрифуге, поддерживающей температуру 4°C с частотой 1000 об/мин в течение 15 мин. Отделенную плазму в количестве 1,0 мл помещали в эппиндорф, закупоривали и нумеровали, замораживали в холодильнике при температуре -85°C. Таким образом, материал был готов к длительному хранению и транспортировке. В лабораторию для исследования плазма доставлялась в переносном холодильнике.

Используемый способ подготовки плазмы крови к ЯМРС обеспечивает длительную консервацию и транспортировку исследуемого субстрата без влияния на результат исследования.

В дальнейшем при исследовании было идентифицировано 47 уникальных веществ в плазме крови.

Исследование проводили на приборе AVANCE 700, Анализ МР- спектров проводился с использованием информации из базы данных HMDB (Human Metabolome Database).

2.5 Краткое описание иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования

Для гистологического исследования опухолевую ткань и перифокальную зону забирали из нескольких участков. Исследование проводили после предварительной фиксации материала в 10% растворе нейтрального формалина. Затем на аппарате «ExcelsiorES» (ThermoScientific) проводилась стандартная гистологическая проводка материала. Затем с использованием заливочной станции «HistoStar» (ThermoScientific) изготавливались парафиновые блоки (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Изображение парафиновых блоков

Серийные срезы толщиной 4-6 микрон получали на микротоме «MicromHM 325» (ThermoScientific) (Рисунок 4).

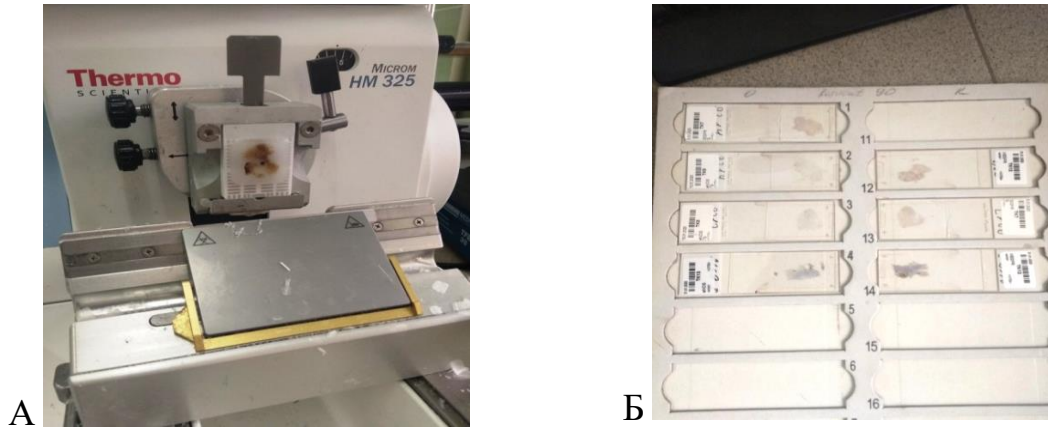


Рисунок 4 – На рисунке: (А) ротационный микротом с установленным в держатель блоком; (Б) Срезы на предметных стеклах, полученные на микротоме

Затем эти срезы окрашивали гематоксилином и эозином и заключали в монтирующую среду. Микроскопирование и фотофиксация проводились с использованием морфометрического комплекса «LeicaDMR». Приготовление полутонких срезов толщиной 1 микрон из полимеризованных эпоновых блоков проводили на ультрамикротоме PowerTome PC (RMCProducts). Образцы ткани предварительно фиксировались по стандартной методике в 2.5%-ном глутаровом альдегиде на фосфатном буфере с последующей дофиксацией четырехокисью осмия, проводкой и заключением в эпоксидную смолу. Полихромное окрашивание полутонких срезов метиленовым синим - азуром II - основным фуксином, контрастно выделяющим цитологические детали, проводили в соответствии с рекомендациями Humphrey с соавторами (1974) после предварительного удаления смолы. Для выявления белковых молекул, играющих роль в васкуляризации опухолей проводили иммуногистохимическое окрашивание.

Иммуногистохимическое окрашивание проводили в автоматизированном модуле – BOND-MAX. Использовали систему детекции Bond polymer refine detection (протокол F) (Leica Biosystems, UK). Использовали кроличьи поликлональные антитела к VEGFR (Diagnostic Biosystems, Netherlands), к Nitric

oxide synthase-endothelial (eNOS) (Spring, USA) и IDH1 R132H (Dianova, Германия). Протокол окрашивания включал предварительную депарафинизацию срезов и демаскировку в течении 20 минут при температуре 98-99 С°. Далее проводили инкубацию срезов с первичными антителами, были использованы моноклональные мышинные антитела к Ki67, clone MIB-1 (Dako, Дания), кроличьи поликлональные антитела к VEGFR (Diagnostic Biosystems, Netherlands), антитела к Nitric oxide synthase-endothelial (eNOS) (Spring, USA), антитела к MGMT протеину, Clone EP337 (Epitomics, USA), антитела к IDH1 (R 132H, Clone H09 (Dianova, Germany).

Обработка данных проводилась количественным и полуколичественным методами. Для морфометрической обработки результатов использовался микроскоп Leica, объектив x5 x10, x20, x40, x100, окуляр x10,

При оценке маркеров Ki-67 и MGMT с положительной экспрессией считались клетки, имеющие ядерное коричневое окрашивание. В случае маркеров IDH1, VEGFR и eNOS – цитоплазматическое или комбинация цитоплазматического и ядерного коричневого окрашивания. Мембранное и фоновое окрашивание, зоны некроза и мозговой ткани, а также любая реакция неопухолевых клеток не учитывались. Оценка этих маркеров осуществлялась по шкалам выраженности и распространённости. Выраженность имела стандартные градации: слабая, умеренная и выраженная, в зависимости от интенсивности окрашивания. Результаты оценки распространённости были сформированы в группы: менее 1/10 окрашенных клеток, от 1/10 до 1/3 окрашенных клеток, от 1/3 до 1/2 окрашенных клеток, более 1/2 окрашенных клеток. Последние две группы при умеренной или большей выраженности расценивались как наличие положительной экспрессии. Подсчёт митотического индекса Ki-67, MGMT осуществлялся в 10 полях зрения на увеличении x400, поля зрения выбирались по принципу горячих точек. Подсчитывалась доля окрашенных опухолевых клеток от всех опухолевых клеток на исследуемой площади. Цифровые значения полученных результатов выражались как средняя доля в процентах в 10 полях зрения. При оценке MGMT ядерное окрашивание в менее 15% опухолевых клеток расценивалось как наличие метилирования промотора MGMT. Оценка статуса коделеции 1p/19q проводилась

при помощи флуоресцентной гибридизацией *in situ* (FISH) с применением зондов Deletion Probe Kit 1p36/1q25 and 19q13/19p13 (Cytocell, UK).

Результат гибридизации оценивался с использованием флуоресцентного микроскопа, оснащенного соответствующими фильтрами для DAPI, а также двух используемых флуорофоров. Отношения сигналов 100 неперекрывающихся ядер оценивались отдельно для хромосом 1 и 19. В то время как нормальные ядра показывали отношение диплоидного сигнала 2/2, ядро интерпретировалось с делецией, если целевой сигнал равен 0 или 1 по отношению к нормальным или избыточным контрольным сигналам. Доли ядер, демонстрировавших делецию или относительную делецию при наличии полисомии, суммировались и выражались в процентах. Если доля ядер с делецией превышало пороговое значение 70 % как в локусе 1p36, так и 19q13, то новообразование определялось с наличием коделеции 1p/19q.

2.6 Статистическая обработка исследований

Математический и статистический анализ проводился на персональном компьютере с windows 10 с программой STATISTICA 10, Graph pad prism и IBM SPSS. Так как распределение подавляющего большинства количественных показателей в соответствии с критерием Шапиро-Уилка не соответствовало нормальному, то использовали преимущественно непараметрические критерии.

Сравнение двух независимых групп по сопутствующим факторам производилось с применением критериев непараметрической статистики (U-критерия Манна-Уитни; точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса, критерий χ^2 Пирсона). При количестве независимых выборок более двух использовали тест Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis). При анализе полученных категориальных показателей использовали критерий χ -квадрат Пирсона (Pearson chi-square), а также точный критерий Фишера. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера. Оценивались общая продолжительность жизни, ее рассчитывали от даты хирургического вмешательства до исхода, а также время до

прогрессирования. Была построена кривая дожития больных. Кривые дожития анализировали по оценкам Каплан–Мейера и для определения корреляции факторов на исход события использовали критерий хи-квадрат и V Крамера.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Общая характеристика полученных результатов

Проведен анализ результатов лечения 163 пациентов, с анапластической глиомой из них с продолженным ростом - 116 (демографический профиль, симптомы, тип операции и объем резекции, тип послеоперационного лечения представлен ниже). Данные были изучены ретропроспективно из регистра нейрохирургических отделений Приволжского исследовательского медицинского университета Российской Федерации. Министерство здравоохранения России, Городская клиническая больница № 39, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко. Возрастной диапазон пациентов составляет от 18 до 79 лет, средний возраст составил 48 ± 5 лет, 83 мужчин и 80 женщины. Основными клиническими симптомами были: головная боль - 105 (64.41%), судороги - 38 (23.31%), общая слабость - 32(19.63%), тошнота и рвота - 43 (26.38%), головокружение -11(6.74%), когнитивные нарушения - 5(3.06%), речевые нарушения - 19 (11.65%) нарушения чувствительности – 34 (20,85%). Гистологический анализ опухолей показал, что в 78 (47,9%) случаях была диагностирована - астроцитомы, в 31(19,0%) - олигоастроцитомы, в 54 (33,1%) - олигодендроглиомы. Среди них 13 были IDH-мутация и 11 IDH дикого типа. Трое из 13, протестированных на коделецию 1p/19q, были положительными. Опухоли располагались в лобной – 52 (31,9%), височной – 38 (23,3%), теменной – 33 (20,2%), затылочной -16 (9,8%), в двух долях – 10 (6,2%) и срединная локализация – 14 (8,6%). Большинство опухолей располагались в правом полушарии. Лобная и височная доли были наиболее часто поражаемыми областями (55.21%), при этом височная и затылочная доли составляли 23.31% и 9.81% соответственно. 76 (46,62%) опухолей были обнаружены в правом полушарии, 63 (38,65%) - в левом. Срединная /двусторонняя-24(14,72%), средний диаметр опухолей составил 5 см. В среднем, пациентам было проведено 2 операции, при первой выявлена анапластическая глиома.

В качестве базовой линии использовалась предоперационная диагностика, включавшая неврологический осмотр для всех пациентов с последующей компьютерной томографией (КТ n=14) пациента или (МРТ n=149) с контрастированием. Функциональная МРТ и трактография были выполнены в тех случаях, когда опухоли располагались в функционально значимых областях головного мозга (n=24). Рецидивирующий рост был выявлен путем выполнения рутинной контрольной МРТ, выполненной через 1 месяц после завершения лучевой терапии, и в дальнейшем, выполняемым каждые 3 мес. (согласно стандартам оказания специализированной медицинской помощи пациентам с новообразованиями головного мозга и мозговых оболочек) на фоне противоопухолевой терапии и сравнения с первым предоперационным снимком МРТ. Когда было трудно выявить рецидивирующий рост, выполнялась ПЭТ-КТ с метионином для дифференциальной диагностики с постлучевым некрозом. Было проведено обследование 28 (17,1%) больным. Пациентам проводилась полная или тотальная резекция опухоли, субтотальная, частичная и биопсия. Объем резекции оценивали путем сравнения предоперационной КТ и МРТ с послеоперационными КТ и МРТ, которые обычно выполнялись в течении 24 ч после операции. Тотальная резекция была достигнута у 56 из 160 пациентов, субтотальная резекция у 70 пациентов, частичная у 32, биопсия у 2 пациентов. Лечение, полученное пациентами, было хирургическим; только хирургическое- 42; хирургия + лучевая терапия - 41; хирургия + химиотерапия - 34; хирургия + лучевая терапия + химиотерапия - 43. Из 77 пациентов 34 получали одновременную химиотерапию темозоломидом, а 41 пациента получали одновременную и адъювантную с темозоломидом. Адъювантная терапия включала лучевую терапию, химиотерапию темозоламидом, полихимиотерапию PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин), химиотерапию циклофосфамидом (СТх). 49 пациентов получали темозоламид с, 15 пациентов получали полихимиотерапию PCV (прокарбазин, ломустин и винкристин), 5 пациентов получали циклофосфамид (СТх) и 8 пациентов получали авастин. Схемы химиотерапии соответствовали стандарту лечения. Схемы химиотерапии выбирались на основе гистологического диагноза, сопутствующих

заболеваний, и возможности побочных эффектов. Лучевая терапия проводилась с помощью трехмерной (3D) конформной ЛТ или модулированной по интенсивности ЛТ. В большинстве случаев СОД ЛТ составляла 60 Гр с РОД 2 Гр. Объем облучения составлял хирургическое ложе и зона гиперинтенсивности на T2 (или FLAIR) на послеоперационной МРТ плюс запас в 1,5–2 см. Контрольная МРТ через 1 месяц после лучевой терапии. У 116 пациентов был зарегистрирован рецидив заболевания. Десять пациентов перенесли операцию по жизненным показаниям при поступлении в связи с тяжелым состоянием.

Таблица 2 – Общая характеристики больных

Признаки	Характеристика	Число пациентов	
1	2	3	
Пол	Мужской	83(50,92%)	
	Женской	80(49,07%)	
Расположение	Слева	63(38, 65%)	
	Справа	76(46, 62%)	
	Срединная /Двусторонняя	24(14,72%)	
Локализация	Лобная	52(31,90%)	
	Височная	38(23,31%)	
	Теменная	33(20,24%)	
	Затылочная	16(9,81%)	
	Две доли	10 (6,13%)	
	Срединная локализация	14(8,58%)	
Гистология	Олигодендроглиома	54(47,85%)	
	Астроцитомы	78(33,12%)	
	Олигоастроцитомы	31(19,01%)	
	известный статус IDH(24)	Мутация	13(54,16%)
		дикий тип	11(45,83%)
Нейровизуализация	МРТ	149(91,41%)	
	КТ	14(8,58%)	
	ФМРТ + Трактография	24(14,72%)	
Размер	>5см	121(74,23%)	
	<5см	42(25,76%)	

Продолжение таблицы 2

1	2	3
Клинические симптомы	Головная боль	105 (64,41%)
	Судороги	38(23,31%)
	Общая слабость	32(19,63%)
	Тошнота /рвота	43(26,38%)
	Головокружение	11(6,74%)
	Когнитивные нарушения	5(3,06%)
	Речевые нарушения	19(11,65%)
	Нарушения чувствительности	34(20,85%)
Число операций	Тотальная	56(35%)
	Субтотальная	70(43,75%)
	Частичная	32(20%)
	Биопсия	2(1,25%)
Лечение	Хирургия	42(26,25%)
	Хирургия + химиотерапия	34(21,25%)
	Хирургия +радиотерапия	41(25,62%)
	Хирургия +химиотерапия + радиотерапия	43(26,87%)
Индекс Карновского	>80	127(77,91%)
	<80	36(22,08%)
Иммунотерапия		8(4,90%)

Нами проанализировано распределение опухолей по локализации в долях головного мозга (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по локализации опухолей

Локализация	Умершие	Выжившие	Всего
Лобная доля	22 (23,40%)	30(43,47%)	52(31.90%)
Височная доля	19 (20,21%)	21(27,53%)	38(23.31%)
Теменная доля	24(25,53%)	9(13,04%)	33(20,24%)
Затылочная доля	10(10,63%)	6(8,69%)	16(9.81%)
Две доли	10(10,63%)	0(0%)	10(6.13%)
Срединная локализация	9(9,57%)	5(7,24%)	14(8.58%)

Получена достоверная разница по локализации опухолей в разных долях головного мозга ($p=0,01$). Полученные данные значимо не расходятся с результатами других исследователей (Ramnarayan R., et al., 2007).

По нашим данным больше всего пациентов было с расположением опухоли в лобной, височной и теменной долях головного мозга. Меньше всего выявлено пациентов с расположением опухолей в затылочной доле, поражением двух и более долей и со срединной локализацией опухоли.

Проведен анализ общей выживаемости в зависимости от локализации опухоли.

По нашим данным максимальной МОВ достигли пациенты с расположением опухоли в затылочной доле – 68 мес. (68мес; 68мес). Затем, в порядке убывания МОВ при расположении опухоли составила: в двух долях – 41 мес. (32,5 мес. - 49,45мес); в лобной - 36 мес. (24,0мес - 47.9мес) в теменной - 31мес (11,4 мес.- 50,6 мес.); при срединной локализации - 24,1мес (19,7 мес.- 49,34 мес.); в височной доле – 26 мес. (9,14 мес. – 42,85мес). МОВ для всех пациентов составила 35 мес. (29,27 мес.- 40,723мес) ($\chi^2 = 2,1$, $p = 0,003$) (приложение А, таблица 1).

Медиана выживаемости в зависимости от локализации представлена на рисунке 5.

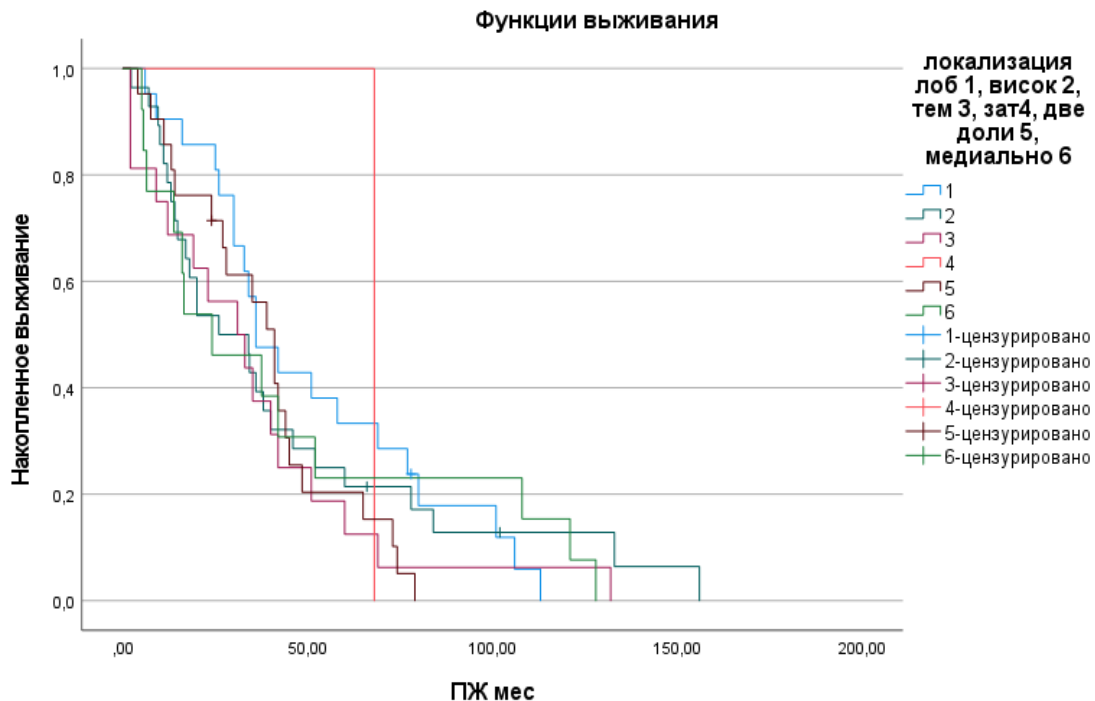


Рисунок 5 – Графическое представление зависимости выживаемости от локализации опухоли. Кривая Каплана Мейера: синяя кривая - лоб, зеленая кривая – висок, красная кривая –затылок, фиолетовая кривая – темя, коричневая кривая – две доли и темно-зеленая кривая – срединная локализация. Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Проведен анализ зависимости выживания пациентов на момент изучения катамнеза от возраста пациентов и состояния по шкале Карновского.

Результаты представлены на рисунках 6,7.

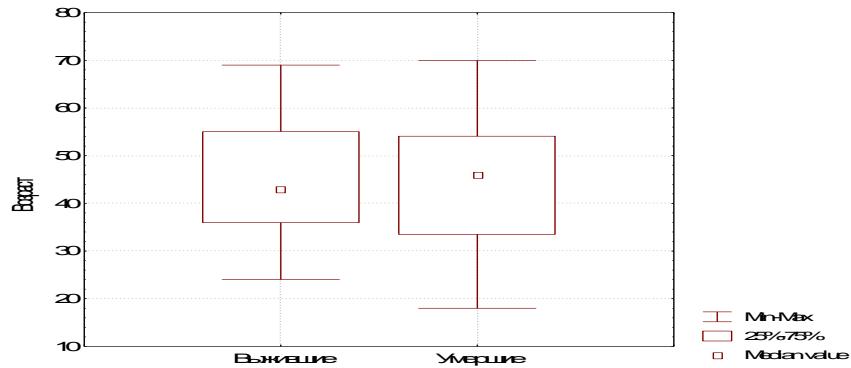


Рисунок 6 – Зависимость выживаемости пациентов от возраста

Достоверной разницы зависимости выживаемости от возраста нами не получено. Возраст не играл существенной роли для выживших – умерших, так как смертность была равномерно распределена по всем возрастным группам

Вместе с тем, нами выявлена достоверная разница между выживаемостью и состоянием по шкале Карновского в раннем послеоперационном периоде после первой операции (Рисунок 7).

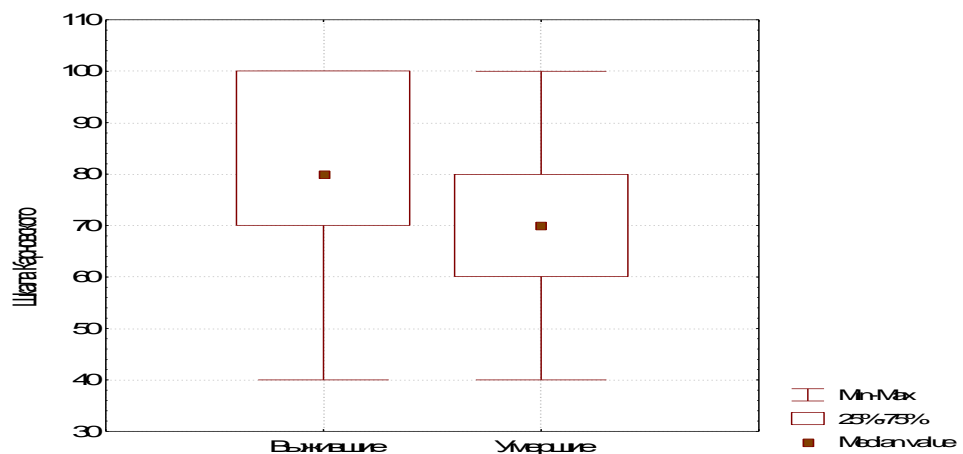


Рисунок 7 – Выжившие - умершие пациенты в зависимости от состояния по шкале Карновского после первой операции

Соотношение между выжившими и умершими и состоянием по шкале Карновского было достоверным ($p < 0,001$)

Более высокий уровень смертности зарегистрирован у больных с состоянием по шкале Карновского ниже 80%. Таким образом состояние пациентов в послеоперационном периоде по шкале Карновского является одним из важных прогностических факторов в лечении анапластических глиом. Полученные нами результаты коррелируют с данными литературы.

Проведен также анализ зависимости выживаемости пациентов на момент изучения катанеза от гистологического характера опухоли. Результаты представлены в таблицах 5, 6.

Таблица 4 – Распределение выживания по гистологическому типу

Гистология AA-1 ОДГ-2 OA-3	Выжившие	Умершие	Всего
AA	35 (48,61%)	43 (47,25%)	78 (47,85%)
ОДГ	21 (29,16%)	33 (36,26%)	54(33,12%)
АО	16 (22,22%)	15(16,48%)	31(19,01%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальная смертность среди пациентов была ожидаемо при AA и составила 47,25%; при ОДГ – 6,29%; минимальная при АО и составила 16,48%.

Проанализирована выживаемость среди исследуемых групп пациентов, отличающихся по гистологической структуре.

Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальной МОВ была при ОДГ и составила 44 ($34,34^1 - 53,6^2$) мес.; МОВ при AA – 34,25 ($21,37^1 - 47,1^2$) мес. МОВ при OA - 34 ($27,39^1 - 40,6^2$) мес. МОВ при всех опухолях AA, ОДГ, OA составила 38 ($32,217^1 - 43,783^2$) ($p = 0,012$) мес. (приложение А, таблица 2).

Исследуемые группы достоверно не отличались по полу, возрасту, получаемой терапии и локализации.

Графически результаты представлены на кривой Каплана Мейера (Рисунок 8).

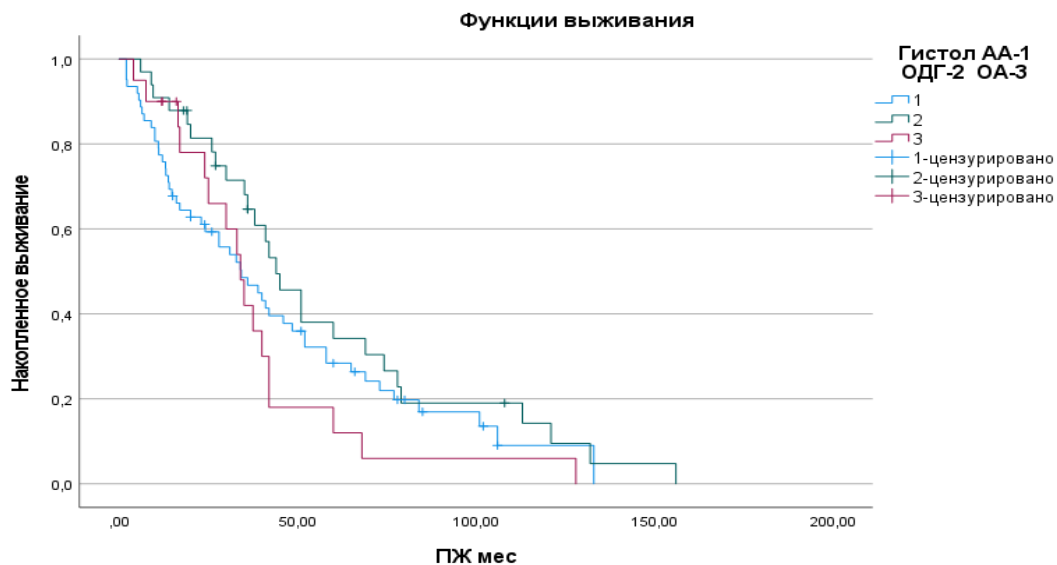


Рисунок 8 – Графическое представление зависимости выживаемости от гистологии. Синяя кривая - анапластическая астроцитома, зеленая кривая – анапластическая олигодендроглиома, фиолетовая кривая - олигоастроцитома. Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Проанализировано распределение пациентов в исследуемой группе по локализации опухоли в доминантном и не доминантном полушарии головного мозга (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов по доминантному полушарию

Локализация	Выжившие	Умершие	Всего
Лобная доля	10(30,30%)	29(42,02%)	39(38.23%)
Височная доля	18(54,54%)	10(14,49%)	28(27.45%)
Теменная доля	2(6,06%)	17(24,63%)	19(18.62%)
Две доли	1(3,03%)	5(7,24%)	6(5.88%)
Срединная локализация	2(6,06%)	8(11,59%)	10(9.80%)

На момент завершения исследования отмечена достоверная разница по соотношению между выжившими и умершими пациентами в зависимости от локализации опухолей пациентов в доминантном полушарии ($p=0,02$).

Нами изучена зависимость выживаемости от локализации опухолей в доминантном полушарии.

По нашим данным максимальной МОВ достигли пациенты с расположением опухоли в двух долях - 42 мес. (39,0мес - 44,9мес). Затем МОВ при расположении опухоли составила в теменной - 40 мес. (13,7 мес.- 66,2 мес.); в височной доле – 34,2 мес. (12 мес. – 55,7 мес.); в лобной - 33 мес. (5,10мес -60,8мес); при срединной локализации - 24,1 мес. (10,61 мес.- 49,7мес,) (приложение А, таблица 3).

МОВ для всех пациентов составила для домин полушарии – 34,2 мес. (26,91 мес1- 41,5мес 2) ($p = 0,010$)

Графически результаты представлены на кривой Каплана Мейера (Рисунок 9).

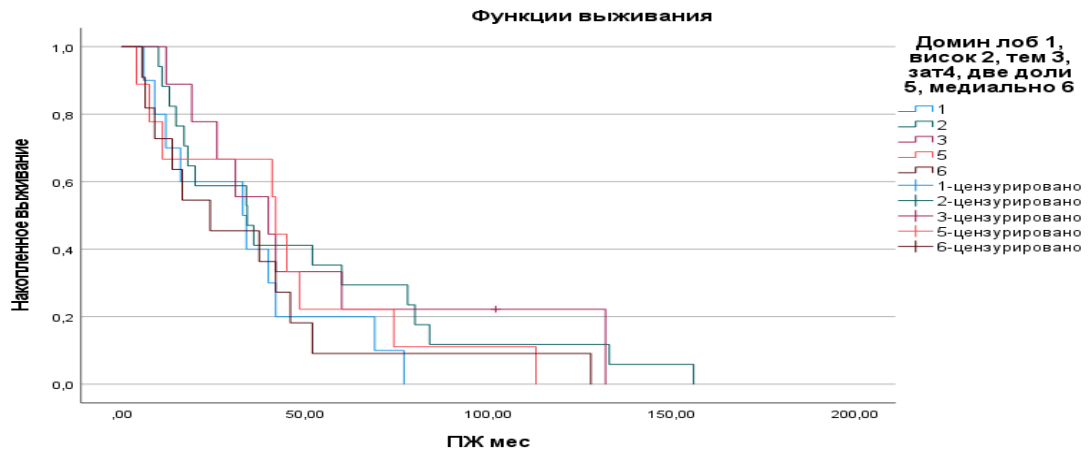


Рисунок 9 – Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по локализации опухоли в доминантном полушарии. Синяя кривая - лоб, зеленая кривая – висок, красная кривая –затылок, фиолетовая кривая – темя, коричневая кривая – две доли и темно-зеленая кривая – срединная локализация. Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Проанализировано также распределение пациентов в исследуемой группе по локализации опухоли в недоминантном полушарии головного мозга (Таблица 6) и на рисунке 8.

Таблица 6 – Распределение пациентов в недоминантном полушарии

Локализация	Выжившие	Умершие	Всего
1	2	3	4
Лобная доля	8(30,76%)	5(14,28%)	13(21.31%)

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
Височная доля	2(7,69%)	8(22,85%)	10(16.39%)
Теменная доля	8(30,76%)	7(20%)	14(22.95%)
Затылочная доля	5(19,23%)	11(31,42%)	16(26.22%)
Две доли	1(3,84%)	3(9,37%)	4(6.55%)
Срединная локализация	3(11,53%)	1(2,85%)	4(6.55%)

Получена достоверная разница по частоте локализации опухолей в указанных группах пациентов в недоминантном полушарии ($p=0,02$). Чаще всего опухоли располагались в затылочной, теменной и лобной долях головного мозга. Реже в недоминантном полушарии опухолью поражались две доли и срединные структуры мозга. При рассмотрении зависимости между выживаемостью и статусом пациентов (выжившие/умершие) в недоминантном полушарии выявлена достоверная разница – $p=0,01$.

По нашим данным максимальной МОВ достигли пациенты с расположением опухоли в затылочной-68 мес. (68мес -68мес); Затем МОВ при расположении опухоли составила при срединной локализации - 36 мес. (19,75 мес.- 85,45 мес.); в двух долях - 35 мес. (15мес - 49,45мес); в лобной - 32,8 мес. (23,0 мес - 42.5мес); в теменной - 23 мес. (6,4 мес.- 50,6 мес.); в височной доле – 9,5 мес. (1 мес.–17,9 мес.); МОВ для всех пациентов составила для недоминантной локализации – 32,8 мес. (23,67 - 41,92) ($\chi^2 = 15,074$, $p = 0,010$) (приложение А, таблица 4).

Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по локализации опухоли (Рисунок 10)

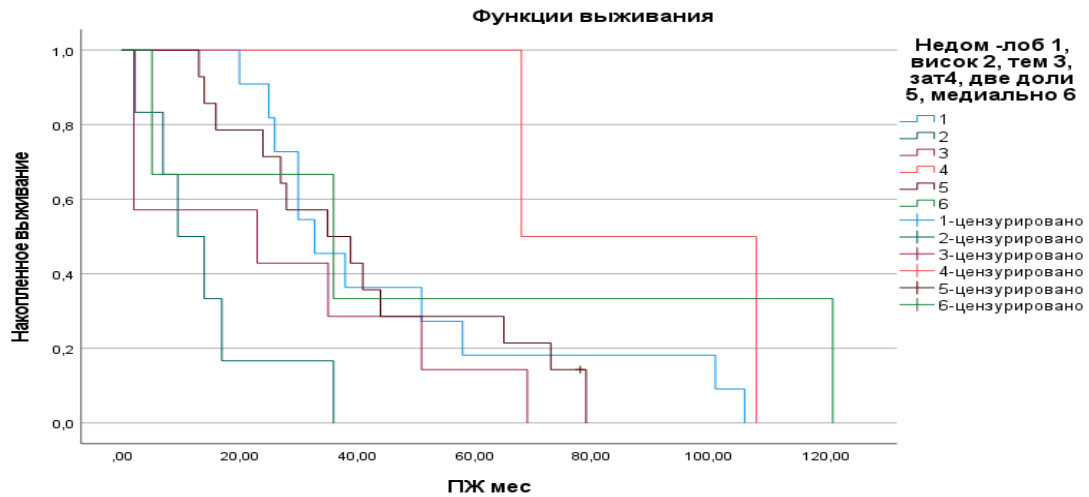


Рисунок 10 – Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по локализации опухоли в недоминантном полушарии. Синяя кривая- лоб, зеленая кривая – висок, красная кривая –затылок, фиолетовая кривая – темя, коричневая кривая – две доли, темно-зеленая кривая – срединная локализация. Ось X – Продолжительность жизни в мес, ось Y – увеличение выживаемости

Частота по умершим в зависимости от доминантного или недоминантного полушария различалась ($p=0,02$).

Общее количество пациентов, с расположением опухолей в доминантном полушарии составило 102 (62,57%) в недоминантном 61 (37,42%). Достоверной разницы зависимости выживаемости от расположения опухоли в разных долях головного мозга в недоминантном полушарии нами получено ($p= 0,010$).

Стандартными методами лечения после удаления опухоли является лучевая терапия и химиотерапия и комбинация методов. Результаты распределения пациентов по методу лечения и зависимости выживаемости от применяемых методов лечения представлены в таблице 7 и на рисунке 9.

Таблица 7 – Распределение по применяемым методам лечения

Лечение	Умершие	Выжившие
ЛТ-1	21(23,07%)	24(34,78%)
ХТ-2	13(14,28%)	21(30,43%)
ЛТ+ХТ-3	19(20,87%)	24(34,78%)
Только хирургическое- 4	38(41,75)	0(0%)

Количество умерших пациентов на момент завершения исследования при различных видах лечения достоверно отличается $p < 0,001$. Смерть была минимальной при комплексном лечении – операция+ЛТ+ХТ и максимальной при только хирургическом лечении.

Полученные данные свидетельствуют, что максимальной МОВ была при лечении опухоли: хирургическое + лучевая терапия + химиотерапия – 80 (66,6 – 93,3) мес.; затем хирургическое + химиотерапия – 46 (33,1 - 58) мес.; хирургическое + лучевая терапия – 33 (27,3 – 38,6) мес.; только хирургическое – 14 (23,0 - 42,5) мес. МОВ по виду лечения- 38,9 (33,2 - 44,) мес. ($\chi^2 = 53,1$, $p = 0,001$) (приложение А таблица 5).

Проверка равенства распределений выживания для различных уровней лечение ЛТ-1, ХТ-2, ЛТ+ХТ- 3, только хирургическое - 4.

Графически зависимость выживаемости от вида лечения представлена на рисунке 11.

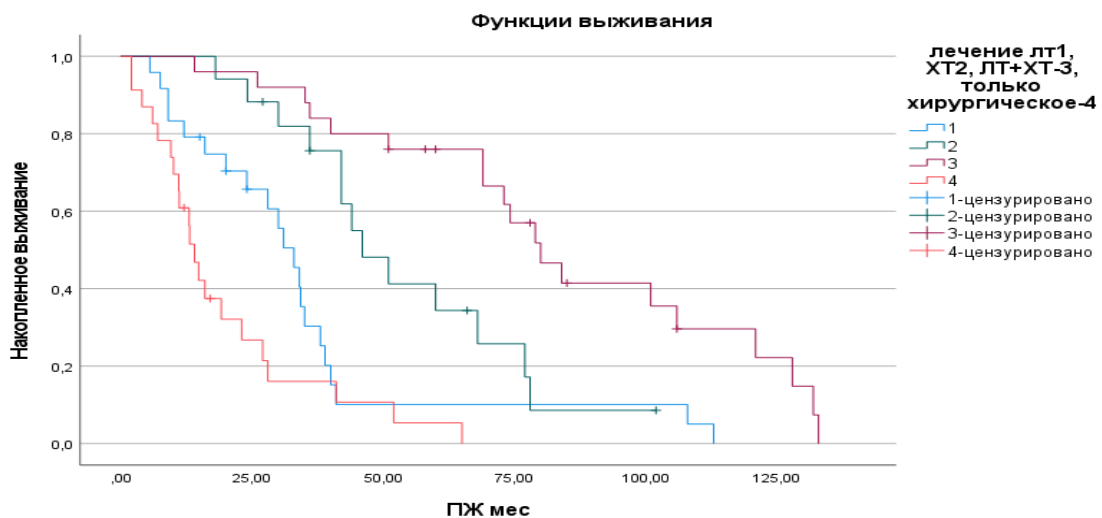


Рисунок 11 – Изображение выживаемости Каплана Мейера в зависимости от лечения. Синяя кривая - хирургическое лечение +лучевая терапия, зеленая кривая– хирургическое лечение + химиотерапия, красная кривая – только хирургическое лечение, фиолетовая кривая - хирургическое лечение +лучевая терапия + химиотерапия. Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

По нашим данным получено достоверное отличие по эффективности применяемых методов терапии. Максимально эффективной оказалась комбинация

удаления опухоли с лучевой и химиотерапией 80 ± 9 мес. ($p=0,001$). Нами проанализировано соотношение пациентов в группе по степени радикальности удаления опухолей (Таблица 8) и зависимость выживаемости от степени резекции опухоли (Рисунок 13).

Таблица 8 – Соотношение пациентов в группе по степени резекции опухолей

Резекция	Выжившие	Умершие	Всего
Без операции	0(0%)	3(3,26%)	3 (1,84%)
Тотальная -1	36 (50,70%)	22(23,91%)	58(35,58%)
Субтотальная-2	25 (35,21%)	43(46,73%)	68(41,71%)
Частичная -3	10(14,08%)	22(23,91%)	32(19,63%)
Биопсия -4	0(0%)	2(2,71%)	2(1,22%)

Смертность при различных типах операций достоверно отличается ($p < 0,01$). Так, при тотальном удалении на момент завершения сора катамнеза выявлено максимальное количество выживших и минимальное количество умерших пациентов. При субтотальном удалении и биопсии отмечается прогрессивное нарастание количества умерших пациентов и снижение количества выживших. Без операции и биопсии, выживших не было.

Графически соотношение выживших и умерших пациентов в зависимости от выполненного объема удаления опухоли представлено на рисунке 12.

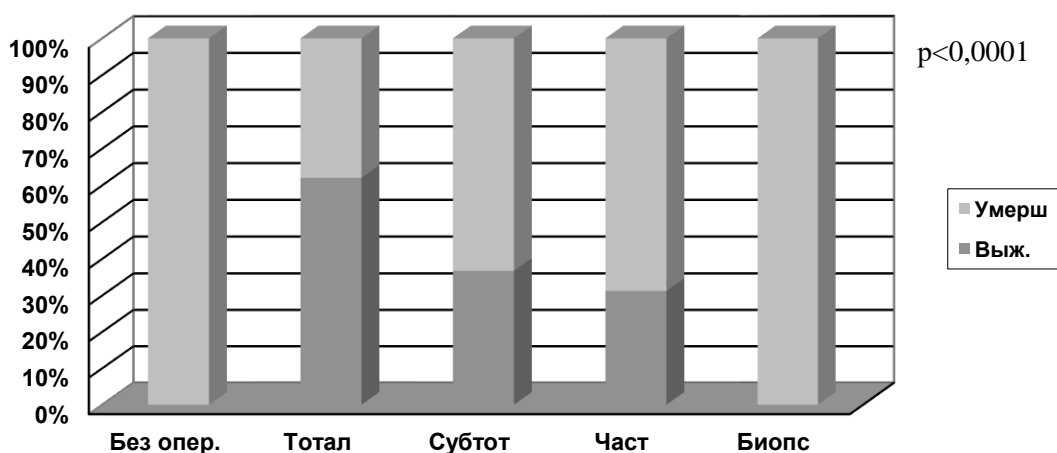


Рисунок 12 – Графически соотношение выживших и умерших пациентов в зависимости от выполненного объема удаления опухоли.

Проверка равенства распределений выживания для различных уровней объем удаления тотальная - 1, субтотальная - 2, частичная - 3, биопсия - 4.

Полученные нами данные коррелируют с рядом публикаций по эффективности тотального удаления АГ.

Зависимость медианы выживания Каплана Мейера от степени резекции опухолей (Рисунок 13)

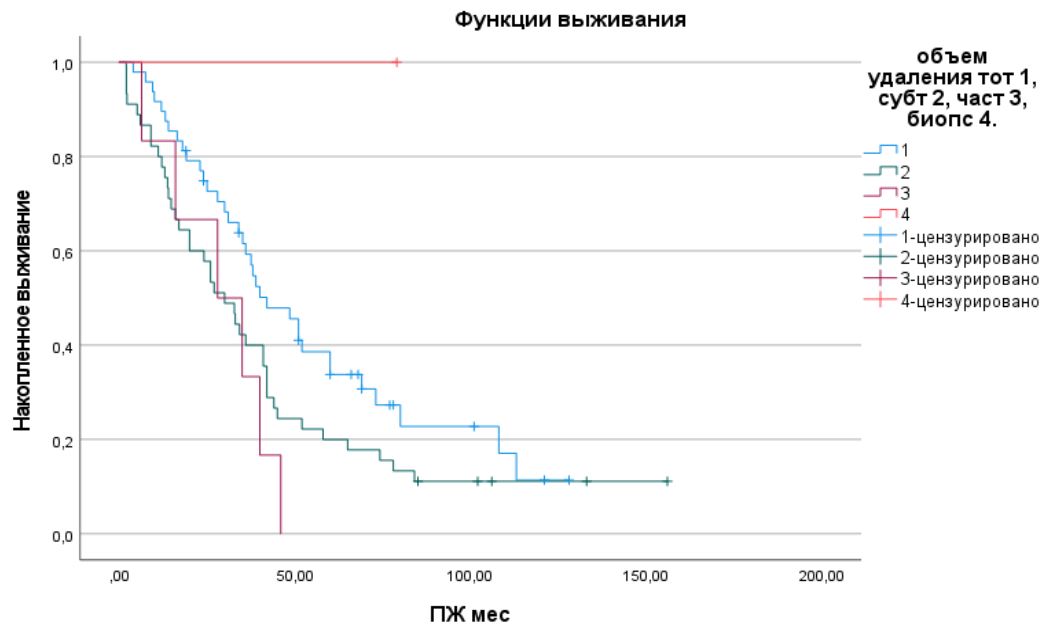


Рисунок 13 – Зависимость медианы выживания Каплана Майера от степени резекции опухолей. Синяя кривая - тотальная, зеленая кривая – субтотальная, красная кривая – биопсия, фиолетовая кривая - частичное удаление. Ось X – продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Проанализировано распределение пациентов в группе по методу удаления опухоли: по перифокальной зоне и от центра (Таблица 9 и в приложении 1 таблица б) зависимость выживания от метода удаления опухоли (Рисунок 14).

Таблица 9 – Распределение пациентов по тактике удаления опухоли

Удаление по перифокальной зоне - 1, от центра - 2	Всего	Проценты
1	68	43,20%
2	92	56,79%
Все	160	100%

Группы равнозначны по количеству. При разной тактике резекции различный не было ($p > 0,05$).

МОВ для перифокального удаления – 40 мес. (32,8мес-47.1мес), МОВ от центра – 32,8 мес. (26мес. - 39,5мес), МОВ (медиана общей выживаемости) по тактике удаления -35,1мес (28,9 мес- 41,2 мес.) ($\chi^2 = 0,38, p = 0,030$).

Проверка равенства распределений выживания для различных уровней Удаление перифокально – 1, от центра – 2.

Зависимость выживаемости по тактике удаления опухоли (кривая Каплана Мейера, Рисунок 14).

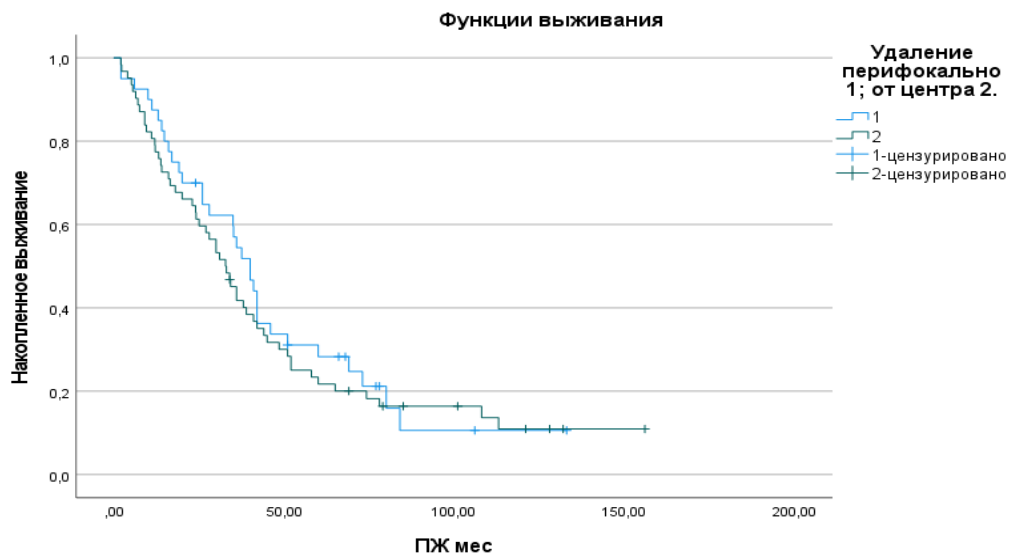


Рисунок 14 – Зависимость выживаемости по тактике удаления опухоли (кривая Каплана Мейера). Синяя кривая- перифокальное удаление, зеленая кривая – удаление от центра, ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Таким образом на нашем материале достоверных отличий по выживаемости в зависимости от тактики удаления опухолей нами не получено.

Нами также проанализирована зависимость выживаемости по периодам лечения. Для анализа взят период в 5 лет (Таблица 10 и в приложении 1 таблица 7) и рисунок 15.

Таблица 10 – Распределение по периодам лечения

Период	Выжившие	Умершие	Всего
(2000-2005)-1	1(1,56%)	32(32, 32%)	33(19,63%)
(2006-2011)-2	11(17,18%)	27(27, 27%)	38(22,08%)
(2012-2017)-3	12(18,75%)	33(33, 33%)	45(29,44%)
(2018-2021)-4	40(62,5%)	7(7, 07%)	47(28,83%)

Группы достоверно отличалась по применяемым методам терапии - лучевая, химиотерапия ($p=0,34$).

Графическое количество умерших пациентов в зависимости от периода лечения представлено на рисунке 15

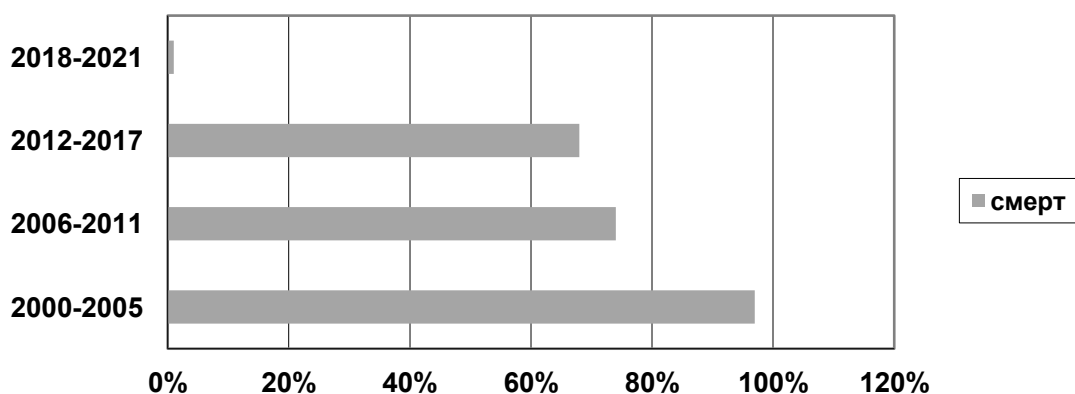


Рисунок 15 – Графическое представление умерших в зависимости от периода лечения

Смертность в зависимости от периодов лечения снижается ($p < 0,001$). Что объясняется увеличением количества пациентов, получавших необходимую противоопухолевую терапию.

По нашим данным максимальной МОВ достигли пациенты в период (2018-2021) – 75,62 (53,142 – 98) мес. Затем, в порядке убывания МОВ в период (2012-2017) составила – 36 (24 - 47,9) мес.; для периода (2006-2011) – 35,1 (27,2 – 42,9) мес.; для периода (2000-2005) – 32 (19,6 - 45,9) мес. МОВ в период лечения – 38 (32,21- 41,58) мес. ($\chi^2 = 7,4, p = 0,015$)

Проверка равенства распределений выживания для различных уровней периодов: 1 - (2000-2005), 2 - (2006-2011), 3 - (2012-2017), 4 - (2018-2021).

Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по периоду лечения (Рисунок 16)

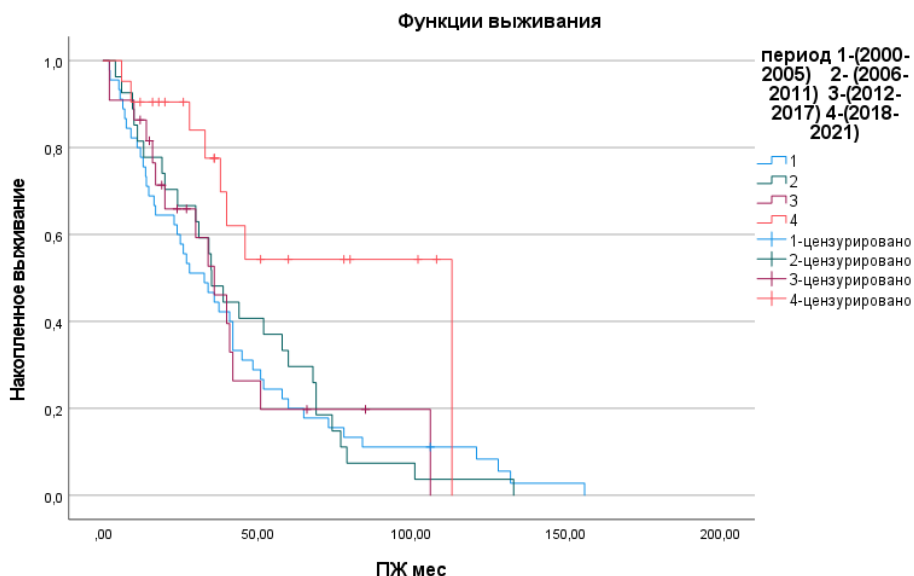


Рисунок 16 – Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по периоду лечения. Синяя кривая - период 1(2000-2005), зеленая кривая - период 2 (2006-2011), фиолетовая кривая - период 3 (2012-2017), красная кривая – период 4 (2018-2021). Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Таким образом, группы достоверны отличались друг от друга ($p = 0,015$). Полученные результаты показывают эффективность и необходимость применения комбинированной и комплексной терапии в лечении анапластических глиом.

Нами проанализировано распределение пациентов в зависимости от количества повторных операций и исследована зависимость этих данных и выживаемости (Таблица 11, рисунок 17)

Таблица 11 – Распределение пациентов по количеству операций

Число резекции	Всего	Умершие	Выжившие
1	160	33	127
2	116	34	82
3	22	17	5
4	5	5	0
5	1	1	0
6	1	1	0

Смертность по количеству операции различалась ($p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют том, что максимальной МОВ была при достижении шести резекций - 78 (78 – 78) мес.; при трех резекциях – 69 (42,4 - 95,5) мес.; при пяти – 60 (60 - 60) мес.; при четырех – 42 (24,8 – 59,177) мес.; при одной – 36 (25,3 - 46,6) мес. и при второй резекции - 34,2 (26,8 – 41,6) мес. МОВ по всем количествам резекций – 37,5 (32,1- 42,8) мес. ($\chi^2 = 4,28, p = 0,003$) (приложение А таблица 8).

Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по количеству резекций (Рисунок 17).

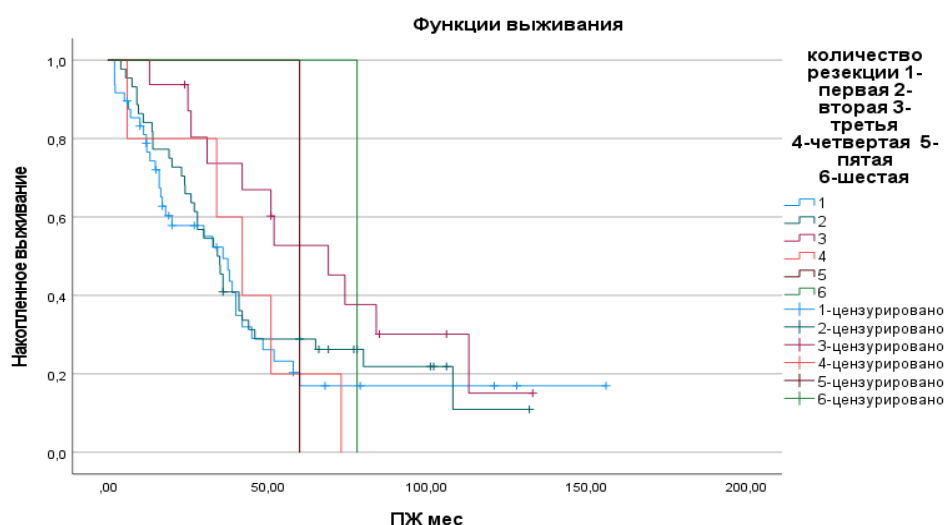


Рисунок 17 - изображение выживаемости Каплана Мейера в зависимости от количества резекции: синяя кривая - первая резекция; зеленая кривая – вторая резекция; фиолетовая кривая - третья резекция; красная кривая – четвертая резекция; коричневая кривая - пятая резекция (темно-зеленая кривая) -шестая резекция Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверной разницы по выживаемости от количества повторных резекций ($p=0,003$). Таким образом, выполнение повторных оперативных вмешательств достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов с продолженным ростом АА.

Нами изучено распределение осложнений в исследуемой группе пациентов (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение осложнений в исследуемой группе (p>0,05)

Характеристики	2 n(116)	3 n(22)	4n(5)	5n(1)	6 n(1)
Моторная афазия	2	1	0	0	0
Сенсорная афазия	4	1	0	1	0
Гемиплегия	2	1	2	0	0
Послеоперационные осложнения	3 (гематома, отек, «ликворная подушка»)	2 (ОНМК, ликворея)	0	0	0

Отсутствие достоверных данных по количеству осложнений зависело по-видимому от различия в группах, так, как при первичных операциях расположение опухолей в речевых зонах составило 17 (10,62%), при выполнении двух операций - 13 (11,20%), при трех - 6 (27,27%). При первичных операциях расположение опухолей в двигательной зоне составило 12 (7,5%), при двух вмешательствах - 8 (6,89%), при трех - 3 (13,66%). Тотально при двух резекциях было удалено 22 (18,96%), при трех - 10 (45,45%), при четырех и более - в 1 (20%) случае.

3.2. Трансформация анапластических глиом в глиобластому

Важным фактором неблагоприятного прогноза являются рецидивирующий характер опухолей. Определение прогрессирования анапластической глиомы в основном выполняется нейровизуализационными методами, и в большинстве случаев в этот период они в основном трансформируются в глиобластому. Мало что известно о частоте фактической гистологической трансформации (Allen 2016). Традиционным способом определения рецидива является регулярный трехмесячный контроль МРТ для оценки эффективности терапии и наблюдением на динамику процесса роста, этот метод не всегда был эффективным. Использование ПЭТ КТ с метионином является более точным определением прогрессирования и дифференцировкой от постлучевого некроза после лучевой терапии. Из 163 пациентов у 27 (16,6%) пациентов была отмечена трансформация в Grade IV. Симптомами были головная боль (60%), тошнота (30%, судороги (2%),

нарушения зрения (15%) и другие симптомы (5%). При необходимости для контроля симптомов назначались противосудорожные, противорвотные и кортикостероидные препараты. Всего пациентов, получивших лучевую терапию после операции, было 17, 10 (58,8%) из которых получали лучевую терапию+темозоламид. Одним из крайне неблагоприятных течений болезни является трансформация АГ в глиобластому. Нами проведено сравнение сопоставимых групп со злокачественной трансформацией в глиобластому – 27 пациентов с группой контроля – 27 пациентов. Группировка пациентов по полу и возрасту (Таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика групп (трансформация в глиобластому –исследуемая группа, без трансформации – контрольная группа)

Характеристики	Трансформация в ГБ (число б-х) -27	Без трансформации (число б-х) - 27
М	13	17
Ж	14	10
50 лет>	21	19
50 лет <	6	8
Возраст	38 (29- 52)	42(38- 49)

Достоверной разницы между группами не выявлено ($p < 0,05$).

Группу пациентов с Grade III, которые трансформировались в Grade IV, сравнивали с контрольной группой пациентов, у которых не было трансформации в глиобластому. Медиана возраста пациентов, у которых была трансформация в глиобластому, составила 38 (29-52) лет, при этом 21 пациент был в возрасте старше 50 и младше 50 лет - 6 и состояли из 13 мужчин и 14 женщин, а у пациентов без трансформации - 42(38-49) года, при этом 19 пациентов в возрасте старше 50 и 8 моложе 50 лет, в группу вошли 17 мужчин и 10 женщин.

Таблица 14 – Распределение по группам в клинической картине заболевания

Жалобы	Трансформация в ГБ	Без трансформации
Головные боли	22	14
Нарушение речи	1	0
Головокружение	6	4
Онемение	2	1
Эписиндром	3	9
Снижение зрения	2	0

Достоверной разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Представленные клинические симптомы для группы с трансформацией: головной боли - 22, головокружение - 6, нарушение речи - 1, онемение - 2, эписиндром - 3 и снижение зрения - 2. Для группы без трансформации головной боли - 14, головокружение - 4, онемение - 1, эписиндром - 9.

Таким образом, в клинической картине не выявлено каких – либо значимых симптомов, коррелирующих со злокачественной трансформацией АА.

Таблица 15 - Распределение по группам в зависимости от локализации опухоли

Локализация	Трансформация в ГБ	Без трансформации
Лобная	17	17
Теменная	6	4
Височная	4	6
лобно-височная	1	1
лобно-височной-темная	3	2
Лобно-темной-височная	4	2
Лобно-височной-медиальная	1	3

Достоверной разницы между группами не выявлено ($p < 0,05$).

В исследуемой группе опухоль была расположена в лобных (у 8 больных), в темных (у 6 больных), височных долях (у 4 пациентов) лобно-височных (1), Лоб-вис-тем 3, Лоб-тем-вис-4, лоб-вис-мед (1) в контрольной группе опухоль была расположена в лобных (у 9 больных), в темных (у 4 больных), височных долях (у 6

пациентов) лобно-височных (1), лобно-височной-темных 2, Лобно-темной-височная -2, Лобно-височной-медиальных (3). В обеих группах опухоли не располагались в обеих группах опухоли не располагались в затылочных долях.

Таблица 16 - Распределение по группам в зависимости от распределения по гистологии

Гистология	Трансформация в ГБ	Без трансформации
Астроцитомы	15	14
Олигодендроглиома	4	6
Олигоастроцитомы	8	7

Гистологический анализ для группы, у которой была трансформация, включал астроцитому (АА), 15 (55,5%) олигодендроглиому (ОДГ), 4 (14,81%) и олигоастроцитому (ОА) 8 (29,62%). И для группы без трансформации, гистологические результаты: астроцитомы (АА), 14 (51,85%) олигодендроглиомы (ОДГ) 6 (22,22%) и олигоастроцитомы (ОА) 7 (25,92%)

Оба группы сравнивались по одинаковым параметрам - возрасту, полу, размерам опухоли, Количеству операций, объему удаления после первой операции.

По нашим данным, факторами, способствующими злокачественной трансформации являются в равной мере применение лучевой терапии ($p=0,001$). Химиотерапия, применяемая в монорежиме в дополнение к удалению опухоли в качестве адьювантного метода лечения находится на границе с достоверностью ($p=0,05$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Зависимость трансформации от разных факторов

Показатель	Коэффициент риска	P
1	2	3
Размер (<5см против> 5 см)	0,954(0,539–1.687)	0,03
Пол (женщины против мужчин)	0,600(0,351–1.023)	0,004

Продолжение таблицы 17

1	2	3
Степень резекции (субтотальная резекция против тотальной)	0,735(0,379–1.424)	0,002
Химиотерапия (темозоламид против лечения другими препаратами)	0,632(0,365–1.091)	0,05
Лучевая терапия (лучевая терапия против отсутствия лучевой терапии)	0,572(0,281-1.231)	0,001

Таким образом, при анализе выше указанных параметров нами выявлено, что достоверно способствуют злокачественной трансформации размер опухоли более 5 см, субтотальное удаление, лучевая терапия и ближе к достоверности химиотерапия темозоламидом. И более часто злокачественная трансформация наблюдается у женщин. Поэтому пол в данном исследовании также является фактором, достоверно повышающим риск злокачественной трансформации АА в глиобластому.

Нами была оценена выживаемость в группе с трансформацией и в контрольной группе (Рисунок 18).

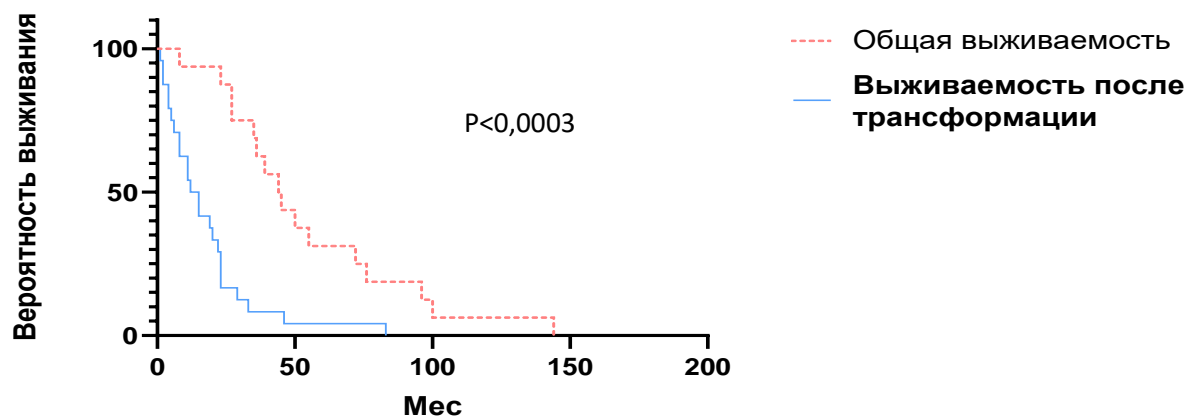


Рисунок 18 - Графическое представление кривой выживаемости по Каплану Мейеру. Обозначения к рисунку: красная кривая - общая выживаемость для обеих групп, синяя кривая - выживаемость после трансформации

Среднее время до трансформации глиобластомы составило 31 месяц. Общая выживаемость составила 44,5 месяцев. Показатель выживаемости после

трансформации составил 13,5 месяцев. Эти результаты были в диапазоне средней выживаемости пациентов с первичной глиобластомой.

Средние значения и медианы для времени выживания (Таблица 26)

Средние времена выживания для группы 2 (трансформация) - 47,8 мес., и группа 1 (без трансформации) - 42, 4 мес. ($\chi^2 = 0,371$, $p = 0,007$) (приложение А таблица 9).

Графическое представление кривой выживаемости по Каплану Мейеру (Рисунок 19).

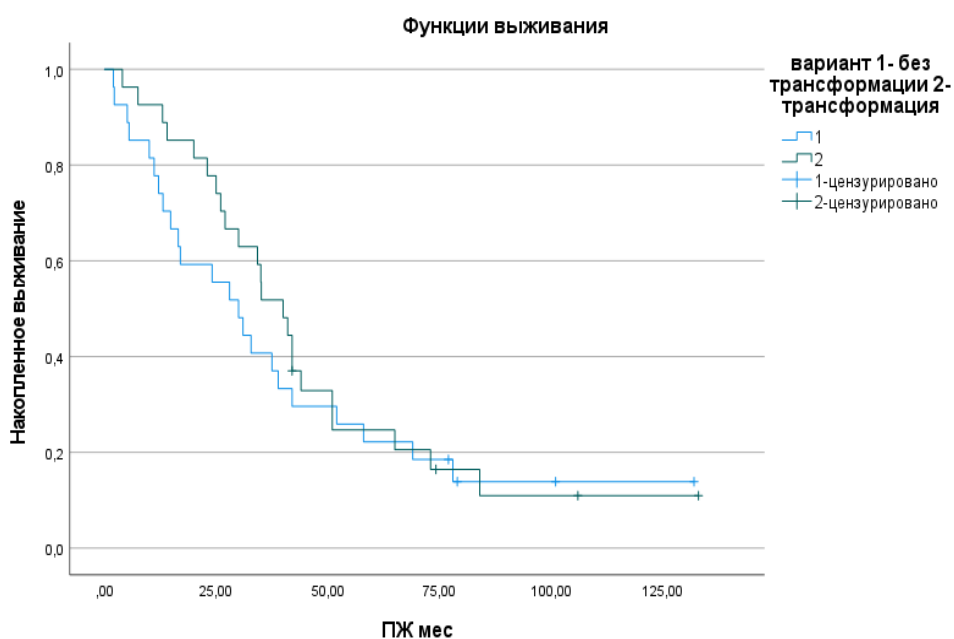


Рисунок 19 – Графическое представление кривой выживаемости по Каплану Мейеру. Обозначения к рисунку- изображение выживаемости Каплана Майера в зависимости от трансформации и без трансформации: синяя кривая –без трансформации, зеленая кривая – с трансформацией. Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

3.3 Лечение при продолженном росте

Однако даже при применении всех современных схем и методов лечения рецидив АА практически неизбежен. Предполагаемая выживаемость после рецидива у пациентов с анапластической глиомой составляет приблизительно 10-

21 месяц (Evan Winograd 2022). Таким образом, существует необходимость в дальнейшем клиническом исследовании результатов выживаемости для оптимизации протоколов лечения, рецидивирующих АА. В большинстве случаев (порядка 80 %), рецидивирующие опухоли анапластической глиомы появляются в пределах 2 см от первоначального первичного очага, усиленного контрастированием (Wei Wu 2021). Недавние достижения в области визуализации и методов лучевой терапии позволяют проводить облучение в более высоких дозах, улучшать местный контроль опухоли и щадить прилегающие ткани (Yun Guan., 2021).

Рецидивирующую анапластическую глиому регулярно лечат с помощью комбинации повторной хирургической резекции и радиохирургии. Повторная резекция и повторная лучевая терапия (reRT), что улучшает общую выживаемость (OS) и выживаемость без прогрессирования (PFS) при рецидиве АА; однако размер поражения и близость к функциональным зонам может ограничить использование reRT (Shanker M., 2019). Адьювантная химиотерапия и радиосенсибилизирующие агенты могут также дополнительно улучшить результаты в условиях reRT, но их влияние на выживаемость остается неубедительным (Combs SE., 2019; Farley Soares Cantidio et al 2022). Кроме того, сообщалось, что эффективность традиционных химиотерапевтических средств, таких как TMZ, ограничена пациентами с нерезистентными, MGMT-метилованными первичными или рецидивирующими опухолями (Sharifzad F., 2019; Mohammed A. 2021). Бевацизумаб (BVZ) Помимо его применения при первичных поражениях, авастин иногда комбинируют с reRT (reRT + авастин) для лечения рецидивирующих АГ. Недавние исследования показали, что схемы reRT + BVZ хорошо переносятся, уменьшают лучевой некроз (RN) (Fleischmann DF., 2019; Carine Jiguet-Jiglaire et al 2022) и улучшают результаты выживаемости у пациентов с HGG (Yasuhiko Hattori et al 2022). Однако из-за неоднозначных результатов (Beatrice Detti 2021) по-прежнему нет единого мнения о полезности схем reRT + авастин для HGG.

Мы оценили эффективность reRT + химиотерапевтического лечения рецидивирующей анапластической глиомы по сравнению с только reRT. Группа reRT состояла из 54 пациентов, получавших только reRT. 29 были мужчинами и 25

- женщинами (М = 53,7%, Ж = 46,29%). Включало 21 (38,8%) астроцитому, 14 (25,92%) олигодендроглиом, 19 (35,18%) олигоастроцитом с медианой состояния по шкале Карновского 80 % (диапазон: 40-100). 21 пациент (38,8%) в этой группе ранее перенесли первичную хирургическую резекцию с последующей РТ с медианной кумулятивной дозой 60 Гр и медианной дробной дозой 2 Гр. Только 5 (9,25%) получили химиотерапию по поводу первичного поражения. Группа reRT + химиотерапия состояла из 20 пациентов, получавших reRT + химиотерапию, 9 были мужчинами и 11 были женщинами (М = 45%, Ж = 55%). Группа состояла из 9 (45%) астроцитом, 6 (30%) олигодендроглиом, 5 (25%) олигоастроцитом, с медианой KPS 80 % (диапазон: 40-100%). Всем пациентам в этой группе ранее была проведена первичная хирургическая резекция с последующей ЛТ со средней кумулятивной дозой 60 Гр и средней дробной дозой 2 Гр. Все пациенты получали химиотерапию по поводу первичного поражения, причем наиболее часто получаемым препаратом был темозоломида 10 (50%), авастин 7 (35%), иринотекан-1 (5%) нидран -1 (5%), тмд+ сегидрин-1 (5%). Пациентам, получавшим только reRT, была проведена reRT после среднего времени от первичной лучевой терапии в $14,4 \pm 5,5$ месяцев (диапазон: 2-42 месяца), по сравнению с $15,7 \pm 5,4$ месяцами (диапазон: 7-41 месяц, $P = .17$) для пациентов, получавших reRT + химиотерапию. В группе лечения reRT средняя продолжительность жизни составила $10,2 \pm 2,1$ месяца, при PFS $7,1 \pm 1,5$ месяца (95% ДИ [7,7%, 11,6%]). Для сравнения, в группе таргетной терапии бевацизумабом + химиотерапии + reRT средняя продолжительность жизни составила $12,4 \pm 2,3$ месяца ($P = 0,05$), PFS - $6,5 \pm 1,0$ месяца ($P = 0,52$), а средняя частота RN (лучевой некроз) при повторной радиохирургии составила 3,1% (95% CI [1,5%, 5,0%]).

Таким образом, достоверной разницы между проведением повторной лучевой терапии и таргетной терапией бевацизумабом + химиотерапии и только получавшим повторно лучевую терапию не получено ($p=0,05$), но полученные результаты свидетельствуют о близком к достоверности данным.

3.4 Метастазирование анапластической глиомы

Одной из редких характеристик анапластических глиом является склонность к метастазированию (Li Y., 2022). Патогенез изучен недостаточно хорошо, однако считается, что клетки с высокой степенью анаплазии могут распространяться различными путями: по волокнам проводящих путей головного мозга (Li J., 2018), по системе спинномозговой жидкости и, реже, гематогенным и контактными путями. Мозг содержит большое количество ассоциативных, комиссуральных и проекционных волокон, вдоль каждого из которых опухоль также может распространяться (Ge X., 2022).

Из 116 пациентов с продолженным ростом АА у 9 пациентов (4 (44,44%) женщин и 5 (55,55%) мужчин) было выявлено метастазирование, которые и были включены в исследование. Средний возраст составили 36 (29;64) лет. Локализация опухоли в одной доле составила 5 (55,55%) в двух долях и более и медиально – 4 (44,44%). Тотальная резекция была достигнута у 6 (66,66%), частичная резекция у 3 (33,33%) пациентов. Статус IDH был определен как IDH mut – 3; IDH wild - 6. В промежутке между оперативным лечением все больные получали химиолучевую терапию по стандартным схемам лечения. Однако, несмотря на проводимое лечение, медиана времени до метастазирования составила 39 (3;53) мес., выживаемость после метастазирования составила 7 (1;14) мес. и общая выживаемость - 45 (12;61) мес. У 2 (22,22%) пациентов метастазирование отмечено после злокачественной трансформации в Grade IV опухоль при рецидиве. У 4 (4,44%) больных степень анаплазии не изменилась. 0 - оперированы. 2 - лечение с улучшением; 7 - симптомы. Локализация метастазирования наблюдалась как изолированное полушарие 6 (66,66%); контралатеральное – 2 (22,22%); в обоих полушариях 1 (11,11%). МОВ пациентов с АА с метастазированием представлена в таблице 18.

Таблица 18. МОВ пациентов с АА с метастазированием.

Время до метастазирования, месяцы	Выживаемость после метастазирования, Месяцы	Общая выживаемость, месяцы
39 (3-53) мес	7 (1-14)	45 (12-61)

При метастазировании пациенты повторно оперированы не были. При этом МОВ в данной группе была достоверно ниже по сравнению с группой повторно оперируемых пациентов, соответственно шесть раз - 78 (78 - 78) мес.; при третьих резекциях – 69 (42,4 - 95,5) мес. и при пяти – 60 (60 - 60) мес. Была получена достоверная разница между временем до метастазирования и выживаемостью после метастазирования ($p=0,01$).

3.5 Результаты интраоперационного применения навигации и нейромониторинга при удалении опухолей

Правильное расположение волоконных трактов имеет важное значение при хирургической резекции анапластических глиом, особенно в области двигательной и речевой областях. Максимально безопасная резекция глиомы при сохранении неврологических функций, таких как речь, моторика и зрение, остается одной из основных целей лечения. Кортикальная и подкорковая прямая стимуляция является стандартной техникой для точной идентификации этих структур во время операции. Однако прямая электрическая стимуляция коры и подкорки при расположении образования в речевых зонах является инвазивным методом, который требует трепанации черепа (трепанация черепа с интраоперационным пробуждением пациента), а также сотрудничества между хирургом, пациентами и нейролингвистами для выполнения данной задачи. На данный момент наиболее надежным методом визуализации волоконных трактов является МРТ трактография, которая является неинвазивной. Изображения МРТ трактографии обеспечивают неинвазивное изображение подкорковых пучков *in vivo* для предоперационной

оценки глиомы, чтобы оценить тракты и их взаимосвязь с поражениями перед резекцией, чтобы спланировать и предсказать степень резекции, а также определить размер краниотомии. Хотя МР трактография имеет преимущество неинвазивности, ее ограниченность состоит в том, что она обеспечивает только анатомические траектории пучков белого вещества без их функции. Их функции могут быть уточены при введении фМРТ, которая основана на контрасте BOLD (уровень оксигенации крови) для картирования корковой активности до операции. Этот метод также ограничен, поскольку он не определяет активность подкорковых структур. Поэтому важно добавлять интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, чтобы получить необходимую информацию. Это играет важную роль в принятии решения во время операции и помогает нейрохирургам анализировать изображения для определения степени резекции. Два метода (реконструкция МРТ-трактографии и фМРТ) могут быть загружены в нейронавигационную систему, чтобы помочь направлять прямую электрическую стимуляцию во время операции в состоянии бодрствования, снижает продолжительность операции.

Нами изучено распределение применяемости методов диагностики в исследуемых группах пациентов с анапластическими глиомами: группа А - пациенты с предоперационным обследованием (фМРТ+ трактография), группа Б - без использования этих данных и которые оперированы только по результатам предоперационного МРТ и КТ (таблица 19).

Таблица 19 - Распределение групп по методу предоперационной и интраоперационной диагностики

Метод	Группа А	Группа Б
1	2	3
Предоперационный период		
КТ	1	5
МРТ	24	24
фМРТ	24	0
Трактография	24	0
Интраоперационный период		

Продолжение таблицы 19

1	2	3
Навигация	24	11
Навигация + нейрофизиологический мониторинг	24	0
Навигация + нейрофизиологический мониторинг + УЗИ	7	0

Различия достоверны по сравнению группой А и группой Б ($p < 0,05$)

Группировка пациентов по возрасту

Группа А – пациенты с предоперационным обследованием (ФМРТ+ трактография). Группа Б- контрольная группа (МРТ по стандартной процедуре)

Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В Группе А - количество пациентов с возрастным диапазоном от 15-30 лет составляет 2 человека; 30-45 лет - 6; 45-60 лет – 1; и 60-75 лет – 4 пациента. В группе Б число пациентов с возрастным диапазоном от 15-30 лет составляет 3; 30-45 лет -7; 45-60 лет – 11; и 60-75 лет – 3 пациента.

Таблица 20 – Локализации опухоли в группе А и группе Б в абсолютном соотношении

Локализация	Группа А	Группа Б
Лобная	14	9
Теменная	2	4
Височная	3	5
Затылочная	0	0
Лобно-теменная	1	2
Лобно-височная	1	1
Лоб-вис-мед	2	3
Височно-теменная	1	0

У всех больных в исследуемой (группа А) и контрольной (группа Б) группах опухоль была супратенториально. Встречаемость локализации опухоли в группах представлена в таблице 41. В исследуемой группе опухоль была расположена в лобных (у 14 больных), в темных (у 2 больных), височных долях (у 3 пациентов), в лобно-теменных (у 1 больной), лобно-височных (1), лоб-вис-мед (2) и височно-

теменная (1) в контрольной группе опухоль была расположена в лобных (у 9 больных), в теменных (у 4 больных), височных долях (у 5 пациентов), в лобно-теменных (у 2 больных) лобно-височных(3) лоб-вис-мед (2). В обеих группах опухоли не располагались в затылочных долях.

Группы были сопоставимы по локализации опухолей $p < 0,05$.

Основные клинические симптомы в исследуемой и контрольной группах представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Основные клинические симптомы в исследуемой группе А и контрольной группе Б

Жалобы	Группа А	Группа Б
Головные боли	18	22
Головокружение	3	7
Эписиндром	2	4
Нарушение речи	4	2
Общая слабость	7	4
Тошнота	5	5
Дезориентация	2	1
Рвота	2	4
Снижение зрения	1	0

Достоверной разницы в клинических проявлениях заболевания между группами не выявлено $p=0,05$.

В таблице 22 представлено сравнение исследуемых групп по размеру опухоли, наличию перитуморального отека и состоянию по шкале Карновского.

Таблица 22 – Распределение групп по размеру, перитуморальному отеку, индексу Карновского (постоперационный) и степени резекции

Признак	Группа А		Группа Б
	1	2	3
Размер опухоли	>5 см	5см>	>5 см
Наличие отека	12		11
Размер отека	>1см	<1см	>1см

Продолжение таблицы 22

1	2	3	4
	4	6	5
Шкала Карновского 80>		8	13
Шкала Карновского 80<		16	11
Радикальность			
Тотальная		10	16
Субтотальная		9	7
Частичная		5	1

Группы сопоставимы по подавляющему большинству показателей ($p > 0,05$).

В данном случае фактором, ограничивающим тотальность является близкое расположение к опухолям двигательных и речевых трактов по данным предоперационных ФМРТ и трактографии.

Распределение пациентов по гистологическому типу опухоли представлено в таблице 23.

Таблица 23 – Гистологическая характеристика в группах

Гистология		Группа А	Группа В
Астроцитома		11	16
Олигодендроглиома		9	5
Олигоастроцитома		4	3
IDH	Mutant	10	БДУ
	Wildtype	4	БДУ
1p19q	Co-deletion	5	БДУ
	Без коделеции	0	БДУ

Обозначения таблицы: Группа А- пациенты с предоперационным обследованием (ФМРТ+ трактография) + интраоперационный мониторинг.

Группа Б - пациенты, которым в качестве метода предоперационной диагностики была проведена стандартная МРТ.

Исследуемые группы значимо не отличались по применяемым методам терапии $p > 0,05$ (Таблица 24).

Таблица 24 – Распределение групп по типу лечения

Вид лечения	Группа А	Группа Б
Лт	9	11
Хт	3	4
Лт + ХТ	12	9

Примечание: группа А - пациенты, у которых в качестве метода предоперационной диагностики использовалась ФМРТ и трактография, группа В- контрольная группа.

Достоверной разницы между группами не выявлено ($p>0,05$)

Нами изучена зависимость между использованием дополнительных технологий и их отсутствием с длительностью операции, пребыванием пациента в стационаре на разных этапах лечения, интраоперационной кровопотерю (таблица 25).

Таблица 25 – Данные о пребывании пациентов в больнице

Признаки	Группа А	Группа В
Средняя длительность операции	5 часов 30 мин \pm 1,73	3 часа 43 мин \pm 1,43
Интраоперационная кровопотеря	200 \pm 48,45мл	230 \pm 84,18мл
Дней в реанимации	1 \pm 1,65 дн	1 \pm 1,96дн
Дней в больнице после реанимации	5дн \pm 2,11	9.5дн \pm 2,52

Примечание: группа А - пациенты, у которых в качестве метода предоперационной диагностики использовалась ФМРТ и трактография, группа В- контрольная группа.

Интраоперационное применение данных ФМРТ, трактографии и нейромониторинга удлиняет время удаления опухоли, но при этом сокращается длительность пребывания пациента в стационаре. Это связано со снижением количества больных с ухудшением в неврологическом статусе в группе А (Таблица 26).

Таблица 26 – Распределение в группах по послеоперационной динамике

Группа	Отрицательная динамика	Без динамики	Положительная динамика
Группа А	8,40 %	70,80%	20,80%
Группа Б	33,37%	58,30%	8,33%

Получена достоверная разница между группами ($p < 0,05$). Нами также рассмотрены осложнения в указанных группах (Таблица 27).

Таблица 27 – Распределение по хирургическим осложнениям в группах

Все	Группа А	Группа Б
Инфекция	1	2
Гематома	0	1
Ликворея	0	1
Отек	2	3

Примечание: группа А - пациенты, у которых в качестве метода предоперационной диагностики использовалась ФМРТ и трактография, группа Б - пациенты, которым в качестве метода предоперационной диагностики была проведена МРТ

Таблица 28 – Статистический тест для определения корреляции между предоперационным периодом и послеоперационными осложнениями со значением p

Номинал/номинал Хи Крамера	Значение	Приблизительная значимость
Количество допустимых наблюдений (24)	0,542	0,029

Достоверное $p < 0,029$ снижение количества хирургических осложнений может быть связано со снижением процента неврологических нарушений в группе А и большей активностью пациентов в послеоперационном периоде и большей

тщательностью выполнения хирургического вмешательства (увеличение времени операции отмечено выше).

Мы сравнили результаты оперативного лечения с выраженностью перитуморального отека в группе А и Б. Данные представлены в таблице 22. Группы сопоставимы по подавляющему большинству показателей ($p < 0,05$). В группе А (ФМРТ и трактография), состоящей из 24 пациентов, у 14 не было предоперационного отека, у 6 - умеренный отек и у 4 - выраженный отек.

Выявлены достоверные различия по частоте осложнений и отеку. Так, полученные данные свидетельствуют о том, что наличие перитуморального отека на дооперационных МРТ (>1 см) уже является негативным фактором, влияющим на результаты лечения пациентов (качество жизни, данные представлены ниже). Отсутствие отека (<1 см) является оптимальным условием для минимизации рисков ухудшения качества жизни. Наблюдается положительная корреляция между выраженностью отека и наличием послеоперационного неврологического дефицита ($\phi=0,542$ $p=0,029$). Использовалась корреляция Хи квадрата и значение V Крамера.

3.6 Оценка качества жизни после применения МРТ/КТ и ФМРТ

Для оценки влияния применения ФМРТ и трактографии в сравнении с контрольной группой у больных с АА было проанализировано состояние пациентов по шкале Карновского в динамике, через 1, 3 и 6 месяцев (Рисунок 20).

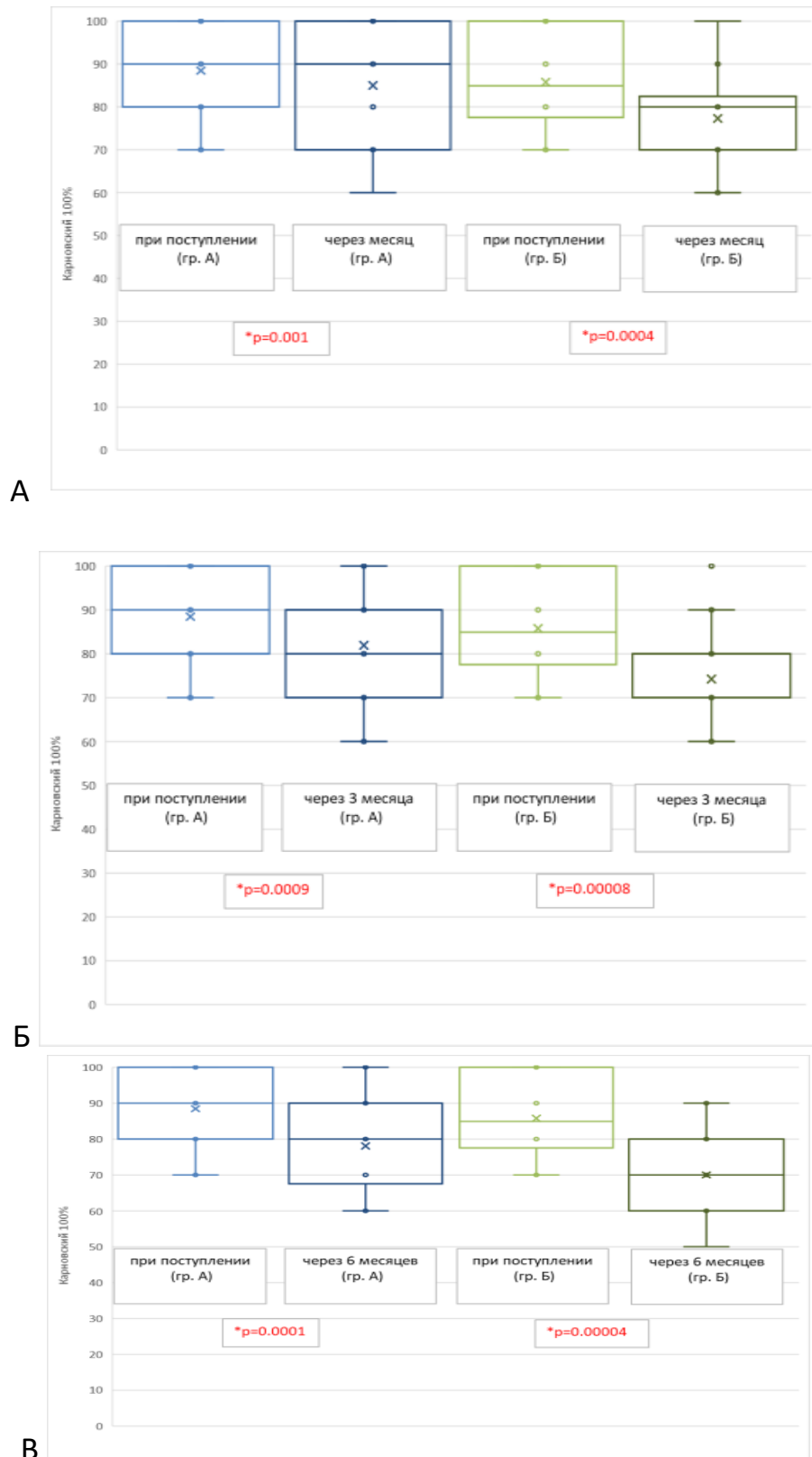


Рисунок 20 – Динамика состояния пациентов в исследуемых группах через 1,3 и 6 мес.

Примечание: А - Статус Карновского при поступлении и после 1 месяца, Б - Статус Карновского при поступлении и после 3-х месяцев, В - Статус Карновского при поступлении и после 6 месяцев

Качество жизни оценивали путем изучения шкалы показателей Карновского в обеих группах по непараметрическому критерию для парных сравнений Уилкоксона.

Через месяц после операции наблюдалось снижение общей шкалы Карновского на 3,46% в группе А и на 8,46% в группе Б. Анализ данных по шкале Карновского через 3 месяца показал снижение на 6,53% в группе А и на 11,5% в группе Б. Качество жизни снизилось на 10,38% в группе А и на 15,76% в группе В через полгода. Была показана корреляция между использованием МРТ и трактографии и качеством жизни пациентов, у которых они использовались. Статус Карновского значительно различался между двумя группами и был ниже у пациентов группы Б. Статус Карновского через 6 месяцев после выписки с больницы составил более 60%, у 50% пациентов в обеих группах, и большинство из этих пациентов демонстрировали относительно благоприятный статус работоспособности даже через 1 год после возвращения домой. Кроме того, наше исследование показывает, что более 70% пациентов достигли такого статуса Карновского при котором они смогли самостоятельно ухаживать за собой дома через 3 месяца (статус Карновского $\geq 60\%$). Это ценное наблюдение, когда оценка функционального результата считается важной для оценки значимости предоперационной диагностики и интраоперационного применения данных при удалении АА для прогнозирования качества жизни пациентов.

Таблица 29 – Снижение функционального статуса (в процентах, %)

группа А	группа Б	группа А	группа Б	группа А	группа Б
после месяца	после месяца	после 3-х месяцев	после 3-х месяцев	После 6-ти месяцев	После 6-ти месяцев
3.46154	8.46154	6.53846	11.5385	10,3846	15.7692

Проведена проверка равенства распределений выживания для различных Группы, 1- группа А 2- группа В.

Полученные данные свидетельствуют том, что максимальной МОВ была в группе А и составила 80,0 (75,32 - 84,68) мес.; в группе В – соответственно 42,0

(14,21 - 69,79) мес. МОВ в обеих группах составила 52,0 (32,82 - 71,18) мес. ($\chi^2 = 6,76$, $p = 0,012$) (Приложение 2, Таблица 10).

Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по группам (Рисунок 22)

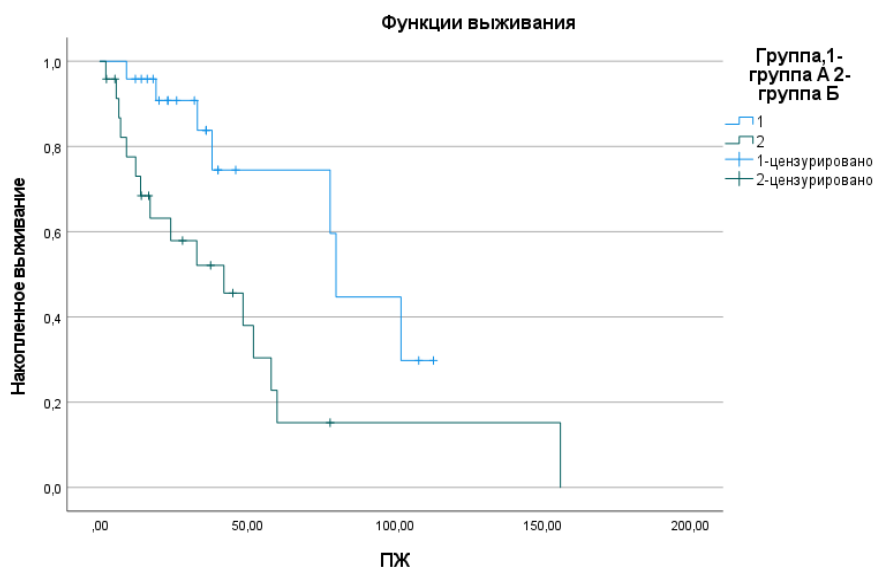


Рисунок 21 – Графическое представление кривой выживаемости Каплана Мейера по группам. Синяя кривая - группа А, зеленая кривая - группа В. Ось X – Продолжительность жизни в мес., ось Y – увеличение выживаемости

Получена достоверная разница по МОВ в исследуемых группах: А - с применением дополнительных методов диагностики 0 навигация+ нейромониторинг и В – без использования указанных методов ($\chi^2 = 6,76$, $p = 0,012$).

Таким образом, применение ФМР и трактографии в комплексе лечения больных АА позволяет достоверно увеличить МОВ пациентов.

Клинический пример 1. Пример положительного эффекта от интраоперационного применения данных ФМРТ и трактографии.

Больной К. 37 лет. (История болезни 363593, 2019).

Жалобы: на слабость в правых конечностях. История заболевания: оперирован 27.09.17 в НОКБ им. Н.А. Семашко: "лобно-теменная краниэктомия слева, микрохирургическое удаление опухоли левой лобно-теменной области". Гистологически - недифференцированная глиобластома. Адювантного лечения не получал.

С июля 2019 года отмечает ухудшение движений в правых конечностях, головную боль. По данным МРТ - продолженный рост опухоли. Консультирован нейрохирургом, показано оперативное лечение, госпитализирован в Университетскую клинику ПИМУ для оперативного лечения. Status praesens: состояние: удовлетворительное $t - 36,6^{\circ}\text{C}$, телосложение правильное, нормостеник.

Неврологический статус: Сознание ясное, на вопросы отвечает, инструкции выполняет, в месте, времени и собственной личности ориентирован. Менингеальные знаки отрицательные. Зрачки D=S, фотореакция сохранена, конвергенция ослаблена. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Легкая сглаженность правой носогубной складки. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Положительные симптомы орального автоматизма (хоботковый +). Правосторонний гемипарез, снижение мышечной силы в руке проксимально - 4 балла, дистально - 4,5 балла, в ноге - 3,5 балла. Сухожильные рефлексы D=S. Симптом Бабинского слабо положительный справа. Гипестезия дистальных отделов конечностей по полиневритическому типу. В позе Ромберга пошатывание, координаторные пробы с мимопопаданием справа.

Функцию тазовых органов контролирует. Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания МРТ головного мозга (07.10,19): в левой лобной доле на фоне послеоперационных изменений определяется кистозно-солидное объемное образование, имеющее умеренно гиперинтенсивный по T2, гипоинтенсивный по T2 ВИ сигнал с наличием отложений продуктов распада крови с признаками перифокального отёка менее 1 см по периметру опухоли, размерами 5,1x3,2x3,7 см. Образование поджимает книзу левый боковой желудочек. Смешанная заместительная гидроцефалия на фоне диффузных атрофических изменений коры больших полушарий и мозжечка. Множественные очаговые изменения вещества мозга дисциркуляторно-дистрофического характера.

Инструментальные методы обследования: данные фМРТ и трактографии от 15.11.2019г, загруженные в навигационную установку (Рисунок 26).

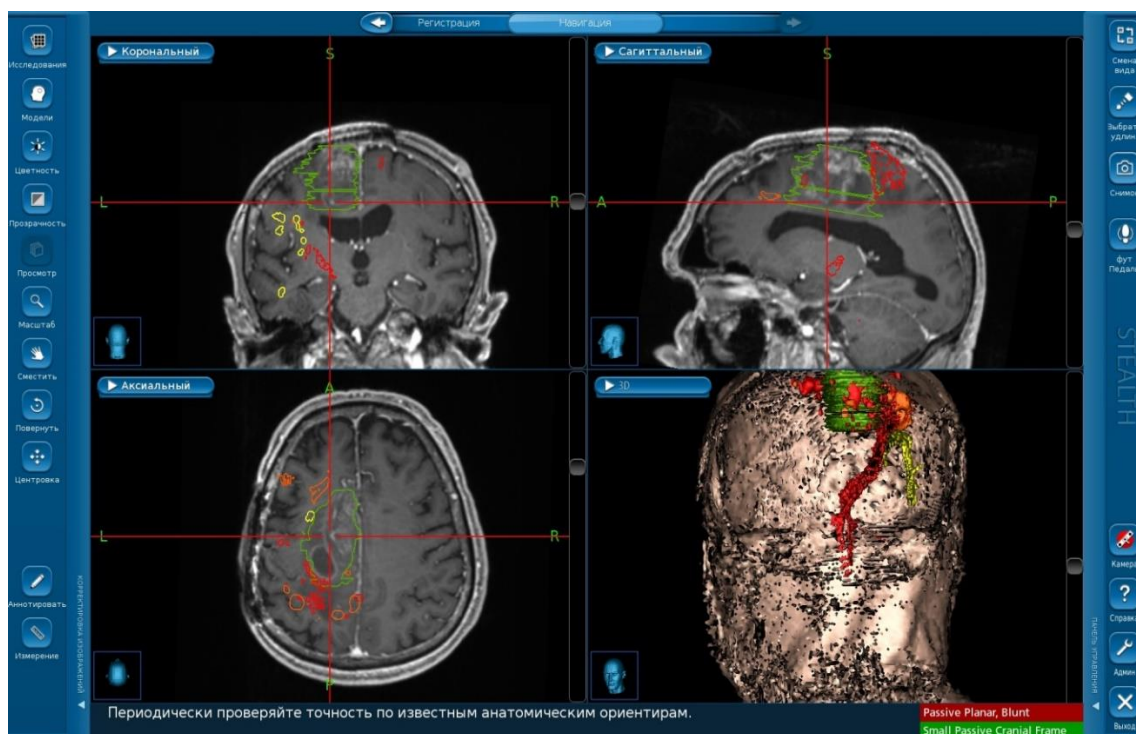


Рисунок 26 – Данные фМРТ и трактографии от 15.11.2019г. Красным цветом обозначен кортикоспинальный тракт, оранжевым – Аслантов тракт, желтым-теменная ветвь аркуатного тракта. Все тракты прилежат к опухоли

Операция от 20.11.2019 – микрохирургическое удаление опухоли с использованием данных фМРТ, трактографии и интраоперационным применением нейромониторинга.

На 1е сутки после операции выполнено контрольное МРТ (Рисунок 27).

МРТ головного мозга (21.11.19): Состояние после субтотального удаления опухоли. Остатки опухоли кпереди от послеоперационной кисты - по границе с Аслантовым трактом.

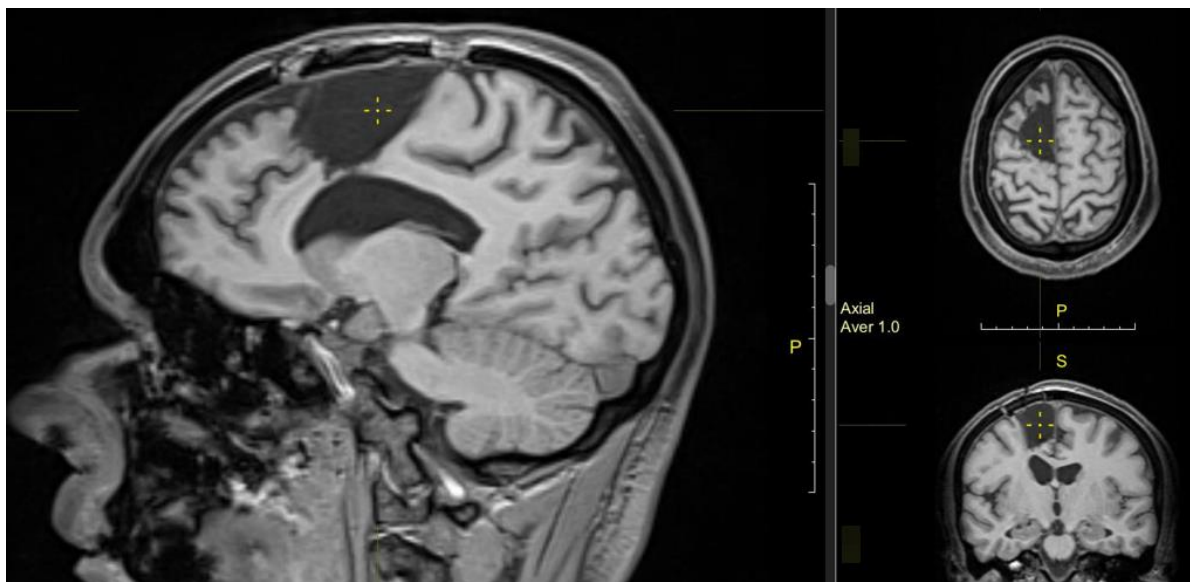


Рисунок 27 – МРТ головного мозга (21.11.19): Состояние после субтотального удаления опухоли. Остатки опухоли по границе с передним косым пучком

Неврологический статус после операции: в пространстве и собственной личности ориентирован. Правосторонний гемипарез со снижением силы в правой ноге и руке до 4-х баллов. Сухожильные рефлексы D>S. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга шаткость. Координаторные пробы с мимопопаданием справа. Менингеального синдрома нет. Речевых нарушений у пациента не возникло. К моменту выписки парез частично регрессировал. В отдаленном периоде гемипарез регрессировал полностью.

Гистологически: анапластическая астроцитома Grade III IDH mut.

Данный пример демонстрирует эффективность интраоперационного использования дооперационных методов диагностики при удалении продолженного роста АГ. Пациент по рекомендации психолога оперирован без пробуждения, несмотря на расположение опухоли в функционально значимой зоне и близкое прилегание к опухоли речевых и кортикоспинальных трактов. Во время операции удаление опухоли проводилось в направлении трактов «от центра» с учетом дооперационных данных ФМРТ и трактографии до визуального появления перитуморальной зоны. Результат – улучшение в неврологическом статусе в послеоперационном периоде.

Клинический пример 2. Пример отрицательной динамики на фоне выраженного перитуморального отека, более 1 см по периметру опухоли в лечении больных с продолженным ростом АА.

Больной К. 57 лет (ИБ 365262, 2019) поступил в университетскую клинику с жалобами на умеренные головные боли. Со слов пациента и согласно сопроводительной медицинской документации оперирован 20.09.2017 г по поводу астроцитомы лобной и височной долей справа. После операции получил курс лучевой терапии. По данным контрольных МРТ с мая 2019 года отрицательная динамика. Клинически также ухудшение в виде нарастания слабости в левых конечностях, и явления речевого пареза. Неврологический статус: сознание - ясное, 15 баллов по ШКГ. Ориентирован в месте и собственной личности, дезориентирован во времени. Элементы сенсорной афазии. Зрачки D=S, обычной величины. Фотореакция живая. Движения глазных яблок сохранены в полном объеме. Чувствительность ориентировочно сохранена. Лицо симметричное. Небный и глоточный рефлекс не нарушены. Язык по средней линии. Тетрапарез со снижением силы в левых конечностях до 4,5 баллов, в правых до 3-х баллов. Тремор в левых конечностях. Сухожильные и периостальные рефлексы D=S, оживлены. Тонус мышц диффузно повышен, D=S. Симптом Кернига отрицательный. Ригидности затылочных мышц не выявлено. Симптом Бабинского слева. Координаторные пробы по тяжести состояния не исследовались. По шкале Карновского 50 баллов. Пациент левша. МРТ головного мозга (03.03.19): объемное образование лобной и височной долей справа, размерами 9,5x6,2x6,3 см, область контрастного усиления 5,1x3,2x3,1 см. Анамнез жизни: Развитие: рос и развивался нормально. Аллергоанамнез: аллергические реакции на лекарственные препараты отрицает. Перенесенные заболевания: ОРВИ. Перенесенные операции: холецистэктомия, по поводу астроцитомы ГМ, аппендэктомия. Гемотрансфузионный анамнез: гемотрансфузии отрицает.

Инструментальные методы обследования: в дооперационном периоде больному 1.06.2019г выполнены МРТ, которые были интегрированы в навигационную систему StealsStationS7 (Рисунок 22).

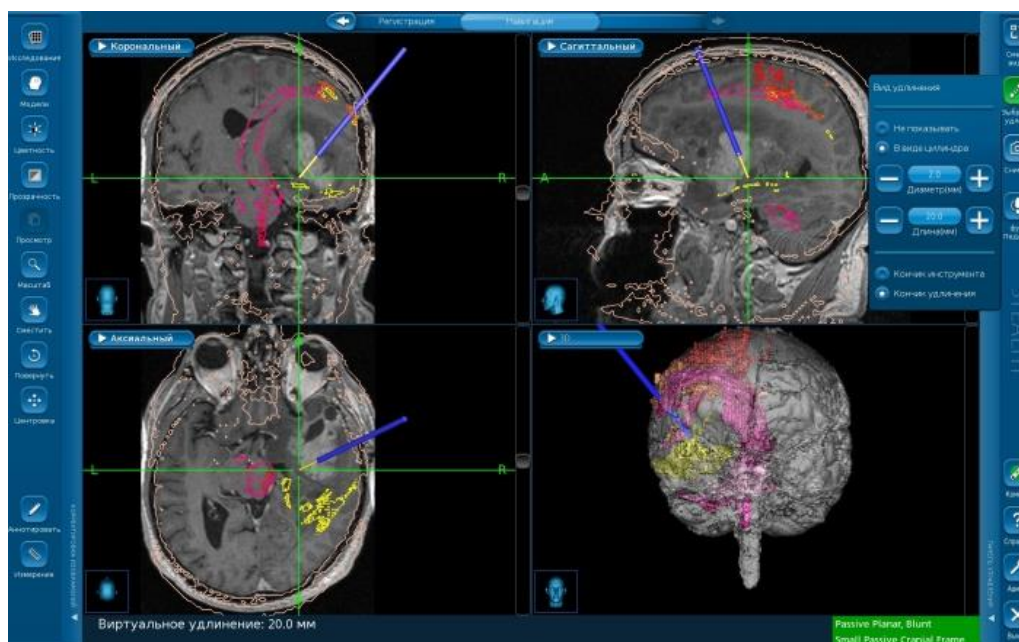


Рисунок 22 – Комплекс предоперационной диагностики, загруженный в систему нейронавигации во время операции.

Отмечается близкое расположение опухоли к височно-затылочному и аркуатному трактам. Зона отека более 1 см по периметру опухоли распространяется до кортикоспинального тракта.

Операция от 22.06.2019 - тотальное удаление опухоли. Определялись выраженные оболочечно-мозговые рубцы.

В раннем послеоперационном периоде отмечалось возбуждение, неадекватность, наросли явления сенсорной афазии. В течении нескольких дней возбуждение частично регрессировало, при выписке частично регрессировали двигательные нарушения, сохранялась неадекватность, дезориентация, наросшие речевые нарушения в виде более выраженной сенсорной афазии.

В отдаленном периоде сохранялась указанная симптоматика.

На 1е сутки после операции выполнено МРТ с контрастным усилением (Рисунок 23).

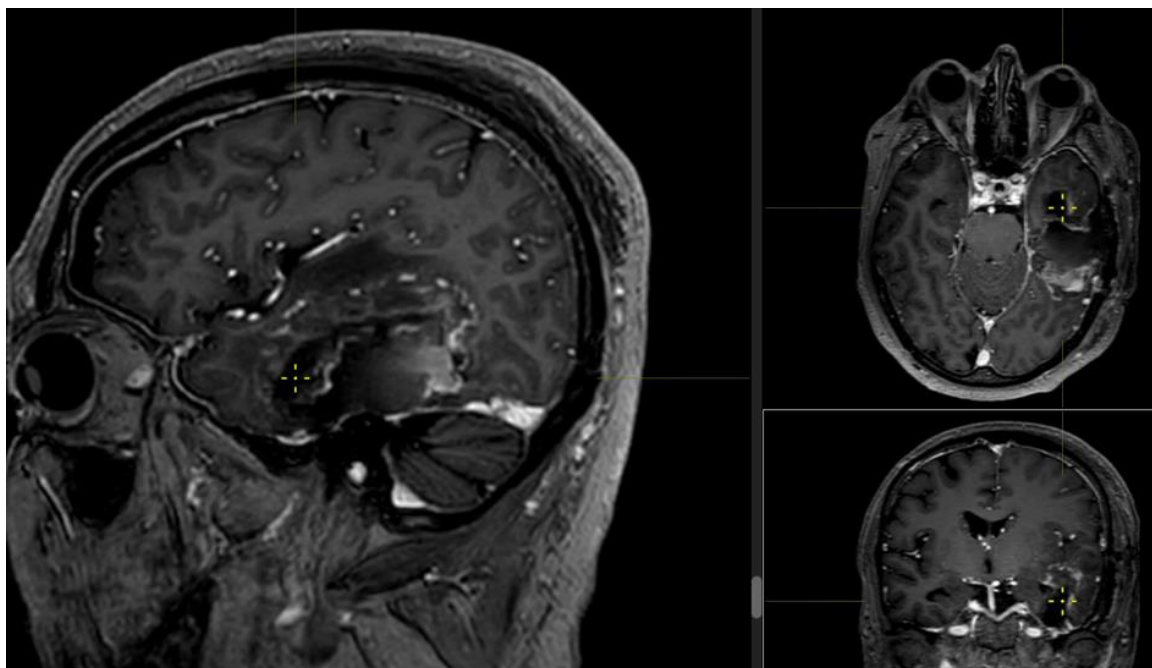


Рисунок 23 – МРТ с контрастным усилением от 23.06.2019. Состояние после тотального удаления опухоли. Послеоперационная киста в височно-базальной области слева

Данный пример демонстрирует отсутствие эффективности использования дооперационных методов диагностики при наличии отека более 1 см по периметру опухоли. Пациент в связи с исходными явлениями сенсорной афазии и возраста оперирован без пробуждения, несмотря на расположение опухоли в функционально значимой зоне. Во время операции удаление проводилось в направлении трактов «от центра» с учетом дооперационных данных ФМРТ и трактографии до визуального появления перитуморальной зоны.

Таким образом, комплексное применение ФМРТ, трактографии и нейромониторинга оказывается эффективным при удалении продолженного роста АГ. Наличие перитуморального отека менее 1 см и позволяет сохранить качество жизни пациентам в послеоперационном периоде.

Клинический пример 3 Пример положительной динамики на фоне перитуморального отека менее 1 см.

Больной К. 48 лет. (История болезни 356020, 2019).

Жалобы: на слабость в левых конечностях. История заболевания: оперирован в НОКБ им. Н.А. Семашко 20.08.2018г - удаление опухоли левой лобно-теменной

области". Гистологически - недифференцированная глиобластома. Противоопухолевого лечения не получал. С июля 2019 года отмечает ухудшение движений в левых конечностях, головную боль. По данным МРТ - продолженный рост опухоли. Консультирован нейрохирургом, показано оперативное лечение, госпитализирован в Университетскую клинику ПИМУ для оперативного лечения.

Status praesens: состояние: удовлетворительное t - 36,6, телосложение правильное, нормостеник

Неврологический статус: Сознание ясное, на вопросы отвечает, инструкции выполняет, в месте, времени и собственной личности ориентирован. Менингеальные знаки отрицательные. Зрачки D=S, фотореакция сохранена, конвергенция ослаблена. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Легкая сглаженность правой носогубной складки. Глотание, фонация не нарушены. Язык по средней линии. Положительные симптомы орального автоматизма (хоботковый +). Левосторонний гемипарез со снижением мышечной силы в руке и ноге до 4х баллов. Сухожильные рефлексy S>D. Симптом Бабинского слабо положительный слева. Гипестезия дистальных отделов конечностей по полиневритическому типу. В позе Ромберга пошатывание, координаторные пробы с мимопопаданием справа. Состояние по шкале 70%.

Пациент левша.

Функции тазовых органов контролирует. Грудная клетка правильной формы, участвует в акте дыхания.

МРТ головного мозга (07.08.19): в левой лобной доле на фоне послеоперационных изменений определяется кистозно-солидное объемное образование, имеющее умеренно гиперинтенсивный по T2, гипоинтенсивный по T2 ВИ сигнал с наличием отложений продуктов распада крови с признаками перифокального отёка, размерами 5,1x3,2x3,7 см. Образование поджимает книзу левый боковой желудочек. Смешанная заместительная гидроцефалия на фоне диффузных атрофических изменений коры больших полушарий и мозжечка. Множественные очаговые изменения вещества мозга дисциркуляторно-дистрофического характера.

Заключение: продолженный рост кистозной глиомы премоторной зоны справа (Рисунок 24).

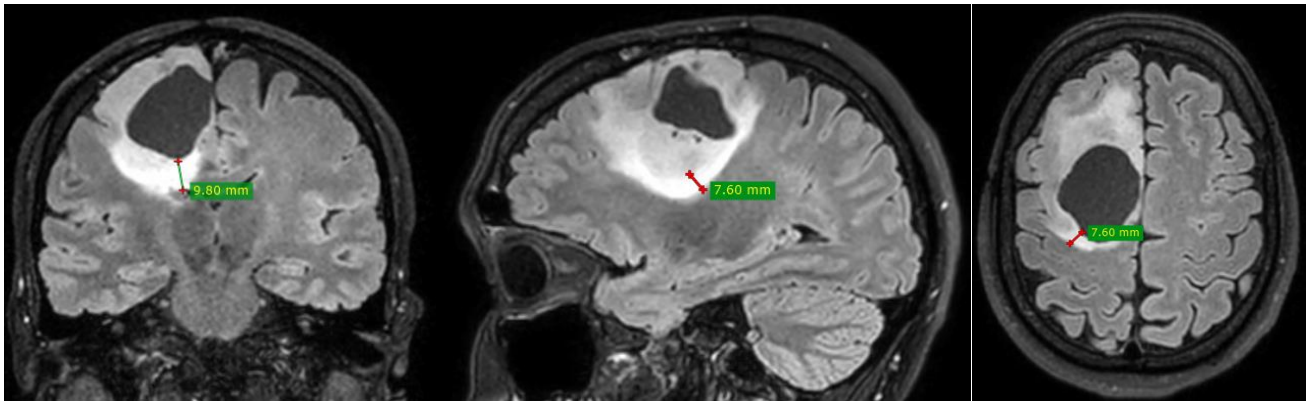


Рисунок 24 – МРТ в режиме FLAIR в коронарной (9,8 мм), сагитальной (7,6 мм) и аксиальной (7,6 мм) проекциях с указанием размера перитуморального отека

Инструментальные методы обследования: данные фМРТ и трактографии от 15.11.2019г, загруженные в навигационную установку (Рисунок 25).

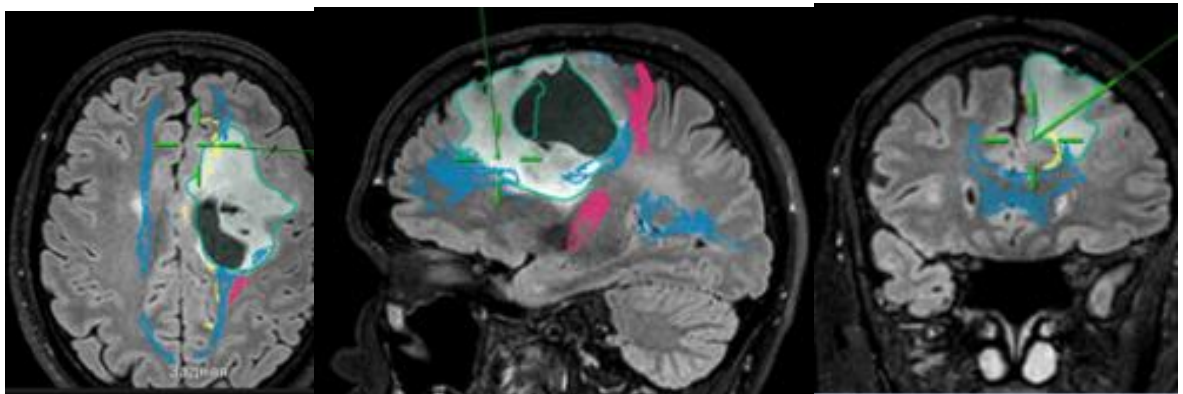


Рисунок 25 – Данные трактографии, интегрированные в навигационную систему. Кзади от опухоли определяется кортико-спинальный тракт, обозначенный сиреневым цветом, кпереди и медиально – Аслантов тракт, обозначенный желтым цветом

Операция от 20.08.2019 – микрохирургическое удаление опухоли с использованием данных фМРТ, трактографии и интраоперационным применением нейромониторинга. Из особенностей – рубцово-спаечный процесс между корой и твердой мозговой оболочкой (рисунок 26). По ходу удаления дополнительный контроль расположения кончика поинтера осуществлялся с помощью УЗИ. При

этом не наблюдалось значимого реляпса мозга по мере удаления опухоли и значимого смещения мозговых структур, что повышает точность интраоперационного использования навигационной установки при продолженном росте и наличии оболочечно-мозговых рубцов.

Гистологически: анапластическая астроцитома Grade III IDH mut. При пересмотре первичной гистологии – астроцитома Grade III.

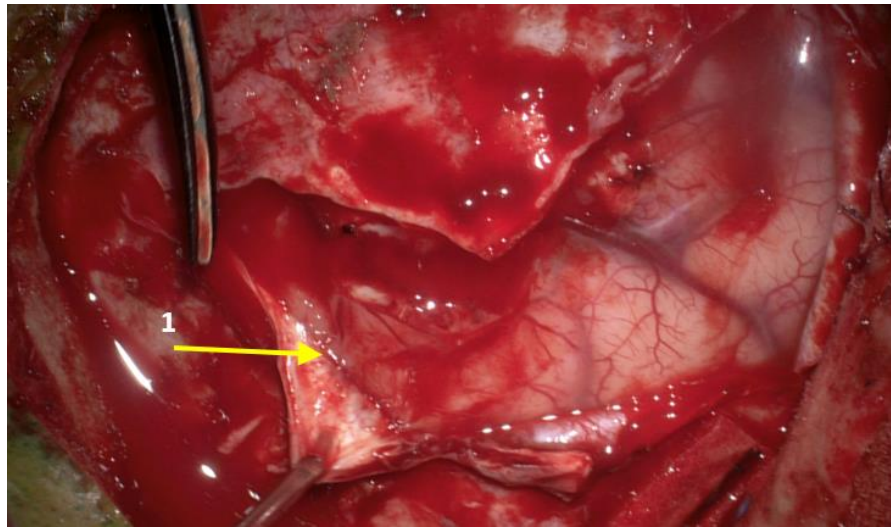


Рисунок 26 – Интраоперационное фото. Определяется рубцово-спаечный процесс. 1 – рубцы между корой и внутренней поверхностью ТМО

КТ головного мозга (21.11.19): В зоне операционного доступа на границе лобной и теменной долей слева определяются небольшая воздушная полость, ликворная полость 36,8x20,8мм, сообщающаяся с САП, под ней — гиперденсный очаг 20x14мм - сгустки крови, тахокомб, на фоне слабо выраженного пальцевидного отека лобно-теменной области. Дефект свода черепа закрыт костью. Срединные структуры головного мозга не смещены. Отек коры конвекситальных отделов нерезко выражен.

Неврологический статус после операции: в пространстве и собственной личности ориентирован. Правосторонний гемипарез частично регрессировал до 4,5х баллов в правых конечностях. Сухожильные рефлексy S>D. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга пошатывание. Координаторные пробы с

мимопопаданием слева. Менингеального синдрома нет. Состояние по шкале Карновского 80%.

В отдаленном периоде – полный регресс гемипареза.

МРТ с контрастным усилением от 22.08.2019 – состояние после тотального удаления опухоли. Послеоперационная киста в зоне операции (рис. 27).

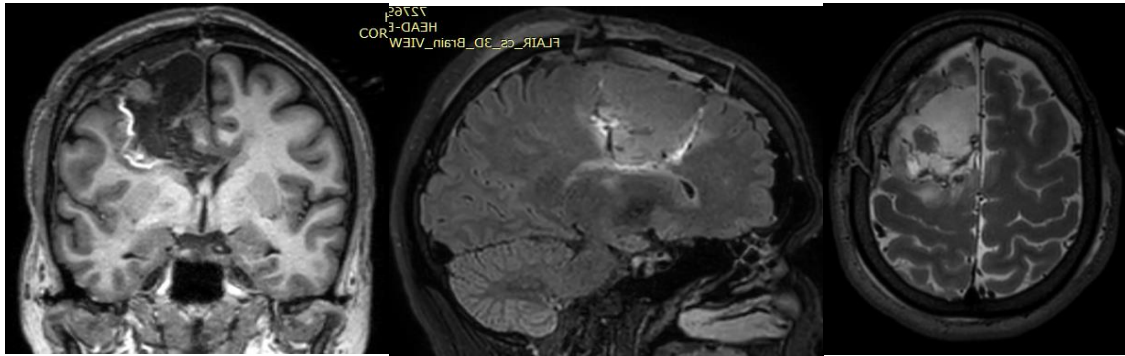


Рисунок 25 – МРТ от 22.09.2019 в режимах T1 в коронарной проекции и FLAIR. в сагитальной и аксиальной проекциях – незначительная зона структурных изменений кпереди и кзади от послеоперационной кисты

Это клиническое наблюдение демонстрирует, что умеренный перитуморальный отек не оказывает отрицательного эффекта при использовании МРТ/Трактографии. Кроме того, наличие оболочечно-мозговых рубцов при продолженном росте АГ снижает интраоперационное смещение мозговых структур, что повышает точность данных навигационной установки при продолженном росте АГ.

3.7 Общие осложнения при лечении анапластических глиом

Рецидивирующий рост анапластических глиом неизбежен. Решение о необходимости повторной операции, продолжении наблюдения, или адьювантного лечения зависит от состояния пациента и ожидаемого качества жизни после операции (Jinjian Li 2020; Giorgio Fiore 2022). Степень резекции влияет на выживаемость и продолжительность заболевания, однако, с каждым повторным хирургическим лечением риск осложнений возрастает (Pitskhelauri DI., 2021). По

мнению большинства экспертов, хирургическое удаление опухоли является основным способом эффективной циторедукции при лечении первичных глиом головного мозга. Общепринятым стандартом для пациентов с первичными глиомами головного мозга является комбинированное лечение с максимальной безопасностью - с главной целью соблюдение “онкобаланса”. Некоторые авторы указывают на наличие высокого риска развития как регионарных, так и системных осложнений при повторных операциях и, в частности, появления неврологических симптомов (Le Rhun E., 2016; Samudra N., 2019 ; Maria Diaz 2021), поэтому некоторым пациентам с рецидивирующими опухолями рекомендуется использовать только консервативные методы лечения (Faulkner H., 2021). Последние технические достижения, повышающие безопасность вмешательств (мультимодальная интраоперационная навигация и визуализация, нейрофизиологическое картирование и флуоресцентная диагностика) (Gagandeep Singh 2019), позволяют в режиме реального времени оценивать структуру опухоли, ее размер, положение по отношению к соседним структурам головного мозга и могут косвенно влиять на исход хирургического вмешательства. Отсутствие единого мнения о необходимости и безопасности хирургического лечения глиом служит основой для анализа влияния послеоперационных осложнений. Однако было показано, что при использовании краниотомии в сознании в хирургии злокачественных глиом наблюдается большая степень резекции и меньшее количество послеоперационных осложнений, по сравнению с операциями под общей анестезией (Hervey-Jumper S.L., 2014; Blumenthal D.T., 2018). Это было показано и в наших исследованиях - меньший уровень осложнений у пациентов, у которых был интраоперационный нейрофизиологический мониторинг.

Послеоперационными осложнениями считались те, которые произошли, когда пациент все еще находился в больнице, или в течение 30 дней после выписки. В нашем исследовании у 30 пациентов были выявлены послеоперационные осложнения, что составило 18,40%. Из них у 13 (43,33%) осложнения были после первичных-резекций и 17 (56,67%) больных после повторных - двух или более резекций. Осложнения были разделены на такие типы, как хирургические,

неврологические, инфекционные и другие. Из которых большинство было неврологическими - у 17 пациентов, у 11 пациентов были хирургические осложнения и у 2 были другие. Тромбоэмболия - 1, у 1 пациента менингит. Осложнения после первичных резекций составили 7 (53,85%) неврологических и 3 (23,08%) хирургических. После повторных удалений у 10 (58,82%) неврологических и 8 (47,05%) хирургических.

Осложнения в основном отмечались у пациентов, перенесших либо множественные резекции, либо имевших опухоли в функционально важных зонах. Мы наблюдали, что такие факторы, как возраст старше 50 лет, более длительное пребывание в больнице, локализация в функционально значимых зонах, количество резекций, шкала Карновского, манипуляции вблизи крупных артерий или венозных коллекторов были связаны с осложнениями и, наконец, 3 пациента, которые пришли на консультацию после лечения, у которых при длительном применении глюкокортикостероидов возникли язвы - не были включены в число послеоперационных осложнений.

Решение вопроса о резекции анапластической глиомы является многофакторной задачей, для решения которой важно учитывать риск неврологических, местных и системных осложнений. Использование интраоперационной нейронавигации, функционального картирования с использованием трепанации черепа в сознании может свести к минимуму неврологический дефицит (Таблица 30).

Таблица 30 – Осложнения, наблюдаемые у пациентов с АА при лечении.

Типы осложнений	Количество осложнений (30)	Процент
Хирургические (геморрагический - кровь в ложе и в оставшейся опухоли) Субдуральная гематома, отек, ликворея, «ликворная подушка»	11	36,67%
Неврологические Гемипарез, афазия, судорожный синдром	17	56,67%
Инфекционные (менингит)	1	3,33%
Другие (тромбоэмболия)	1	3,33%

В нашем исследовании у 6 пациентов (20%) больных была отмечена ликворея и скопление ликвора под апоневрозом («ликворная подушка»). Из них у 4 (13,33%) пациентов отмечалось накопление ликвора в под апоневротическом пространстве у оперируемых нами пациентов.

Для лечения «ликворных подушек» мы применяли кратковременное (от 3 до 10 дней (в одном случае)) установку в под апоневротическое пространство закрытого наружного дренажа (Рисунок 28).



Рисунок 28 – Пациент А. 47лет, (ИБ 407028 , 2021), с установленным под апоневротическим дренажом

Чтобы снизить риск местных осложнений, важно соблюдать общие правила хирургии, такие как послойное ушивание операционной раны и герметичное наложение швов на ТМО, контроль герметичности швов твердой мозговой оболочки путем кратковременного наклона головного конца операционного стола книзу, или пережатия яремных вен и использования для дополнительной герметичности надкостницы, мышцы, жира и клеевых композиций (Evisel, BioGlu и Duraseal).

Таким образом, при повторных хирургических вмешательствах наблюдается увеличение количество осложнений, основную группу, из которых занимают хирургические.

3.8 Изучение катамнеза

Мы изучили результаты для пациентов, которые проходили лечение в нашей когорте, наблюдая за ними в период их пребывания в больнице до выписки, а затем через месяц, 12 месяцев и 3 года. Общая оценка катамнеза и безрецидивной выживаемости пациентов проводилась путем опроса и телефонного обзвона пациентов или их родственников с использованием опросника. Были выявлены следующие данные: время обследования, клиническая картина или состояние пациента на момент обследования (текущее состояние пациента, работает или нет, полностью обслуживает себя, нужна помощь извне, дата рецидива по данным МРТ), дата смерти, причина смерти (причина, вызванная прогрессированием основного заболевания (опухоли) или по другой причине, если пациент умер), тип лечения (хирургия + химиотерапия + лучевая терапия, только хирургическое вмешательство, хирургическое вмешательство + химиотерапия) с использованием вопросника. Результаты лечения оценивались как положительные, без динамики, отрицательные. Положительная динамика- когда наблюдалось улучшение состояния пациентов в виде восстановления двигательных функций или увеличения балла на 1 и более, регресс имеющихся неврологических клинических симптомов. Без динамики - применялся для пациентов, лечение которых не привело

к значительному клиническому улучшению по сравнению с текущим клиническим состоянием. Отрицательная динамика: учитывалось, когда состояние пациентов и результаты после лечения были хуже по сравнению с клиническим состоянием на момент первого диагноза. В первый месяц исследований 3 пациента были неоперабельные и из них 2 умерли в результате прогрессирования опухоли, а еще 1 пациент умер из-за кардиореспираторной болезни. Из оставшихся 160 человек, перенесших резекцию опухоли, у 116 пациента был рецидивирующий рост. Положительная динамика наблюдалась у 41 пациента, у 117 - без динамики и у 5 пациентов отрицательная динамика. За первый месяц мы зафиксировали 3 смерти. Катамнез через год отслежен у 135 пациентов, что составляет 82,8%. Из них у 27 была положительная динамика, у 79 не было динамики и у 29 была отрицательная динамика. У 35 пациентов был рецидив, из них 19 умерли (13 в результате прогрессирования опухоли и 6 по другим причинам). У всех пациентов, умерших в результате прогрессирования опухоли через 1 год, была проведена только хирургическая резекция без комплексного лечения. Через 3 года катамнез удалось отследить только у 106 пациентов (65,03%), о которых мы смогли собрать всю необходимую информацию, Положительная динамика наблюдалась у 11 (10,38%), без динамики у 33 (31,12%) и у 62 (58,5%) пациентов - отрицательная динамика с появлением новых симптомов.

На 3-м году мы наблюдали снижение числа пациентов как с положительной динамикой до 40,74%, так и без динамики - до 41,77% а также увеличение отрицательной динамики до 46,77% по сравнению с первым годом число смертей через 3 года - 83 пациента, 61 пациент к исходу третьего года наблюдения (47 пациентов с прогрессированием опухоли и 14 пациентов, умерших от других причин) (Таблица 31).

Таблица 31 - Данные катамнеза

Показатели		1 месяц n(163)	1 год n(135)	3года n(106)
Положительная динамика		41	27	11
Без динамики		117	79	33
Отрицательная динамика		5	29	62
Число пациентов с рецидивирующими опухолями		1	35	76
Смерть или последний известный контакт		3	19	61
Причины смерти	Прогрессирование опухоли	2	13	47
	Другие	1	6	14

Мы обнаружили, что большинство - 75 пациентов (78,12%) умерли, с учетом развития клинической картины, от (предполагаемого) роста опухоли и что такие условия ухода, как хоспис или домашний уход, в условиях нарастания неврологического дефицита использовались чаще всего. Специфические неврологические осложнения прогрессирования опухоли, такие как судороги, внутриопухолевое кровоизлияние и отек головного мозга, были идентифицированы как нечастые клинические события, приводящие к смерти, по сравнению с другими клиническими проявлениями, отмечаемыми на фоне прогрессирования опухоли (нарастание парезов, угнетение расстройства сознания). Судороги являются известным осложнением глиом, особенно в течение последние недели-месяцы жизни, и часто влияют на качество жизни (Barbaro M., 2021). Только у 10 (6,1%) пациентов, участвовавших в этом исследовании, были припадки в конце жизни, возможно, из-за адекватного лечения противоэпилептическими препаратами.

В заключение, клиническое прогрессирование опухоли было наиболее частой причиной смерти в нашей популяции пациентов, и большинство пациентов умирали дома у родственников или в условиях хосписа. Большинство пациентов не были реанимированы в конце жизни, поскольку исход при прогрессировании опухоли мозга заведомо очевиден.

3.9 Общая выживаемость и период без рецидива

Часть нашего исследования носила ретроспективный характер, кроме телефонных дозвонков некоторая информация была получена из архивов и медицинских записей, основными конечными точками этого анализа были выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS). Дата постановки диагноза определялась как дата первоначальной операции и использовалась в качестве даты начала PFS и OS, при этом выживаемость измерялась до тех пор, пока рост опухоли не был отмечен при последующем обследовании, последнем наблюдении или смерти. Общая выживаемость была рассчитана путем построения кривых Каплана-Мейера. Отдельно оценивался феномен "долгосрочной выживаемости" (общий период выживаемости составил более 3 лет у 86 пациентов). Максимальная продолжительность катамнеза составила 5 лет. По нашим данным, при изучении катамнеза пациентов с анапластической глиомой в этом исследовании было установлено, что медиана общей выживаемости составила 54 месяца, $p=0,0001$ что соответствует среднемировому показателю на данный момент. Медиана безрецидивной выживаемости при анапластических глиомах, в наших исследованиях, достигает 19 месяцев ($p = 0,001$) (Рисунок 29).

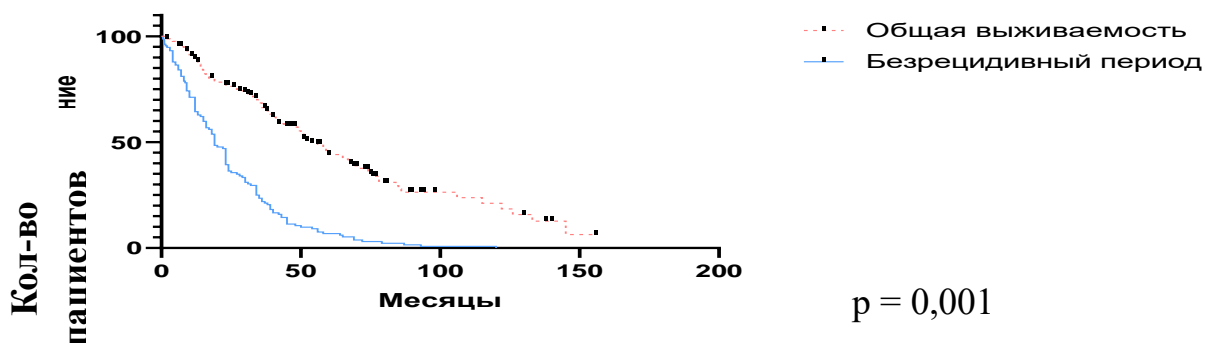


Рисунок 29 – Графическое представление кривой выживаемости и безрецидивный период по Каплану Мейеру. Обозначения к рисунку - (красная кривая) - общая выживаемость (синяя кривая) безрецидивный период

Сообщалось о 5-10-летней выживаемости пациентов с кодировкой 1p/19q, демонстрирующей медиану выживаемости более 10 лет (van den Bent MJ., 2017). Отсутствие подробной информации о возможных аллельных потерях на плечах хромосом 1p и 19q и статусе мутации IDH в нашей выборке пациентов не позволяет нам в полной мере оценить наблюдаемую выживаемость пациентов с таким статусом. Ограничения нашего исследования включают отсутствие молекулярной информации, такой как статус мутации IDH, метилирование MGMT, кодирование 1p/19q, ATRX и CGIMP, которые являются установленными прогностическими маркерами у большинства наших пациентов (Tesileanu MS., 2021). Лучший прогноз олигодендроглиальных опухолей по сравнению с астроцитарными опухолями также подтверждается некоторыми исследованиями (van den Bent MJ., 2018). Более того, диффузный характер АА обычно исключает полную резекцию и может быть причиной плохих результатов. В нашем исследовании наблюдалась более длительная выживаемость олигодендроглиальных опухолей - 44 месяца по сравнению с анапластическими астроцитомами - 34,25 месяца ($p=0,012$). Стандартом является включение темозоломида с облучением для пациентов с АА. Возраст более 35 лет, отсутствие неврологического грубого дефицита, гистология олигодендроглиомы и KPS $>70\%$ были связаны с улучшением OS (Compostella A., 2007). Комплексное лечение, включающее хирургию, лучевую терапию и химиотерапию, показало значительное улучшение выживаемости, которая составила 80 месяцев $p=0,001$.

Таким образом, максимальная резекция опухоли с последующей лучевой и химиотерапией оказалась наиболее эффективной при лечении рецидивирующих анапластических глиом. Нецелесообразно ограничивать терапию только удалением опухоли, так как это снижает выживаемость пациентов, наблюдаемую в нашем исследовании, на 14 месяцев ($p=0,001$).

3.10 Диагностика опухолей по метаболитам плазмы больных

Многообещающей является новая диагностическая концепция – "жидкостная биопсия". Используя этот метод, можно идентифицировать опухоли по наличию и изменению опухолевых биомаркеров, таких как: CTCs, CFNA, ctDNA и EV в сыворотке или плазме (Bark JM., 2020).

Исследуемые группы пациентов представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Распределение пациентов по группам в зависимости от гистологии

Показатели	Число образцов
До операции	82
После операции	67
Grade I	3
Grade II	17
Grade III	23
Grade IV	33
Всего	76
IDH mutant	42
IDH wildtype	25
Всего	67
Grade II, IDHm	12
Grade III, IDHm	17
Grade IV, IDHm	12
Grade IV, IDHwt	25
Всего	66
Контрольная группа - Здоровые люди	30

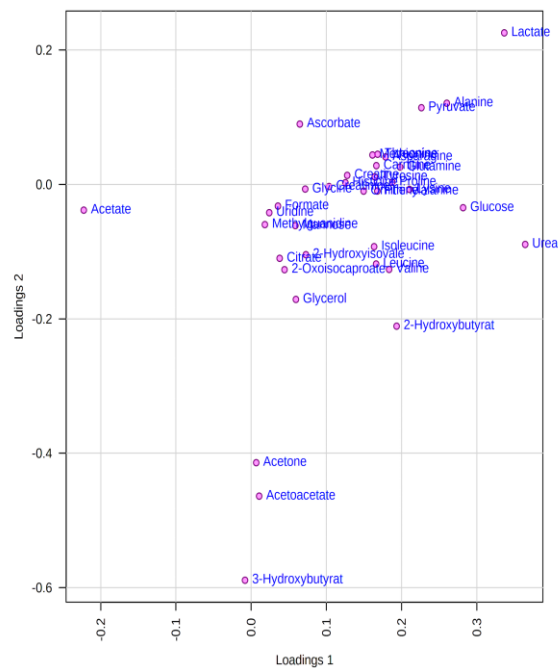
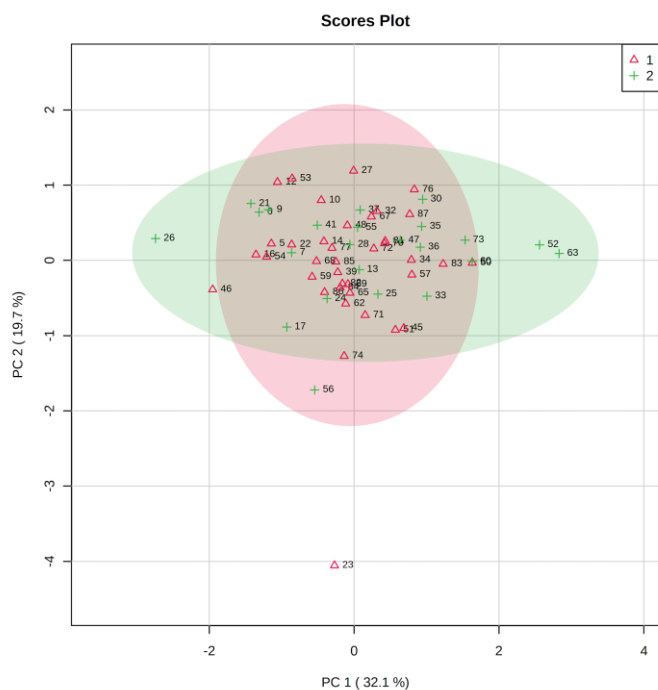


Рисунок 30 – Результаты. Метод главных компонент (МГК) для сравнения по IDH

Применения МГК для сравнения групп пациентов с IDH mut (группа 1, красный цвет) и с IDH wt (группа 2, зеленый цвет). На рисунке слева видно, что в осях главных компонент группы почти не разделяются, на рисунке справа приведены значения нагрузок для изучаемых метаболитов.

В нашем исследовании образцы разбивали на три группы (до/после операции + контрольная группа), и концентрации метаболитов в них сравнивали с помощью теста Краскела-Уолиса (непараметрический вариант дисперсионного анализа, ANOVA). Таким образом, было выбрано 20 метаболитов, которые достоверно различались в этих группах: 2-Hydroxybutyrate, 2-Oxoisocaproate, Acetoacetate, Asparagine, Citrate, Creatine, Formate, Glutamine, Histidine, Inosine, Isoleucine, Leucine, Lysine, Mannose, Methionine, Methylguanidine, Phenylalanine, Proline, Threonine, Tyrosine. Проведен анализ возможности диагностики ОГМ с помощью ЯМРС. По нашим данным из проанализированных 47 метаболитов выявлено 6 метаболитов: 2-гидроксибутират, манноза и 2-оксоизокапроат, треонина, цитрата, креатина, которые достоверно отличаются от контрольной группы ($p < 0,05$).

Поскольку метод главных компонент дал недостаточно информации о характерных для тех или иных групп метаболитов, исходные концентрации метаболитов были проанализированы с помощью t-критерия Стьюдента. Для разбивки по Grade было показано, что группы пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями достоверно отличаются ($p < 0,05$) концентрацией креатина, тогда как группы пациентов с злокачественными и условно злокачественными опухолями по грейдам отличаются концентрациями 2-гидроксипирувата, маннозы и 2-оксоизокапроата.

Для разделения на группы по данным по Grade и IDH показаны статистически значимые ($p < 0,05$) отличия в концентрациях маннозы для Grade II, IDHm и Grade III, IDHm; карнитина и о-фосфохолина для Grade III, IDHm и Grade IV, IDHwt; треонина, маннозы и 2-оксоизокапроата ($p = 0,03$) для Grade II, IDHm и Grade IV, IDHwt. Для разделения по Grade с выделением контрольной группы были показаны различия ($p < 0,05$) в концентрациях маннозы и 2-гидроксипирувата для Grade II и Grade IV; цитрата, 2-гидроксипирувата, креатина и 2-оксоизокапроата.

Таким образом, при использовании ЯМР спектроскопии по уровню метаболитов в плазме крови возможно дифференцировать опухоли по степени анаплазии. Кроме того, для опухолей Grade III характерными являются достоверное повышение уровня карнитина и о-фосфохолина, а для Grade II, IDHm и Grade III, IDHm - маннозы ($p = 0,03$).

3.11 Зависимость между гистологическим характером опухоли и факторами роста сосудов (eNOS, VEGF)

Несмотря на современные методы лечения злокачественных новообразований (ЗНО) головного мозга - с помощью хирургического вмешательства, лучевой терапии и химиотерапии, большинство пациентов с ЗНО головного мозга имеют плохой прогноз. Известно, что ангиогенез необходим для пролиферации и выживания злокачественных клеток. Опухолевые клетки, имея различные

мутации, способны за счет гиперэкспрессии стимулировать выработку белков, являющихся важными медиаторами ангиогенеза.

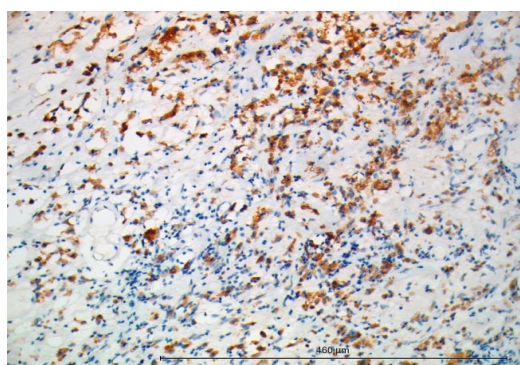
Нами были исследованы гистологические образцы опухолей головного мозга 22 пациентов, средний возраст которых составил $\pm 50,7$ лет с целью оценки экспрессии eNOS. Материал был получен вследствие хирургического удаления рецидива опухолей после химиолучевой терапии.

Таблица 33 – Результаты лечения пациентов с анапластическими глиомами.

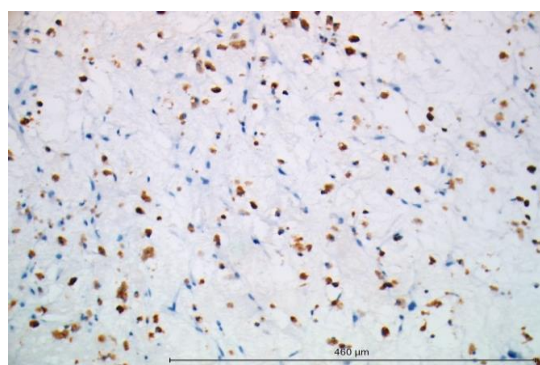
Показатели	Продолженный рост	Первичные опухоли
Лечение Авастином (8)	6	2
Без Авастина (14)	14	-

Достоверной разницы между группами не выявлено ($p < 0,05$).

На основании статистического анализа было установлено, что экспрессия eNOS в опухолях пациентов с продолженным ростом статистически значимо выше - в 1,6 раза, чем в группе первичных больных без прогрессирования опухолевого процесса. Кроме того, повышение содержания eNOS в первичных опухолях коррелировало с более ранней прогрессией опухолевого процесса ($n = 9$) ($p = 0,024$) (Рисунок 31).



А



Б

Рисунок 31 – Уровень eNOS в тканях опухолей пациентов с продолженным ростом (А), без динамики (в первичных опухолях) (Б). Ядра клеток – синие, клетки экспрессирующие eNOS – коричневые. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. X200, Обозначения рисунка А- гистологическая картина опухоли Grade III с продолженным ростом. Б- первичная опухоль

Кроме того, нами было выявлено, что уровень eNOS и VEGF значимо выше в случае большей злокачественности опухолей, т.е. при Grade IV, по сравнению с Grade III. Экспрессия eNOS была выше в 2,64 раза ($p=0,002$), а VEGF более чем в 4 раза ($p=0,008$) в опухолях Grade IV по сравнению с опухолями Grade III.

Пример содержания eNOS и VEGF в ткани опухоли в зависимости от степени анаплазии представлен на рисунке 32.

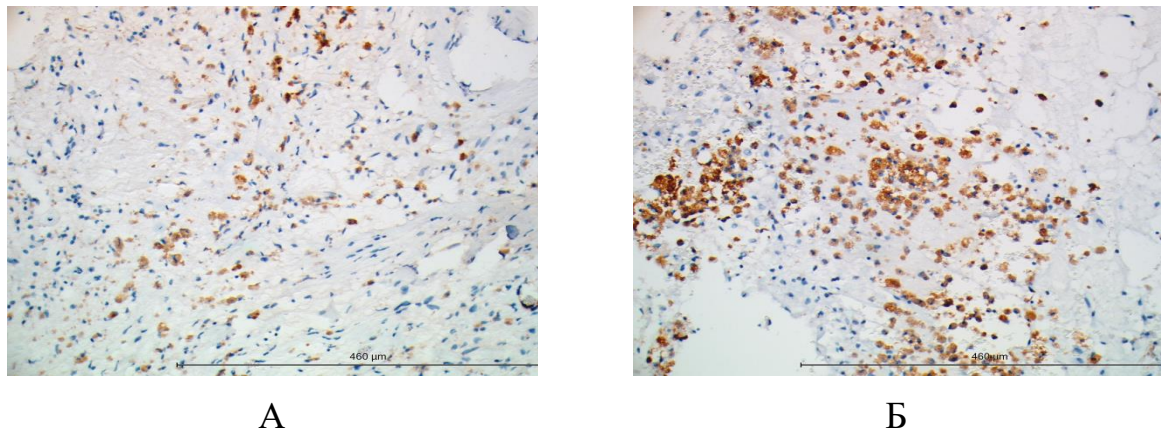


Рисунок 32 – Уровень eNOS в тканях опухолей пациентов Grade 3 (А), Grade 4 (Б). Ядра клеток – синие, клетки экспрессирующие eNOS – коричневые. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. X200

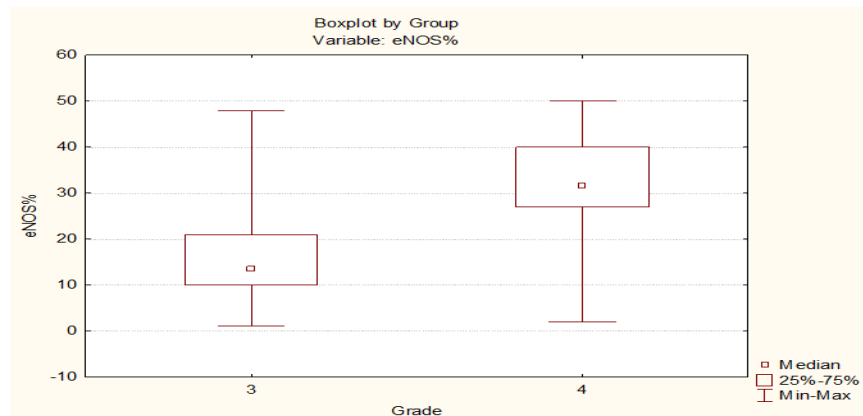


Рисунок 33 – Уровень eNOS (%) в группах пациентов с Grade 3 и Grade 4

Пример содержания VEGF в ткани опухоли в зависимости от степени анаплазии представлен на рисунке 34.

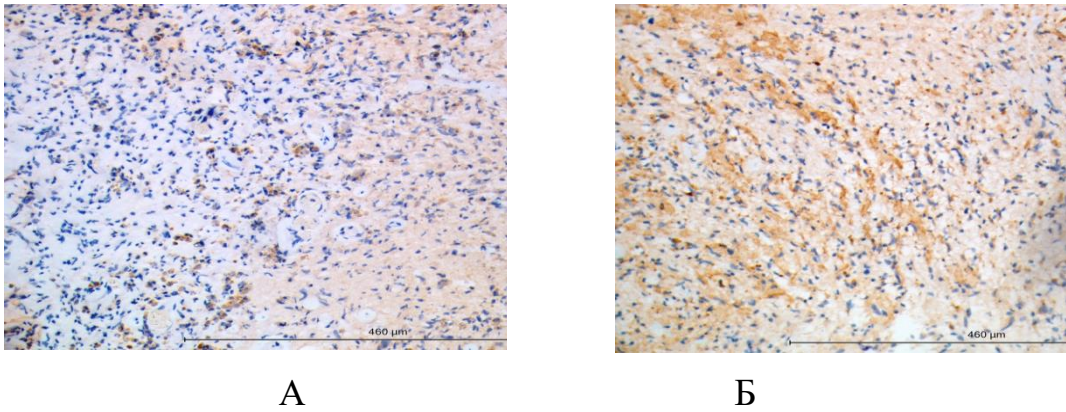


Рисунок 34 – Уровень VEGF в тканях опухолей пациентов Grade 3 (А), Grade 4 (Б). Ядра клеток – синие, клетки экспрессирующие VEGF – коричневые. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. X200

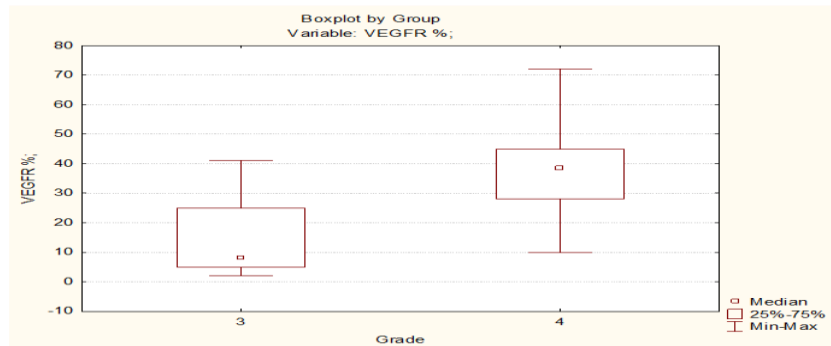


Рисунок 35 – Уровень VEGF (%) в группах пациентов с Grade 3 и Grade 4.

У пациентов, принимавших авастин, уровень VEGF в опухоли был ниже.

Таким образом, нами получены достоверные результаты, показывающие что повышение содержания eNOS в опухолях Grade III ассоциируется с продолженным ростом опухолей ($p=0,024$). Кроме того, экспрессия eNOS и VEGF также достоверно повышается со степенью анаплазии опухолей ($p=0,002$), и ($p=0,008$) соответственно. Таким образом, выявленные клиничко-морфологические особенности Grade III опухолей, применяемые нами в исследовании методики: диагностики АГ основанной на ЯМРС, особенностей использования ФМРТ и трактографии при удалении продолженного роста этих опухолей, выявление прогностического молекулярного фактора eNOS в целом оказались эффективными в плане повышения выживаемости и улучшения качества жизни пациентов с анапластическими глиомами и их продолженным ростом.

Резюме

По нашим данным получено достоверное отличие по эффективности применяемых методов терапии. Максимально эффективной оказалась комбинация удаления опухоли с лучевой терапией и химиотерапией $p=0,001$. В исследовании рассматривалось использование трактографии и ФМРТ с нейрофизиологическим мониторингом для резекции анапластических глиом в функционально важных областях и было доказано, что наличие отека больше 1см уже является негативным фактором, ухудшающим качество жизни пациентов. Отсутствие же отека или его выраженности менее 1см положительно коррелирует со снижением неврологического дефицита ($p=0,029$). Также была получена достоверная разница по МОВ в исследуемых группах: А - с применением дополнительных методов диагностики (ФМРТ и трактография) + нейромониторинг и В – без использования указанных методов ($p=0,012$). Проведен анализ возможности диагностики ОГМ с помощью ЯМРС. Применение метода линейных комбинаций для 20 выбранных метаболитов позволило статистически достоверно отличать группы пациентов между собой и контрольной группой. По нашим данным из проанализированных 47 метаболитов выявлено 6 метаболитов: 2-гидроксипутират, манноза и 2-оксоизокапроат, треонина, цитрата, креатина, которые достоверно отличаются у пациентов со ЗОГМ от контрольной группы ($p<0,05$). Кроме того, для опухолей Grade III характерными являются достоверное повышение уровня карнитина и о-фосфохолина, а для Grade II, IDHm и Grade III, IDHm - маннозы ($p=0,03$).

На основании статистического анализа было установлено, что экспрессия eNOS в опухолях пациентов с продолженным ростом статистически значимо выше в 1,6 раза, чем в группе больных без прогрессирования опухолевого процесса ($p=0,024$). Кроме того, уровень eNOS и VEGF выше в случае большей злокачественности опухолей, т.е. при Grade IV, по сравнению с Grade III. Экспрессия eNOS выше в 2,64 раза ($p=0,002$), а VEGF более чем в 4 раза ($p=0,008$). Таким образом, по уровню eNOS можно прогнозировать агрессивность опухоли. Так, если при продолженном росте определяется повышенное содержание eNOS, возможно ожидание злокачественной трансформации опухоли в Grade IV.

Применяемый нами алгоритм диагностики, использования интраоперационных технологий и послеоперационного обследования представлен на рисунке 36.

Применяемый алгоритм диагностики в данном исследовании

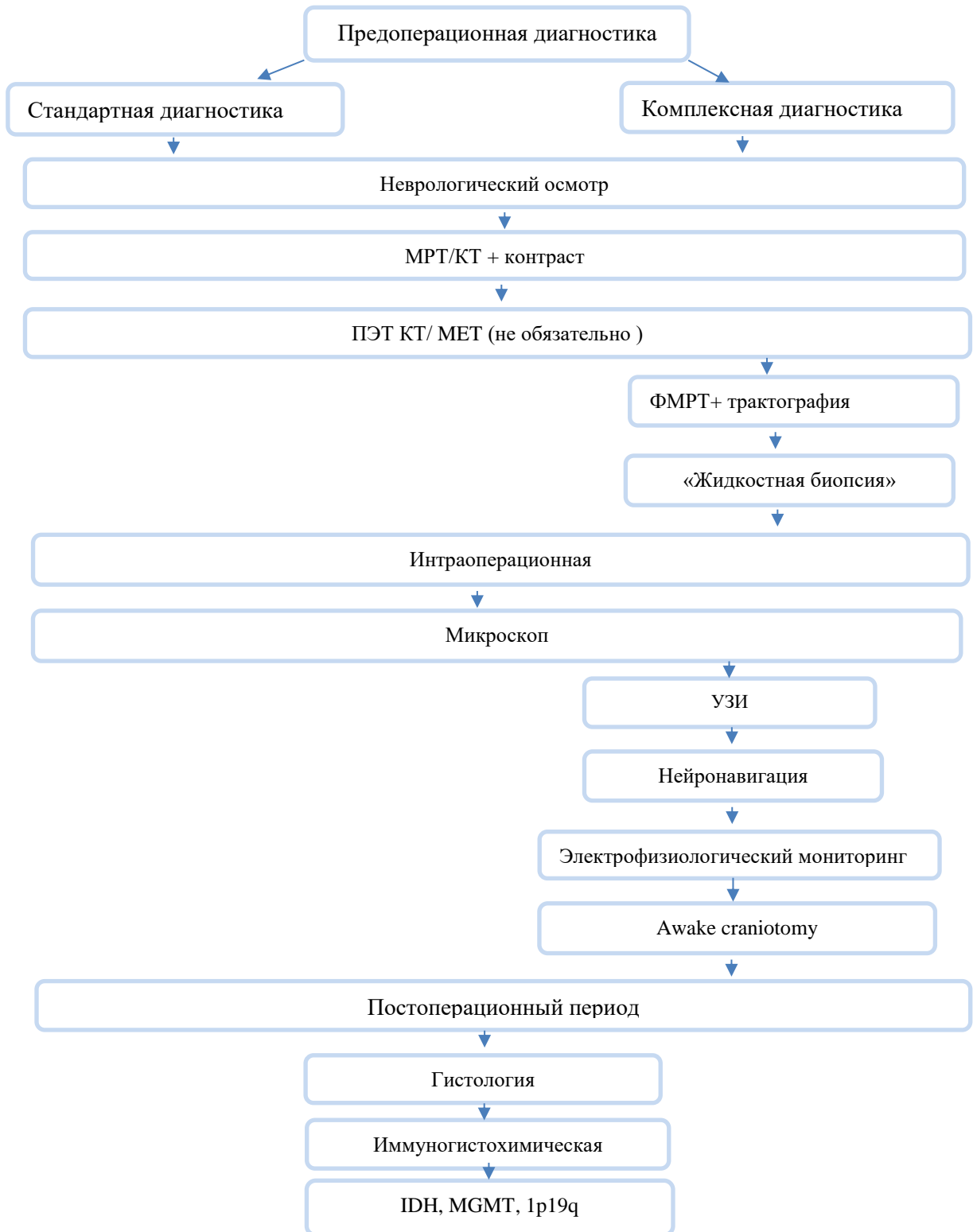


Рисунок 36 – Применяемый алгоритм диагностики в данном исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Занимая промежуточное положение между опухолями Grade IV и Grade II, опухоли Grade III привлекают все больше внимание исследователей, как те опухоли, лечение которых может быть потенциально более успешным. Дальнейшее изучение патогенеза и особенностей течения заболевания анапластическими глиомами, возможностей терапии этой неоднородной по гистологическому составу опухолей и их продолженного роста позволит повысить выживаемость этой группы пациентов и улучшить их качество жизни.

Наше исследование включало пациентов почти за 20 лет, понятно, что за это время протоколы лечения изменились и улучшились. Но это дало нам возможность проанализировать разные подходы к лечению, включающие только оперативное вмешательство, использование лучевой терапии или химиотерапии в моно режиме и в комбинации методов, применение повторных резекций и комплексный подход к лечению. Кроме того, мы проанализировали МОВ пациентов на основе их гистологических типов, локализации опухоли, степени резекции, типа резекции из центра или из перифокальной зоны, а также их видов лечения после операции. Лечение анапластических глиом согласно утвержденным стандартам проводится с использованием инструментальной диагностики и комплексного лечения, включающего максимальную цито редукцию, лучевую терапию и химиотерапию. Результаты нашей работы совпадают с результатами исследования других авторов, и свидетельствуют, что использование лучевой терапии и темозоломида в послеоперационном лечении глиомы III степени дает преимущества. По нашим данным получено достоверное отличие по эффективности применяемых методов терапии. Максимально эффективным оказалась комбинация удаления опухоли с лучевой и химиотерапией $p=0,001$.

Пациенты с анапластической глиомой неизбежно будут иметь продолженный рост. Хирургические же резекции глиом остаются наиболее важной частью лечения на протяжении последних четырех десятилетий даже с учетом современных медицинских инноваций (Tom Rosenberg 2022). А повторная операция может

улучшить выживаемость и качество жизни. Однако нейрохирурги иногда не решаются проводить повторные обширные операции из-за отсутствия значительного количества данных о воздействии такого подхода к лечению на пациента (Alex Hirtz 2022, Priyanka Verma 2023). И до сих пор единого мнения по данному вопросу нет. Так, с одной стороны ряд исследований дают понимание положительной роли повторных резекций, но число исследований по анапластическим глиомам ограничено, и большинство из них проводились одновременно как на анапластических глиомах, так и на глиобластомах (Ostrom Q.T., 2015). Кроме того, некоторые исследования ограничивались двумя операциями. В то же время, наши исследования включающие до 6 ти операций показали, что несколько резекций, в частности, от 3-х и более с более агрессивной цито редукцией связаны с увеличением выживаемости.

С другой стороны, исследования глиом высокой степени злокачественности, состоящей из 225 глиобластом и 150 анапластических астроцитом, показали довольно низкий уровень выживаемости, связанный с несколькими резекциями (Chaichana K.L., 2006).

В нашем исследовании мы обнаружили достоверное ($\chi^2 = 4,28, p = 0,003$) увеличение выживаемости пациентов, перенесших повторные операции. Так если МОВ при одной операции составила– 36 (25,3 -46,6) мес., а после 2х удалений практически не изменилась - 34,2 (26,8 – 41,6) мес., то при 3х МОВ уже составила 69 (42,4 - 95,5) мес., при 4х - 42 (24,8– 59,18) мес. Отмечено также существенное увеличение средней выживаемости после 5 и 6 резекций – соответственно 60 (60 - 60) мес. и 78 (78- 78) мес., но при малом количестве пациентов.

Таким образом, максимальному увеличению выживаемость по нашим данным способствовало трех кратное повторное удаление АГ.

Полученные нами данные показывает, что повторная резекция АГ, если пациент удовлетворительно переносит операцию, и нет высоких рисков развития неврологических нарушений, имеет реальные перспективы продления жизни и должна быть проведена после обсуждения с пациентом, членами семьи.

Главная цель - как можно больше уменьшить объем опухоли при сохранении неврологических функций (сохранение «онкобаланса») (Hamer R.P., et al., 2020). Как показывают наши исследования это может быть достигнуто практически без значительного увеличения послеоперационных осложнений. Так, по нашим данным из 18 пациентов, неврологические осложнения после повторных удалений выявлены у 10 (58,82%) и у 8 (47,05%) пациентов хирургические. По сравнению с первичными резекциями, которые соответственно составили 7 (53,85%) неврологических и 3 (23,08%) хирургических. Отсутствие значимой динамики по неврологическим нарушениям, скорее всего, связано с тем, что большинство повторно оперированных пациентов оперированы с применением современных технологий: ФМРТ, трактографии и интраоперационного нейромониторинга. Что, несомненно, снижает риск ухудшения качества жизни больных. В то же время, значимое увеличение количества хирургических осложнений, скорее всего, связано с местными изменениями: истончением, нарушением питания покровных тканей головы после лучевой терапии, их малой подвижностью по отношению к черепу в зоне доступа после лучевой и химиотерапии и, как следствие, нередко натяжением при ушивании раны, плохим заживлении ран. А также с повреждением твердой мозговой оболочки при сращении с костью и необходимостью применения методов дополнительной её герметизации.

В целом множественные резекции продлевали выживаемость пациентов с анапластической глиомой по сравнению с пациентами с меньшим количеством резекций, а послеоперационный неврологический дефицит и хирургические инфекции не были столь значительными среди разных групп.

В настоящее время нет единого мнения об оптимальном лечении пациентов, которые рецидивируют после первичной терапии темозоламидом (Curran D., 2002). Повторные операции не только уменьшают размер опухоли и тяжесть течения заболевания, но также помогают применить повторно противоопухолевую терапию, в частности повторную лучевую терапию, повысить эффективность химиотерапии, применяя её одновременно с таргетной терапией бевацизумабом.

Нами при оценке эффективности дополнительной противоопухолевой терапии после повторных резекций (повторная ЛТ и ХТ), было также выявлено что при проведении только reRT после первичной резекции МОВ составила $10,2 \pm 2,1$ месяца, при PFS $7,1 \pm 1,5$ месяца и частоте RN 9,5 % (95% ДИ [7,7%, 11,6%]). В группе, получавшей повторную лучевую терапию + таргетную терапию бевацизумабом + химиотерапию средняя продолжительность жизни составила $13,4 \pm 2,3$ месяца ($p = 0,05$), PFS - $6,5 \pm 1,0$ месяца ($p = 0,052$), что не является достоверным, но приближается к таковому.

На протокол лечения пациентов с анапластическими глиомами влияет их трансформация в глиобластомы. Большинство исследований посвящено злокачественной трансформации low grade глиом в астроцитомы Grade III или в глиобластомы (Jakola A.S., 2020; Yu Y., 2021). По их данным в среднем злокачественная трансформация low grade глиом наблюдается у 19,5–21% случаев (Tunthanathip T., 2021). Злокачественной трансформации АГ в глиобластомы уделено мало исследований (Ho A.L., 2016).

Известно, что глиобластомы могут быть как первичными, так и вторичными в результате трансформации из более низкой степени анаплазии. Вторичная глиобластома встречается редко и составляет 5% (Oh J., 2011). Определение вторичной глиобластомы проводится гистологически после операции при рецидиве (Vaidya M.M., 2020).

По нашим данным из 163 пациентов с анапластическими глиомами в Grade IV опухоли была отмечена у 27 (16,6%) пациентов. Что ниже по сравнению с данными (Ho A.L., 2016), где авторы при анализе 85 анапластических глиом, выявили трансформацию в 38,8% случаев. Но ориентировочно соответствует исследованиям Tunthanathip T., 2021, где злокачественная трансформация LGG была выявлена у 14,4% пациентов. Но из 116 пациентов с продолженным ростом с трансформация нами выявлена у 27 (23,3%) больных. Социальный аспект важен тем, что этому явлению подвержен самый трудоспособный возраст, по нашим данным - 38 (29-52) лет.

Наши исследования проводились на основе анализа пациентов в течение 18 лет, а в то время роль опухолевых маркеров (в начале 2000 х годов) не была известна, и, кроме того, гистологическая классификация не развивалась как сейчас. Прогностические молекулярные маркеры (коделеция 1p/19q и мутация IDH исследовались у некоторых наших пациентов с 2017 года.

Хотя авторы не выявили влияния гистологического подтипа на риск трансформации, мы в нашем исследовании наблюдали следующий уровень трансформации у пациентов с анапластическими глиомами: астроцитомы - у 15 (55,6%) из 27, у 8 (29,6%) – олигодендроглиомы и у 4 (14,8%) пациентов олигоастроцитомы.

Негативными следствиями трансформации является тот факт, что в наших группах пациентов, перенесших три или более хирургических операций, когда АГ трансформируются в глиобластомы, они в большинстве не операбельны. Кроме того, более высокая скорость роста глиобластом даже вторичных по сравнению с анапластической глиомой. В нашем исследовании выживаемость в группе пациентов с Grade III после трансформации в Grade IV составила 13,5 месяцев, что соответствует МОВ пациентов с первичной глиобластомой.

Особенностью наших результатов является то, что выявленная выживаемость при глиобластоме после трансформации была выше чем у первичной глиобластомы, и составила 47,8 мес, что достоверно отличалось от группы без трансформации - 42, 4 мес. ($\chi^2 = 0,371$, $p = 0,007$). По-нашему мнению это частично можно объяснить, как проводимой более активной противоопухолевой терапией после трансформации за последние 5 лет по сравнению с теми пациентами, у которых была выявлена трансформация в 2000х годах, так и, возможно, разным молекулярным статусом (по мутации IDH1) в исследуемых группах.

К прогностически неблагоприятным факторам, достоверно повышающим риск злокачественной трансформации, по нашим данным, относится не тотальное удаление опухолей ($p=0,002$), размер опухоли более 5 см ($p=0,03$), применяемая в анамнезе лучевая терапия ($p=0,001$), химиотерапия по нашим данным является сомнительным фактором, способствующим злокачественной трансформации

($p=0,05$), что в целом не противоречит данным других исследователей по изучению трансформации опухолей Grade III в глиобластомы (Suh С.Н., 2018; Yan L., 2018, Yang Nanetal 2021). Важно отметить, что оценка ЛТ, как фактора, влияющего на злокачественную трансформацию является неоднозначной. Эти данные как подтверждаются (Tunthanathip Т., 2021), так и с другой стороны ЛТ считается фактором, способствующим задержке злокачественной трансформации (Liu Y, 2022). Таким образом эти данные требуют дальнейшего изучения.

Не решенной и до конца не изученной проблемой является и метастазирование глиом. В мировой литературе приводятся единичные серийные наблюдения метастазов глиомы высокой степени злокачественности, при этом большая часть по глиобластомам (SeanStephens 2019). В большинстве случаев наблюдений описаны единичные случаи метастазирования анапластической глиомы (Amitendu S., 2012; Holly KS., 2018; Lucía Zhu 2022 ; Gulab Sher 2022), в одном исследовании выявлено 2 случая метастазирования ГБ (Hu Т., 2021), в другом - 8 случаев (Sharifzad F., 2019). Данных по изучению или анализу метастазирования только АА глиом нами в литературе не выявлено. А существующие немногочисленные исследования касаются чаще всего всех глиом (Ankang Gao., 2022; Ali Msheik 2023). Авторы, как и в случае с метастазами при системной онкологии, разделяют метастазирование глиом на синхронные – возникающие одновременно с первым очагом, и метакронные – возникающие с разницей в месяцы и годы (Ali Msheik 2023). Данное утверждение является спорным, поскольку трудно дифференцировать одновременное появление метастазов от мультифокального роста глиом. Тем не менее, оно существует. Считается, что метастазирование глиом происходит по ассоциативным и комиссуральным трактам, через спинномозговую жидкость, вдоль стенок сосудов, (Ankang Gao., 2022; XinqiGe2 022). Они нередко обнаруживаются на значительном удалении в другом полушарии, при этом окончательно пути их метастазирования не ясны (YongYan 2022).

По данным (Wang В., 2018) метастазы глиомы высокой степени злокачественности могут возникать у 5% пациентов. Это соответствует нашим

результатам, так из 116 пациентов с продолженным ростом АА у 9 (5,5%) было выявлено метастазирование. При этом по данным литературы (Sznurkowska M.K., 2022) метастазирование несколько преобладает у мужчин, что подтверждено и нашими данными, так из 9 пациентов метастазирование выявлено у 4 (44,44%) женщин и 5 (55,55%) мужчин.

По нашим данным у 4 (44,44%) пациентов при метастазировании степень анаплазии не менялась у 3 (33,33%) сопровождалась злокачественной трансформацией в глиобластому, у 2 (22,22%) пациентов метастазирование отмечено после злокачественной трансформации в Grade IV опухоль при рецидиве уже глиобластомы.

По данным разных авторов повторное хирургическое лечение метастазов глиом остается спорным и колеблется от агрессивной грубой тотальной резекции до отказа от хирургического лечения (Hassaneen W., 2011; Paulsson A.K., 2014). В наших наблюдениях ни один пациент при метастазировании не был реоперирован.

Прогноз у пациентов с МКГ, как правило, неблагоприятный независимо от подтипа (Marsel Khabibov., 2022). А время выживания после выявления метастазирования составляет от 2 до 10 месяцев при лечении, включая радио-, химио- и иммунотерапию (Ankang Gao., 2022). По нашим данным выживаемость после метастазирования составила 7 (1;14) мес. Медиана времени до метастазирования АА составила 39 (3;53) мес., и общая выживаемость составила 45 (12;61) мес., что коррелирует с другими исследованиями.

По данным литературы (Li X., 2020; Meng L., 2020; Leng N., 2021), метастазы глиомы чаще наблюдаются в пределах одного полушария, что подтверждается нашими данными. Так, у 6 (66,7%) из 9 больных метастазы опухоли были в ипсилатеральном полушарии по отношению к первичному очагу.

Одной из основных целей хирургического лечения анапластических глиом является степень резекции опухоли при сохранении хорошего послеоперационного общего функционального результата с использованием предоперационных и интраоперационных диагностических процедур, таких как трактография, фМРТ,

ультразвуковая визуализация, нейронавигация, интраоперационное картирование коры и субкортикальных трактов головного мозга. Это стало золотым стандартом в резекции опухолей, расположенных в функционально важных зонах, что четко выражено со значительной корреляцией в отношении увеличения объема резекции (O'Donnell et al., 2012). В настоящее время интраоперационная диагностика и нейрофизиологический мониторинг признаны более сбалансированным подходом между сохранением функции и максимальной резекцией при анапластической глиоме. Однако применение ФМРТ и трактографии при АГ, как и при глиобластомах не нашло широкого применения в клинической практике.

Для оценки эффективности применения данных ФМРТ и трактографии нами было обследовано 48 пациентов, разделенных на 2 группы. Группа А, и группа В. Группа А, пациенты, которым выполняли ФМРТ и трактографию, и группа В, пациенты, которым в качестве метода предоперационной диагностики выполнялась МРТ или КТ. Опухоли в основном находились в левом полушарии (65%), большая часть - в лобной доле 33 височной - 9 и теменная - 6 со средним размером 4 см - / + (1,5) см. Гистологические результаты исследований: астроцитомы (АА), 27 (56,25%) анапластическая олигодендроглиома (АОДГ) 14 (29,16%) и анапластическая олигоастроцитомы (АОА) 7 (14,58%). При анализе результатов выявлено, что средняя продолжительность операции в группе А составляла 5 часов 30 минут и была существенно выше по сравнению с группой, оперированной без применения данных МРТ и трактографии, которая составила 3 часа 43 минуты. Это было связано как с более длительной интраоперационной процедурой картирования, так и отсутствием картирования, более осторожным процессом удаления участков опухолей, расположенных в области речевых трактов при отсутствии пробуждения пациента во время операции. Вместе с тем, по нашим данным в группе В было большее количество тотальных резекций - 16 субтотальных - 7 и частичных -1, по сравнению с 8 тотальными, 11 субтотальными и 5 частичными в группе А. Что было связано с вовлечением в опухолевый процесс или с близким расположением функционально значимых трактов.

Нами были изучены послеоперационные осложнения в двух группах: А- с дополнительным применением до и интраоперационных технологий (ФМРТ, трактография), и в группе В- без их использования. Осложнения были разделены на неврологические и хирургические. В группе А было 4 осложнения, из которых 3 были неврологическими и 1 хирургическим. В группе Б было 9 осложнений, из которых 6 неврологических и 3 хирургических. В целом хирургические осложнения и инфекции не были значительными в обеих группах. Однако количество положительных послеоперационных динамик было выше в группе А, чем в группе В, что было результатом применения указанных технологий. Наблюдение в течение 3 месяцев все еще показало большее количество неврологических нарушений в группе В - 9 (двигательных – 5, координации – 1, чувствительных -2, снижение зрения - 1), чем в группе А. Кроме того, осложнения в основном отмечались у пациентов, перенесших либо множественные резекции, либо имевших опухоли в функционально важных зонах.

Как один из немногих предоперационных неинвазивных методов использование данных ФМРТ и трактографии при хирургическом планировании дает информацию о пространственной конфигурации белого вещества и помогает найти безопасные хирургические коридоры для глубоко расположенных опухолей (Tunc et al., 2015). Что в свою очередь способствует улучшению качества жизни больных.

Так, динамика изменения функционального статуса пациентов, оперированных с применением ФМРТ и трактографии (группа А) была лучше, так, с через месяц после операции наблюдалось незначительное снижение качества жизни пациентов по шкале Карновского - на 3,46% в группе А по сравнению с группой Б, в которой отмечалось снижение на 8, 46%. Та же самая динамика (разница практически в 2 раза) отмечалась и через 3 месяца: снижение в группе А на 6,53% и на 11,5% в группе Б. И через 6 мес.: - на 10,38% в группе А и на 15,76% в группе В. Данное наблюдение обусловлено тем, что в послеоперационном периоде пациенты, получая противоопухолевую лучевую, химиотерапию и закономерно отмечают ухудшение состояния. Кроме того, оценка состояния по

единичной системе, в отличие от десятичной позволяет более чувствительно определять состояние пациентов.

Кроме того, состояние пациентов в предоперационном периоде по шкале Карновского является одним из важных прогностических факторов в лечении анапластических глиом. Так, по нашим данным более высокий уровень смертности зарегистрирован у больных с состоянием по шкале Карновского ниже 80% ($p < 0,001$).

Важным в нашем исследовании является выявление влияния перитуморального отека на результаты лечения. Так, наличие отека больше 1 см на дооперационных МРТ при локализации АГ в функционально значимых зонах, уже является негативным фактором, влияющим на результаты лечения пациентов и ухудшающим качество жизни пациентов. Отсутствие отека или его выраженность менее 1 см является оптимальным условием для минимизации рисков ухудшения качества жизни. Наблюдается положительная корреляция между выраженностью отека и наличием послеоперационного неврологического дефицита ($p = 0,029$). Что несколько расходится с данными Карнухиной М.Ю. (2022). Автор в своем исследовании указывает, что не выявил влияния перитуморального отека на качество жизни. Однако автор не учитывал размеры отека.

Интраоперационное применение данных ФМРТ, трактографии не лишено и недостатков, так, при использовании данных технологий удлиняется время операции с 5 часов 30мин \pm 1,73 мин до 3 часа 43мин \pm 1,43 в группе Б но, с другой стороны, по нашим данным, при этом сокращается длительность пребывания пациента в стационаре с 5 дней в группе А до 9,5 в группе Б.

В нашем исследовании мы сочетали использование трактографии и ФМРТ с нейрофизиологическим мониторингом для резекции анапластических глиом в функционально важных зонах. Нами была получена достоверная разница по МОВ в исследуемых группах пациентов с АГ. Так, МОВ в группе А - с применением дополнительных методов диагностики (ФМРТ и трактография) + нейромониторинг составила 80,0 (75,32 - 84,68) мес.; в группе В – без использования указанных методов соответственно 42,0 (14,21 - 69,79) мес. ($p = 0,012$).

Представление о возможной замене интраоперационной стимуляции коры головного мозга дооперационной ФМРТ и данными трактографии является мало реалистичным. Хотя ФМРТ и дает ценную информацию за счет дооперационного определения локализации и соотношения «опухоль – перитуморальные тракты», тем не менее эти методы не всегда обеспечивает альтернативу стимуляции коры из-за концептуальных и технических проблем, связанных с особенностями роста этих опухолей. Трактография помогает оценить конфигурацию нижележащих важных волокон белого вещества (Chamberland et al., 2015), тем самым определяя ход резекции. Так, в случаях расположения опухолей вблизи речевых трактов и невозможности проведения операции с пробуждением по тем или иным причинам, удаление опухоли мы проводили с учетом расположения этих трактов «от центра» до появления признаков перитуморальной зоны с целью сохранения определяемых при трактографии и загруженных в навигационную установку трактов. Несомненно, по нашим данным важными оказались результаты по методике удаления глиом - от центра и по перифокальной зоне. Так МОВ при удалении по перифокальной зоне составило 40 (32,8 -47.1) мес. МОВ при удалении от центра – 32,8 (26 - 39,5) мес. ($\chi^2 = 0,38, p = 0,030$). Не смотря на полученные нами данные о более низкой выживаемости пациентов при таком методе удаления, это позволяет сохранить им качество жизни, что не маловажно.

Таким образом, полученные нами данные показывают, что при близком расположении функционально значимых трактов к АГ использование данных ФМРТ, трактографии, и нейромониторинга а в некоторых случаях и без него способствует улучшению результатов хирургического лечения этой группы пациентов.

Анапластическая глиома — высоко агрессивная опухоль головного мозга, характеризующаяся образованием дисфункциональных кровеносных сосудов и проницаемого эндотелиального барьера с неблагоприятным прогнозом. Известно, что неоангиогенез вызывает снабжение клеток глиомы кислородом, факторами роста, питательными веществами и гормонами, является важным процессом роста и диссеминации опухоли. Семейство суперагенов PDGF, которое включает VEGF

и его рецептор (VEGFR), относится к числу важных проангиогенных факторов, регулирующих ангиогенез в глиомах, и продуцируется в основном клетками глиомы, вызывая усиление васкуляризации опухоли, поскольку они стимулируют рост эндотелиальных клеток.

При исследованиях, посвящённых выявлению экспрессии этого гена в некоторых опухолях было обнаружено, что его более высокий уровень выражен в некоторых менингиомах, глиомах, в основном в астроцитомах и олигодендроглиомах, по сравнению с нормальным человеческим мозгом (Bulnes 2013; Бхавеш К 2020). В другом исследовании более высокий уровень VEGF был выявлен во всех классах глиомы, кроме глиобластомы (Aguilar G., 2020).

Наши исследования выявили более высокий уровень VEGF при опухолях III и IV степени анаплазии, который достоверно повышался со степенью анаплазии опухоли. Было обнаружена высокая корреляция со степенью анаплазии глиомы и пролиферацией клеток. Выявлены высокие уровни VEGF (более чем в 4 раза) при рецидивирующей анапластической глиоме и глиобластоме по сравнению с первичной опухолью Grade III ($p=0,008$).

Поскольку неконтролируемое профилирование глиомы высокой степени злокачественности всегда представляло серьёзную проблему, были предприняты попытки изучить влияние передачи сигналов NO и непосредственно eNOS на рост клеток глиомы и ее рецидивы в эксперименте на глиомных клетках крысы C6 (Se-Young Oh 2013).

На основании статистического анализа было установлено, что экспрессия eNOS в опухолях пациентов с продолженным ростом статистически значимо выше в 1,6 раза, чем в группе больных без прогрессирования опухолевого процесса ($p=0,024$) Уровень eNOS и VEGF в обеих группах пациентов с опухолями головного мозга выше в случае большей злокачественности опухолей т.е. при Grade IV, по сравнению с Grade III: экспрессия eNOS выше в 2,64 раза ($p=0,002$), а VEGF более чем в 4 раза ($p=0,008$). При этом, самая сильная экспрессия eNOS была локализована в опухолевых клетках и эндотелии сосудов, расположенных вокруг некротической области. Положительность и степень окрашивания опухолевых

клеток и эндотелиальных клеток варьировали от степени анаплазии. При анапластической глиоме опухолевые клетки окрашивались темнее и становились больше, при продолженном росте, когда астроцитомы становились более злокачественной. Так, по уровню eNOS можно определять агрессивность опухоли. Если при продолженном росте определяется повышенное содержание eNOS, возможно ожидание злокачественной трансформации опухоли в Grade IV.

Корреляция степени анаплазии с плотностью микрососудов позволяет предположить, что антиангиогенная терапия может быть лучшей терапевтической стратегией при анапластической глиоме.

Наши исследования по лечению продолженного роста АГ, с применением бевацизумаба, не выявили рецидивов у 6 пациентов за 6 месяцев, что составляет 75% ответа. Наша оценка эффективности применения бевацизумаба была не радиологической, а иммуногистологической. В этой ситуации иммуногистологический анализ может выступать в качестве альтернативы для определения эффективности противоопухолевой терапии в случае реоперации пациентов с продолженным ростом АГ и при условии проведения исследования оценки экспрессии eNOS.

Внутричерепные опухоли, по понятным причинам, недоступны для частого отбора образцов, поэтому жидкости организма, такие как кровь и спинномозговая жидкость, являются предпочтительными источниками биомаркеров. Так называемая «жидкостная биопсия», к которой относится и ЯМР спектроскопии сыворотки крови, является достаточно новым и перспективным методом исследования метаболитов.

При проведении анализа возможности диагностики ОГМ с помощью ЯМРС путем сравнения метаболитов в сыворотке крови с результатами гистологического исследования опухолей нами было выявлено, что группы пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями достоверно отличаются концентрацией креатина ($p < 0,05$), тогда как группы пациентов с злокачественными и условно злокачественными опухолями по степени анаплазии отличаются концентрациями 2-гидроксибутирата, маннозы и 2-оксоизокапроата. Кроме того, с

помощью ЯМР спектроскопии по уровню метаболитов в сыворотке крови можно диффундировать опухоли по степени анаплазии. Так, для опухолей Grade III IDH mutant характерными являются достоверное повышение уровня карнитина и о-фосфохолина, для Grade II с IDH mutant и Grade IV IDH wildtyp - треонина, маннозы и 2-оксоизокапроата ($p < 0,03$). На данном этапе исследования дифференцировать опухоли Grade II и Grade IV с разным молекулярным статусом IDH нам не удалось. Из проанализированных нами 47 метаболитов выявлено 6 метаболитов: 2-гидроксibuтират, манноза и 2-оксоизокапроат, треонина, цитрата, креатина, которые достоверно отличаются у пациентов со ЗОГМ от контрольной группы ($p < 0,05$). Совершенствование методики требует дальнейших исследований с привлечением более широкого спектра метаболитов. Полученные результаты свидетельствуют, что метод ЯМРС сыворотки крови при ее дальнейшем совершенствовании вполне может стать рутинным клиническим инструментом, в том числе для скрининг диагностики ОГМ.

Высокий уровень летальности пациентов с АГ подчеркивает острую необходимость поиска и разработки эффективного лечения. Но, основываясь на современных достижениях, представляется сомнительным выявление какого-либо одного метода или направления, способного улучшить результаты. Нами, на основании разработки нескольких направлений: диагностики с помощью ЯМР спектроскопии сыворотки, оценки эффективности применения ФМРТ и трактографии, выявления особенностей экспрессии ангиогенного фактора eNOS удалось выявить корреляции, способствующие улучшить прогноз и результаты лечения пациентов с анапластическими глиомами и при их продолженном росте.

ВЫВОДЫ

1. Увеличению продолжительности жизни пациентов с продолженным ростом анапластических глиом способствует проведение повторных оперативных вмешательств ($p=0,003$) и удаление опухоли по перитуморальной зоне ($p = 0,030$). Повторная лучевая терапия в лечении продолженного роста анапластических глиом не повышает выживаемость ($p=0,058$), но является прогностически неблагоприятным фактором, достоверно повышающим риск злокачественной трансформации, при лечении первичных опухолей Grade III ($p=0,001$).

2. Применение данных фМРТ, трактографии и нейромониторинга при продолженном росте анапластических глиом в функционально значимых зонах оказывается максимально эффективным при наличии перитуморального отека менее 1 см ($p=0,029$) и повышает медиану общей выживаемости до 80,0 (75,32-84,68) мес. ($p=0,012$).

3. Использование ЯМР спектроскопии сыворотки крови позволяет диагностировать и отличать опухоли Grade III от других глиом по содержанию 2-гидроксибутирата, маннозы и 2-оксоизокапроата ($p<0,05$).

4. Повышение уровня eNOS в опухоли коррелирует со степенью анаплазии ($p=0,002$) и является прогностически неблагоприятным фактором продолженного роста анапластических глиом ($p=0,024$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При продолженном росте АГ показано интраоперационное применение данных ФМРТ, трактографии и нейромониторинга. В связи с риском злокачественной трансформации, резекция опухолей должна быть максимально возможной.

2. Объем резекции и множественное число резекций должны быть сделаны с целью сохранения функциональных важных структур, пока еще резецируется большая часть опухоли, насколько это возможно.

3. При гистологической верификации Grade III опухолей целесообразно дополнительное исследование eNOS в ткани опухоли для оценки прогноза продолженного роста опухоли.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Необходимо дальнейшее изучение возможности исследования метаболитов в сыворотке крови с целью разработки метода скрининг диагностики опухолей. Целесообразно продолжить исследование содержания метаболитов на этапах лечения и диспансерного наблюдения за пациентом в динамике с целью оценки эффективности противоопухолевой терапии с помощью метода жидкостной биопсии - ЯМРС. Целесообразно продолжить изучение роли онкометаболитов в качестве прогностического фактора для неинвазивного определения гистологического подтипа глиомы для оптимизации лечения и дальнейшее изучение роли ангиогенных генов и биомаркеров в опухолевой прогрессии и злокачественной трансформации АГ в глиобластоме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гавриленко, Т.И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 87-94.
2. Нейронауки для всех. История болезни: мультиформная глиобластома [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа: <http://neuronovosti.ru/gbm/>
3. Подопригора, А.Е. Протонная магнито-резонансная спектроскопия в диагностике объемных заболеваний головного мозга: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Подопригора А.Е. – М., 2002. – 30 с.
4. Рында, А.Ю. Фотодинамическая терапия глиом головного мозга / А.Ю. Рында, В.Е. Олюшин, Д.М. Ростовцев // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2017. – Т. 58, № 2. – С. 68–72.
5. Светозарский, Н.Л. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) [Электронный ресурс] / Н.Л. Светозарский, А.А. Артифексова, С.Н. Светозарский // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – 5 (24). – Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/274/275>
6. Стандарты, опции и рекомендации в лечении первичных опухолей ЦНС / Ассоциация нейрохирургов России, 2012. – 50 с.
7. Толсторожев, Г.Б. Диагностика онкологических патологий человека методом инфракрасной спектроскопии / Г.Б. Толсторожев // Журн. прикладной спектроскопии. – 2009. – Т. 76, № 6. – С. 805-816.
8. Улитин, А. Ю. Нейроэпителиальные опухоли головного мозга / А. Ю. Улитин, Д. Е. Мацко, В. Е. Олюшин. - Санкт-Петербург : Синтез Бук, 2014. – 442 с.
9. 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for the Treatment of High-Grade Gliomas /K Mahmoudi,et al //J Neurooncol. 2019 Feb; 141(3): 595–607..

10. 7 Tesla and Beyond Advanced Methods and Clinical Applications in Magnetic Resonance Imaging / Tanja Platt, Mark E. Ladd, and Daniel Paech // *Invest Radiol.* 2021 Nov; 56(11): 705–725.

11. A clinically compatible drug-screening platform based on organotypic cultures identifies vulnerabilities to prevent and treat brain metastasis/ Lucía Zhu, Diana Retana, Pedro García-Gómez, et al // *EMBO Mol Med.* 2022 Mar 7; 14(3): e14552.

12. A coclinical radiogenomic validation study: conserved magnetic resonance radiomic appearance of periostin-expressing glioblastoma in patients and xenograft models / P. O. Zinn, S. K. Singh, A. Kotrotsou [et al.] // *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research.* – 2018. - 24(24). – P. 6288–6299.

13. A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope / D.W. Roberts, J.W. Strohbehn, J.F. Hatch [et al.] // *J. Neurosurgery.* - 1986. - Vol. 65. - P. 545-549.

14. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival / M. Lacroix, D. Abi-Said, DR. Fournay [et al.] // *J Neurosurg.* – 2001. – 95. – P. 190–198.

15. A Phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma / TN. Kreisl, W. Zhang, Y. Oda [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2011. -13(10). – P. 1143–1150,

16. Abi-Aad, KR. Glioma "Liquid Biopsy": A New Frontier in Neurosurgery / KR. Abi-Aad, O. Acis, ME. Welz, BR. Bendok // *Neurosurgery.* -2019. - 85 (2). – P. 203-204.

17. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study / MJ. van den Bent, CMS. Tesileanu, W. Wick [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2021. - 22(6). – P. 813-823.

18. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor

group study 26951 / MJ. Van den Bent, AA. Brandes, MJB. Taphoorn [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – 31. – P. 344-350,

19. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer / MJ. Van den Bent, AF. Carpentier, AA. Brandes [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2006. – 24. – P. 2715–2722.

20. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities / DE. Reuss, A. Kratz, F. Sahm [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2015. – 130 (3). – P. 407-417.

21. Advanced multimodal imaging in differentiating glioma recurrence from post-radiotherapy changes. / Cong Li , Yanling Gan [et al.] // *Int Rev Neurobiol* 2020;151:281-297..

22. Amitendu, S. A single institution experience of the incidence of extracranial metastasis in glioma / S. Amitendu, S.K.D. Mak, J.M. Ling, W. Hoe // *J Clin Neurosci.* – 2012. - 19(11). – P. 1511-1515.

23. An MRI radiomics approach to predict survival and tumour-infiltrating macrophages in gliomas/ Guanzhang Li, Lin Li, Yiming Li, Zenghui Qian [et al.]// *Brain.* 2022 Mar; 145(3): 1151–1161.

24. Anaplastic astrocytoma in adults / R. Stupp, M. Reni, G. Gatta [et al.] // *Crit Rev Oncol Hematol.* – 2007. – 63. – P. 72–80,

25. Anesthesia management for low-grade glioma awake surgery: a European Low-Grade Glioma Network survey / J. Arzoine, C. Levé, A. Pérez-Hick [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2020, - 162(7). – P. 1701-1707.

26. Applications of radiomics and machine learning for radiotherapy of malignant brain tumors /Martin Kocher, Maximilian I Ruge et al// *Strahlenther Onkol* 2020 Oct;196(10):856-867.

27. Arginine deprivation alters microglial polarity and synergizes with radiation to eradicate non-arginine-auxotrophic glioblastoma tumors /Nabil Hajji et al// *J Clin Invest* 2022 Mar 15;132(6):e142137.

28. ARL13B promotes angiogenesis and glioma growth by activating VEGFA-VEGFR2 signaling / Limin Chen , Xinsheng Xie et al // *Neuro Oncol.* 2023 May 4;25(5):871-885.
29. Avgeropoulos, G. New treatment strategies for malignant gliomas / G. Avgeropoulos, T. T. Batchelor // *Oncologist.* – 1999. - 4(3). – P. 209-224.
30. Awake glioma surgery: technical evolution and nuances / AJ. Gogos, JS. Young, RA. Morshed [et al.] // *J Neurooncol.* – 2020, - 147(3). – P. 515-524.
31. Azizi, A. Treatment of malignant astrocytomas with repetitive resections: a longitudinal study / A. Azizi, P. Black, C. Miyamoto, SE. Croul // *Isr Med Assoc J.* – 2001. – 3. – P. 254–257.
32. Bai, J. Adult Glioma WHO Classification Update, Genomics, and Imaging: What the Radiologists Need to Know / J. Bai, J. Varghese, R. Jain // *Top Magn Reson Imaging.* – 2020, - 29(2). – P. 71-82.
33. Baker, M.J. FTIR- based spectroscopic analysis in the identification of clinically aggressive prostate cancer / M.J. Baker, E. Gazi // *Br. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 99 (11). – P. 1859-1866.
34. Bale, TA. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: An update on pediatric low-grade gliomas and glioneuronal tumors [Электронный ресурс] / TA. Bale, MK. Rosenblum // *Brain Pathol.* – 2022. - 32(4). - e13060, – Режим доступа: [https://doi.org/10,1111/bpa.13060](https://doi.org/10.1111/bpa.13060),
35. Bark, J.M. Circulating biomarkers in patients with glioblastoma / J.M. Bark, A. Kulasinghe, B. Chua [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2020, – Vol. 122. – P. 295–305.
36. Benefits and Prospects of VEGF-targeted Anti-angiogenic Therapy and Immunotherapy for High-grade Glioma/ Eiichi Ishikawa , Tsubasa Miyazaki// *No Shinkei Geka* 2021 May;49(3):597-607.
37. Bent, M.J. Grade II and III Oligodendroglioma and Astrocytoma / M.J. Bent, S.M. Chang // *Neurol Clin.* – 2018. - 36(3). – P. 467-484.

38. Berger, M. S. Intraoperative brain mapping techniques in neuro-oncology / M. S. Berger, G. A. Ojemann // *Stereotactic and. Functional. Neurosurgery.* – 1992. – 58. – P. 153–161.
39. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma / HS. Friedman, MD. Prados, PY. Wen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. - 27(28). – P. 4733–4740,
40. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors / S. Taillibert, LA. Vincent, B. Granger [et al.] // *Neurology.* – 2009. - 72(18). – P. 1601–1606.
41. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence / AD. Norden, GS. Young, K. Setayesh [et al.] // *Neurology.* – 2008. - 70(10). – P. 779–787.
42. Bevacizumab in recurrent high-grade glioma: a single institution retrospective analysis on 92 patients / Beatrice Detti, Silvia Scoccianti [et al.] // *Radiol Med.* 2021; 126(9): 1249–1254.
43. Binello, E. Radiosurgery for high-grade glioma / E. Binello, S. Green, I. M. Germano // *Surg Neurol Int.* – 2012. - 3(Suppl 2). – P. 118-126.
44. Biological functions of miRNA-188-5p/XRCC5 in the metastasis of glioma / N. Leng, W. Zhou, L. Jiang [et al.] // *J BUON.* – 2021. - 26(2). – P. 359-365.
45. Bizzi, A. Presurgical mapping of verbal language in brain tumors with functional MR imaging and MR tractography / A. Bizzi // *Neuroimaging. Clinics of. North America.* – 2009. – 19. – P. 573–596.
46. Bu, LH. Glioma surgery with awake language mapping versus generalized anesthesia: a systematic review / LH. Bu, J. Zhang, JF. Lu, JS. Wu // *Neurosurg Rev.* – 2021. - 44(4). – P. 1997-2011.
47. Calinescu, A.A. Overview of current immunotherapeutic strategies for glioma / A.A. Calinescu, N. Kamran, G. Baker // *Immunotherapy.* – 2015. – Vol. 7 (10). - P. 1073-1104.

48. Causes of death and end-of-life care in patients with intracranial high-grade gliomas / M. Barbaro, C.D. Blinderman, F.M. Iwamoto [et al.] // *Neurology*. – 2022. – 98. – P. 260-266.
49. Cavity volume changes after surgery of a brain metastasis-consequences for stereotactic radiation therapy / SE. Combs, S. Scharl, A Kirstein [et al.] // *Onkol*. – 2019. - 195(3). – P. 207-217.
50. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 / QT. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2015. – 17, Suppl 4. – P. 1–62.
51. Ceccarelli, M. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma / M. Ceccarelli, FP. Barthel, TM. Malta [et al.] // *Cell*. – 2016. – № 164. – P. 550–563.
52. Chamberlain, MC. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma / MC. Chamberlain, S. Johnston // *Cancer*. -2009. -115(8). – P. 1734–1743.
53. Chamberlain, MC. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma / MC. Chamberlain // *J. Neurooncol*. – 2011. - 101(2). – P. 319–323.
54. Circulating Biomarkers for Glioma: A Review /Jordan Jones , Hong Nguyen, Katharine Drummond, Andrew Morokoff// *Neurosurgery* 2021 Feb 16;88(3):E221-E230,
55. Circulating biomarkers in patients with glioblastoma / J.M. Bark, A. Kulasinghe, B. Chua [et al.] // *Br J Cancer*. – 2020, – 122(3). – P. 295-305.
56. Circulating miRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in High-Grade Gliomas/ Jianing Wu, Abdulrahman Al-Zahrani, Ozal Beylerli [et al.] // *Front Oncol*. 2022; 12: 898537.
57. CKAP2 expression is associated with glioma tumor growth and acts as a prognostic factor in high-grade glioma / K. Wang, R. Huang, G. Li [et al.] // *Oncol Rep*. – 2018. - 40(4). – P. 2036–2046.
58. Combination of Ad-SGE-REIC and bevacizumab modulates glioma progression by suppressing tumor invasion and angiogenesis/Yasuhiko Hattori et al // *PLoS One*. 2022; 17(8): e0273242.

59. Comparison of clinical outcomes and genomic characteristics of single focus and multifocal glioblastoma / AK. Paulsson, JA. Holmes, AM. Peiffer [et al.] // *J Neurooncol.* – 2014. – 119. – P. 429–435.
60. Congress of Neurological Surgeons systematic review and evidence-based guidelines update on the role of targeted therapies and immunotherapies in the management of progressive glioblastoma/ Evan Winograd, Isabelle Germano, Patrick Wen, et al // *J Neurooncol.* 2022; 158(2): 265–321.
61. Conrad, R. Role of miRNA and miRNA processing factors in development and disease / R. Conrad, M. Barrier, LP. Ford // *Birth Defects Res C Embryo Today.* – 2006. – Vol.78(2). – P.107-117.
62. Construction of nanomaterials as contrast agents or probes for glioma imaging [Электронный ресурс] / W. Zhao, X. Yu, S. Peng [et al.] // *J Nanobiotechnology.* – 2021. -19(1). – P. 125. – Режим доступа: <https://doi.org/10,1186/s12951-021-00866-9>
63. Continuous subcortical language mapping in awake glioma surgery /Hans W. Axelson et al// *Front Oncol.* 2022; 12: 947119.
64. Contrahemispheric Cortex Predicts Survival and Molecular Markers in Patients With Unilateral High-Grade Gliomas / Taoyang Yuan, Jianyou Ying, Zhentao Zuo // *Front Oncol.* 2020; 10: 953..
65. Conventional and emerging treatments of astrocytomas and oligodendrogliomas/Tobias Kessler et al // *J Neurooncol.* 2023; 162(3): 471–478.
66. Correlated expression of inducible nitric oxide synthase and P53, Bax in benign and malignant diseased gallbladder / M. Zhang, JW. Pan, TR. Ren [et al.] // *Ann Anat.* – 2003. - 185(6). – P. 549–554.
67. Cross presentation, dendritic cell subsets, and the generation of immunity to cellular antigens / W.R. Heath, G.T. Belz, G.M. Behrens [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2004. – Vol. 199. – P. 9–26.
68. Dandy, WE. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia / WE. Dandy // *JAMA.* – 1928. – 90, – P. 823–825.

69. Delgado-López, P. D. Treatment-related changes in glioblastoma: a review on the controversies in response assessment criteria and the concepts of true progression, pseudoprogression, pseudoresponse and radionecrosis / P. D. Delgado-López, E. Riñones-Mena, E. M. Corrales-García // *Clinical & Translational Oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico.* – 2018. - 20(8). – P. 939–953.
70. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990–1994 / TS. Surawicz, BJ. McCarthy, V. Kupelian [et al.] // *Neuro Oncol.* – 1999. - 1 (1). – P. 14–25.
71. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Spectroscopy in Predicting the Grade of Glioma Keeping Histopathology as the Gold Standard /Zunaira Rafique , Muhammad Wasim Awan , Shaghaf Iqbal et al // *Cureus* 2022 Feb 9;14(2):e22056.
72. Differentiation of brain infection from necrotic glioblastoma using combined analysis of diffusion and perfusion MRI / S. Chawla, S. Wang, S. Mohan [et al.] // *JMRI.* – 2019. - 49(1). – P. 184–194.
73. Differentiation of High-Grade Glioma and Intracranial Metastasis Using Volumetric Diffusion Tensor Imaging Tractography / K.S. Holly, J.S. Fitz-Gerald, B.J. Barker [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – 120, – P. 131-141.
74. Differentiation of recurrence from radiation necrosis in gliomas based on the radiomics of combinational features and multimodality MRI images / Q. Zhang, J. Cao, J. Zhang [et al.] // *Computational and Mathematical Methods in Medicine.* - 2019. – P. 1–12.
75. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: theoretic underpinnings / P. Mukherjee, J. I. Berman, S. W. Chung [et al.] // *American Journal of Neuroradiology.* - 2008. – 29. – P. 632–641.
76. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized Phase III trials / D. Miles, N. Harbeck, B. Escudier [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2011. - 29(1). – P. 83–88.
77. DNA methylation, transcriptome and genetic copy number signatures of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas resolve cancer heterogeneity and development

/ H. Binder, E. Willscher, H. Loeffler-Wirth[et al.] // *Acta Neuropathol Commun.* – 2019. – 7. – P. 59.

78. Dropcho, EJ. The prognostic impact of prior low grade histology in patients with anaplastic gliomas: a case-control study / EJ. Dropcho, SJ. Soong // *Neurology.* – 1996. – 47. – P. 684–690,

79. Dysregulated FOXM1 signaling in the regulation of cancer stem cells/Gulab Sher , Tariq Masoodi , Kalyani Patil , et al // *Semin Cancer Biol.* 2022 Nov;86(Pt 3):107-121.

80. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood / M. Weller, M. van den Bent, M. Preusser [et al.] // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2021. - 18(3). – P. 170-186.

81. Early Detection of Malignant Transformation in Resected WHO II Low-Grade Glioma Using Diffusion Tensor-Derived Quantitative Measures / M.T. Freitag, KH. Maier-Hein, F. Binczyk [et al.] // *PLoS One.* – 2016. - 11(10). - e0164679.

82. Early presentation of primary glioblastoma / R. Faguer, JY. Tanguy, A. Rousseau [et al.] // *Neurochirurgie.* – 2014. - 60(4). – P. 188-193.

83. Effect of brain normalization methods on the construction of functional connectomes from resting-state functional MRI in patients with gliomas / H. S. Chen, V. A. Kumar, J. M. Johnson [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine.* – 2021. - 86(1). – P. 487–498.

84. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial / R. Stupp, S. Taillibert, A. Kanner [et al.] // *JAMA.* – 2017. - № 318. – P. 2306–2316.

85. Efficacy and safety of long-term therapy for high-grade glioma with temozolomide: A meta-analysis / W. Xu, T. Li, L. Gao [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – 8. – P. 51758–51765.

86. Exosome-mediated transfer of circRNA CircNFIX enhances temozolomide resistance in glioma / C. Ding, X. Yi, X. Wu [et al.] // *Cancer Lett.* – 2020, – 479. – P. 1-12.

87. Exosomes Derived from Glioma Cells under Hypoxia Promote Angiogenesis through Up-regulated Exosomal Connexin 43 /Zhang-Jian Yang, Qiu-Chen Bi, Li-Jun Gan, Le-Ling Zhang//Int J Med Sci. 2022; 19(7): 1205–1215.

88. Expression of nitric oxide synthase isoenzymes (NOS I–III) by immunohistochemistry and DNA in situ hybridization: Correlation with macrophage presence, vascular endothelial growth factor (VEGF) and edema volumetric data in 220 glioblastomas / HC. Ludwig, I. Feiz-Erfan, V. Bockermann [et al.] // Anticancer Res. – 2000, – 20 (1A). – P. 299–304.

89. Fernandez, A. Smote for learning from imbalanced data: progress and challenges, marking the 15-year anniversary / A. Fernandez, S. Garcia, N. V. Chawla, F. Herrera // Journal of Artificial Intelligence Research. – 2018. – 61. – P. 863–905.

90. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications / J. Folkman // N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol.18 (21). – P. 1182-1186.

91. Fractionated radiation-induced nitric oxide promotes expansion of glioma stem-like cells / RK. Kim, Y. Suh, YH. Cui [et al.] // Cancer Sci. – 2013. – Vol. 104, №9. – P. 1172-1177.

92. Fried, I. Functional MR and PET imaging of rolandic and visual cortices for neurosurgical planning / I. Fried, V. Nenov, S. Ojemann // J. Neurosurg. – 1995. -Vol. 83. – P. 854-861.

93. Functional brain mapping using magnetic resonance imaging. Signal changes accompanying visual stimulation / S. Ogawa, RS. Menon, DW. Tank [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 1992. – 89. – P. 5951-5955.

94. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation and protection of brain function / Y. Zhang, S. Wang, Y. Zhuo [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2008. - 88(1). – P. 2-6.

95. Functional outcome after language mapping for glioma resection / N. Sanai, Z. Mirzadeh, M. S. Berger // New. England Journal of. Medicine. – 2008. – 358. – P. 18–27.

96. Ganz, J.C. High grade gliomas / J.C. Ganz // Prog Brain Res. – 2022. -268(1). – P. 259-270,

97. Genomic Space of MGMT in Human Glioma Revisited: Novel Motifs, Regulatory RNAs, NRF1, 2, and CTCF Involvement in Gene Expression/Mohammed A. Ibrahim Al-Obaide et al//Int J Mol Sci. 2021 Mar; 22(5): 2492.
98. Girotti, AW. Nitric oxide-elicited resistance to anti-glioblastoma photodynamic therapy / AW. Girotti, JM. Fahey, W. Korytowski // Cancer Drug Resist. – 2020, – Vol. 3, №3. – P. 401-414.
99. Glioblastoma — treatment and obstacles/Farley Soares Cantidio et al//Rep Pract Oncol Radiother. 2022; 27(4): 744–753..
100. Glioblastoma cancer stem cell biology: Potential theranostic targets / F. Sharifzad, S. Ghavami, J. Verdi [et al.] // Drug Resist Updat. – 2019. – 42. – P. 35-45.
101. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions/Patrick Y Wen, Michael Weller [et al.] //Neuro Oncol. 2020 Aug; 22(8): 1073–1113.
102. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance/Wei Wu , Jessica L Klockow, Michael Zhang et al// Pharmacol Res. 2021 Sep;171:105780,
103. Glioblastoma: Patterns of Recurrence and Efficacy of Salvage Treatments / J. Oh, A. Sahgal, P. Sanghera [et al.] // Can J Neurol Sci. – 2011. –38(4). – P. 621-625.
104. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging / M. Law, S. Yang, H. Wang [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2003. - 24(10). – P. 1989-1998.
105. Glioma stem cells-derived exosomal miR-26a promotes angiogenesis of microvessel endothelial cells in gliomas /Zhi-Fei Wang, Fan Liao, Hao Wu, and Jin Dai//J Exp Clin Cancer Res. 2019; 38: 201.
106. Glioma targeted therapy: insight into future of molecular approaches [Электронный ресурс] / K. Yang, Z. Wu, H. Zhang [et al.] // Mol Cancer. – 2022. - 21(1). – P. 39. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01513-z>.

107. Glioma: molecular signature and crossroads with tumor microenvironment/Lennart Barthel et al. // *Cancer Metastasis Rev* 2022 Mar;41(1):53-75.
108. Gospel of malignant Glioma: Oncolytic virus therapy/ Jinjian Li , Qing Meng Xuehui Zhou Hehe Zhao et al// *Gene* 2022 Apr 15;818:146217.
109. Gritsch, S. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system / S. Gritsch, TT. Batchelor, LN. Gonzalez Castro // *Cancer*. – 2022. -128(1). – P. 47-58.
110. H3 G34-mutant high-grade glioma / KY. Lim, JK. Won, CK. Park [et al.] // *Brain Tumor Pathol*. – 2021. - 38(1). – P. 4-13.
111. Hands, J.R. Brain tumour differentiation: rapid stratified serum diagnostics via attenuated total reflection Fourier-transform infrared spectroscopy / J.R. Hands, G. Clemens, R. Stables // *J. Neurooncol*. – 2016. – Vol.127. – P. 463–472.
112. Hands, K.M. Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared (ATR-FTIR) spectral discrimination of brain tumour severity from serum samples / K.M. Hands, P. Dorling // *J. Biophotonics* 2014. – Vol. 7 (3-4). – P. 189-199.
113. Hervey-Jumper, S.L. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature / S.L. Hervey-Jumper, M.S. Berger // *Neurosurgery*. – 2014. - 75(5). – P. 491-499.
114. Hu, T. USP38 might be a new therapeutic target for glioma via regulation of cancer cell metastasis / T. Hu, K.-N. Wang, H.-R. LingHu // *Folia Neuropathol*. – 2021. - 59(4). – P. 359-371.
115. Hypoxic glioma-derived exosomes promote M2-like macrophage polarization by enhancing autophagy induction / J. Xu, J. Zhang, Z. Zhang [et al.] // *Cell Death Dis*. – 2021. - 12(4). – P. 373.
116. Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas / C. Yang, C. Wang, X. Chen [et al.] // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol.132. – P.116–127.

117. IDH Inhibitors and Beyond: The Cornerstone of Targeted Glioma Treatment / L. Gatto, E. Franceschi, A. Tosoni [et al.] // *Mol Diagn Ther.* – 2021. -25(4). – P. 457-473.
118. IDH-Mutant Low-grade Glioma: Advances in Molecular Diagnosis, Management, and Future Directions / A. Dono, LY. Ballester, D. Primdahl [et al.] // *Curr Oncol Rep.* – 2021. - 23(2). – P. 20,
119. Imaging of intratumoral heterogeneity in high-grade glioma / LS. Hu, A. Hawkins-Daarud, L. Wang [et al.] // *Cancer Lett.* – 2020, – 477. – P. 97-106.
120. Immune cell gene expression signatures in diffuse glioma are associated with IDH mutation status, patient outcome and malignant cell state, and highlight the importance of specific cell subsets in glioma biology /Bharati Mehani, Saleembhasha Asanigari [et al.] // *Acta Neuropathol Commun.* 2022; 10: 19..
121. Immunomonitoring in glioma immunotherapy: current status and future perspectives / J.B. Lamano, L. Ampie, W. Choy [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2016. – Vol. 127 (1). – P. 1-13.
122. Impact of histopathological transformation and overall survival in patients with progressive anaplastic glioma / A.L. Ho, M.J. Koch, S. Tanaka [et al.] // *J Clin Neurosci.* – 2016. – 31. – P. 99-105.
123. Impact of intraoperative stimulation mapping on high-grade glioma surgery outcome: a meta-analysis / JKW. Gerritsen, L. Arends, M. Klimek [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2019. - 161(1). – P. 99-107.
124. Impacts of MR spectroscopic imaging on glioma patient management / I. Chronaiou, A.L. Stensjøen, T. E. Sjøbakk [et al.] // *Acta Oncol.* – 2014. - 53(5). – P. 580-589.
125. In Vivo and In Vitro Biocompatibility Study of CuS Nanoparticles: Photosensitizer for Glioblastoma Photothermal Therapy/ Yin Li , Zhangkai Yang [et al.] // *Appl Biochem Biotechnol* 2023 Jul;195(7):4084-4095.
126. Incidence and relative survival of chordomas: the standardized mortality ratio and the impact of chordomas on a population / NR. Smoll, OP. Gautschi, I. Radovanovic [et al.] // *Cancer.* – 2013. - 119 (11). – P. 2029–2037.

127. Indication and eligibility of glioma patients for awake surgery: A scoping review by a multidisciplinary perspective/ Giorgio Fiore, Giorgia Abete-Fornara, Arianna Forgione, et al//Front Oncol. 2022; 12: 951246.

128. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study / M.J. van den Bent, B. Baumert, S.C. Erridge [et al.] // Lancet. – 2017. - 390(10103). – P. 1645-1653.

129. Interleukin-8 Secreted by Glioblastoma Cells Induces Microvascular Hyperpermeability Through NO Signaling Involving S-Nitrosylation of VE-Cadherin and p120 in Endothelial Cells/ Anita Guequén et al // Front Physiol. 2019 Aug 8;10:988.

130. Interstitial Photodynamic Therapy Using 5-ALA for Malignant Glioma Recurrences / S. Lietke, M. Schmutzer, C. Schwartz [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. - 13(8). – P. 1767.

131. Intraoperative MR Imaging during Glioma Resection/Mitsunori Matsumae , Jun Nishiyama , Kagayaki Kuroda et al // Magn Reson Med Sci. 2022 Mar 1;21(1):148-167.

132. Intraventricular neurocysticercosis causing obstructing hydrocephalus / A. Perez, G. Syngal, S. Fathima [et al.] / Proc (Bayl Univ Med Cent). – 2022. - 35(5). – P. 722-724.

133. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology / T. Krings, H. Keith, C. H. Foltys [et al.] / Neurosurg Rev. - 2001. - № 24. - P. 171 -179.

134. Jahani-Asl, A. iNOS: a potential therapeutic target for malignant glioma / A. Jahani-Asl, A. Bonni // Curr Mol Med. – 2013. - 13, №8. – P. 1241-1249.

135. Karnofsky, D.A. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of Carcinome / D.A. Karnofsky, W.N. Abelman, L.F. Cravel // Cancer. – 1948. - №1. – P. 637-655.

136. Keles, GE. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere / GE. Keles, B. Anderson, MS. Berger // Surg Neurol. – 1999. - 52. – P. 371–379.

137. Kessel, D. Photodynamic therapy and neoplastic disease / D. Kessel // *Oncol Res.* – 1992. - 4(6). – P. 219-225.
138. Kocher, M. Applications of radiomics and machine learning for radiotherapy of malignant brain tumors / M. Kocher, M. I. Ruge, N. Galldiks, P. Lohmann // *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft.* – 2020, - 196(10). – P. 856–867.
139. Kowalska, M. Difficulties in the diagnosis of the first symptoms of brain tumors prehospital delay diagnosis / M. Kowalska, E. Nagańska, U. Fiszer // *Pol Merkur Lekarski.* – 2012. - 33(198). – P. 317-321.
140. Kulinich. Radiotherapy versus combination radiotherapy-bevacizumab for the treatment of recurrent high-grade glioma: a systematic review / D.P. Kulinich, J.P. Sheppard, T.Nguyen [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2021. - 163(7). – P. 1921-1934.
141. Le Rhun, E. Anaplastic glioma: current treatment and management / E. Le Rhun, S. Taillibert, MC. Chamberlain // *Expert Rev Neurother.* – 2015. -15(6). – P. 601-620,
142. Li, X. Analyses of metastasis-associated genes in IDH wild-type glioma [Электронный ресурс] / X. Li, Y. Meng // *BMC Cancer.* – 2020, - 20(1). – P. 1114. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07628-0>.
143. LncRNA H19 promotes glioma angiogenesis through miR-138/HIF-1 α /VEGF axis/ Z Liu , Y F Tian [et al.]// *Neoplasma* 2020 Jan;67(1):111-118.
144. Longitudinal study of cognitive function in glioma patients treated with modern radiotherapy techniques and standard chemotherapy/Anna Rydelius, Jimmy Lätt, et al// *Acta Oncol.* 2020 Sep;59(9):1091-1097.
145. Magnetic resonance spectroscopic imaging in gliomas: clinical diagnosis and radiotherapy planning [Электронный ресурс] / M. E. Laino, R. Young, K. Beal [et al.] // *BJR Open.* – 2020, - 2(1). - 20190026. – Режим доступа: <https://doi.org/bjro20190026>
146. Magnetic resonance spectroscopic imaging in gliomas: clinical diagnosis and radiotherapy planning [Электронный ресурс] / M. E. Laino, R. Young, K. Beal [et

al.] // BJR Open. – 2020, - 2(1). - 20190026. – Режим доступа: <https://doi.org/bjro20190026>

147. Mazurek, M. The implications of nitric oxide metabolism in the treatment of glial tumors [Электронный ресурс] / M. Mazurek, R. Rola // Neurochem Int. – 2021. - 150, – P. 105172. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105172>.

148. McGranahan, T. Current State of Immunotherapy for Treatment of Glioblastoma / T. McGranahan, KE. Therkelsen, S. Ahmad, S. Nagpal // Curr Treat Options Oncol. – 2019. - 20(3). – P. 24.

149. McKinney, PA. Brain tumours: Incidence, survival, and aetiology / PA. McKinney // J NeurolNeurosurg Psychiatry. – 2004. - 75(Suppl 2). – P. 12–17.

150. McKinnon, C. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management [Электронный ресурс] / C. McKinnon, M. Nandhabalan, SA. Murray, P. Plaha // BMJ. – 2021. – 374. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1560>

151. MCP1 promotes cell proliferation, migration and angiogenesis of glioma via VEGFA-mediated ERK pathway/ Rui Wang, Shuaichen Sun , Zizhuo Wang et al // Exp Cell Res 2022 Sep 1;418(1):113267.

152. Meng, L. Relationship between CYP17A1-Mediated DNA Demethylation and Proliferation, Invasion and Metastasis of Glioma Cells / L. Meng, W. Lv, Y. Zhou // Crit Rev Eukaryot Gene Expr. – 2020, - 30(6). – P. 475-482.

153. Metabolomic Screening of Tumor Tissue and Serum in Glioma Patients Reveals Diagnostic and Prognostic Information / L. Mören, A.T. Bergenheim, S. Ghasimi [et al.] // Metabolites. – 2015. – Vol. 5 (3). – P. 502-520,

154. Microglia and Brain Macrophages as Drivers of Glioma Progression/ Yuqi Zheng et al//Int J Mol Sci. 2022 Dec; 23(24): 15612.

155. MiR-1290 promotes proliferation, migration, and invasion of glioma cells by targeting LHX6 / L. Yan, K. Cai, K. Sun [et al.] // J Cell Physiol. – 2018. -233 (10). – P. 6621-6629.

156. Missed opportunities for diagnosing brain tumours in primary care: a qualitative study of patient experiences / FM. Walter, C. Penfold, A. Joannides [et al.] // Br J Gen Pract. – 2019. - 69(681). – P. 224-235.

157. Modified procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV 3) combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors / VA. Levin, MS. Edwards, DC. Wright [et al.] // *Cancer Treat Rep.* – 1980, – 64(2–3). – P. 237–244.

158. Molecular Mechanisms of Nitric Oxide in Cancer Progression, Signal Transduction, and Metabolism / V. Somasundaram, D. Basudhar, G. Bharadwaj [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2019. – 30, №8. – P. 1124-1143.

159. Morshed, RA. The management of low-grade gliomas in adults / RA. Morshed, JS. Young, SL. Hervey-Jumper, MS. Berger // *J Neurosurg Sci.* – 2019. - 63(4). – P. 450-457.

160. Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas / L. Bello, A. Gambini, A. Castellano [et al.] // *Neuroimage.* – 2008. – 39. – P. 369–382.

161. Muller, PJ. Photodynamic therapy of brain tumors-a work in progress / PJ. Muller, BC. Wilson // *Lasers Surg Med.* – 2006. - 38(5). – P. 384-389.

162. Multicentric Glioma: An Ideal Model to Reveal the Mechanism of Glioma/Yong Yan, Wei Dai et al// *Front Oncol.* 2022; 12: 798018..

163. Multifocal high-grade glioma radiotherapy safety and efficacy [Электронный ресурс] / DF. Fleischmann, R. Schön, S. Corradini [et al.] // *Radiat Oncol.* – 2021. - 16(1). – P. 165. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01886-3>.

164. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. Clinical article / W. Hassaneen, NB. Levine, D. Suki [et al.] // *J Neurosurg.* – 2011. – 114. – P. 576–584.

165. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival / K. L. Chaichana, Pa. Zadnik, J.D. Weingart [et al.] // *J Neurosurg.* – 2013. -118(4). – P. 812-820,

166. Nanotherapeutic Intervention in Photodynamic Therapy for Cancer/Asif Mohd Itoo, Milan Paul, et al//*ACS Omega.* 2022 Dec 20; 7(50): 45882–45909.

167. 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, JY. Delattre, AA. Brandes [et al.] // *Eur J Cancer*. – 2013. – 49. – P. 3477–3485.

168. Nitric oxide synthase inhibitors as potential therapeutic agents for gliomas: A systematic review/Martin A Merenzon , Elsa Hincapie Arias, et al // *Nitric Oxide*. 2023 Jun 4;138-139:10-16.

169. Nitric Oxide Synthase Potentiates the Resistance of Cancer Cell Lines to Anticancer Chemotherapeutics/Ibrahim Barnawi , Yousef M Hawsawi [et al.] // *Anticancer Agents Med Chem* 2022;22(7):1397-1406.

170. Noh, T. Intraoperative Imaging for High-Grade Glioma Surgery / T. Noh, M. Mustroph, AJ. Golby // *Neurosurg Clin N Am*. – 2021. - 32(1). – P. 47-54.

171. NOS Expression and NO Function in Glioma and Implications for Patient Therapies / A.N. Tran, N.H. Boyd, K. Walker [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. – 2017. - 26(17). – P. 986-999.

172. NOS2 inhibitor 1400W Induces Autophagic Flux and Influences Extracellular Vesicle Profile in Human Glioblastoma U87MG Cell Line / P. Palumbo, F. Lombardi, FR. Augello [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – 20, №12. – P. 3010,

173. Occult tumors presenting with negative imaging: analysis of the literature / P. Chittiboina, DE. Connor, G. Caldito [et al.] // *J Neurosurg*. – 2012. – 116 (6). – P. 1195-1203.

174. Ojemann, G. A. Brain organization for language from the perspective of electrical stimulation mapping / G. A. Ojemann // *Behavioral and Brain Sciences*. – 1983. – 6. – P. 189–206.

175. Okumura, A. Functional MR imaging with venography for neurosurgical identification of the central sulcus / A. Okumura, K. Takenaka, Y. Nishimura, M. Kawaguchi // *Neurol Res*. – 1999. - 21(2). – P. 185-190,

176. Omuro, A. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review / A. Omuro, L.M. DeAngelis // *JAMA*. – 2013. - 310(17). – P. 1842-1850,

177. Ontario Health (Quality) 5-Aminolevulinic Acid Hydrochloride (5-ALA)– Guided Surgical Resection of High-Grade Gliomas: A Health Technology Assessment

Ont [Электронный ресурс] // Health Technol Assess Ser. – 2020, - 20(9). – P. 1–92. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7077938/>

178. Origin, activation, and targeted therapy of glioma-associated macrophages / Can Xu, Menglin Xiao et al // Front Immunol. 2022; 13: 974996*.

179. Ou, A. Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma / A. Ou, WKA .Yung, N. Majd // Int J Mol Sci. – 2020, - 22(1). – P. 351.

180. Overexpression of osteopontin induces angiogenesis of endothelial progenitor cells via the $\alpha v\beta 3$ /PI3K/AKT/eNOS/NO signaling pathway in glioma cells / Y. Wang, W. Yan, X. Lu, C.Qian [et al.] // Eur J Cell Biol. – 2011. - 90(8). – P. 642-648.

181. Patterns of progression in patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab / WB. Pope, Q. Xia, VE. Paton [et al.] // Neurology. – 2011. -76(5). – P. 432–437.

182. Peleli, M. Endothelial-Tumor Cell Interaction in Brain and CNS Malignancies [Электронный ресурс] / M. Peleli, A. Moustakas, A. Parapetropoulos // Int J Mol Sci. – 2020, - 21(19). - 7371. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ijms21197371>

183. Peleli, M. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / M. Peleli, A. Moustakas, A. Parapetropoulos // Acta Neuropathol. – 2016. – 131. – P. 803–820,

184. Perez, A. The Evolving Classification of Diffuse Gliomas: World Health Organization Updates for 2021 [Электронный ресурс] / A. Perez, JT. Huse // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2021. – 21 (12). – P. 67. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01153-8>.

185. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of olaparib and temozolomide for recurrent glioblastoma: results of the phase I OPARATIC trial / C. Hanna, KM. Kurian, K. Williams [et al.] // Neuro Oncol. – 2020, - 22 (12). – P. 1840-1850,

186. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma / TN. Kreisl, L. Kim, K. Moore [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. - 27(5). – P. 740–745.

187. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402 / G. Cairncross, M. Wang, E. Shaw [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – 31. – P. 337-343.

188. Photodynamic Therapy as an Oxidative Anti-Tumor Modality: Negative Effects of Nitric Oxide on Treatment Efficacy /Albert W Girotti , Jonathan M Fahey , Mladen Korbelik // *Pharmaceutics.* 2021 Apr 21;13(5):593..

189. Pitskhelauri, D.I. Complication avoidance: resection of the insular glioma complicated by iatrogenic injury to the lenticulostriate artery / D.I. Pitskhelauri, A.E. Bykanov // *Acta Neurochir (Wien).* – 2021. - 163(11). – P. 3093-3096.

190. Plasmatic MMP9 released from tumor-infiltrating neutrophils is predictive for bevacizumab efficacy in glioblastoma patients: an AVAglio ancillary study/Carine Jiguet-Jiglaire et al// *Acta Neuropathol Commun.* 2022; 10: 1.

191. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer / JD. Patel, MA. Socinski, EB. Garon [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – 31(34). – P. 4349-4357.

192. Prediction of pseudoprogression versus progression using machine learning algorithm in glioblastoma / B. S. Jang, S. H. Jeon, I. H. Kim [et al.] // *Scientific Reports.* - 2018. – 8.

193. Preoperative Prediction of Communication Difficulties during Awake Craniotomy in Glioma Patients: A Retrospective Evaluation of 136 Cases at a Single Institution/Tomoyoshi Kuribara, Yukinori Akiyama [et al.] //*Neurol Med Chir (Tokyo).* 2021 Jan; 61(1): 21–32..

194. Preoperative stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases and gliomas/ Eric J. Lehrer, Roman O. Kowalchuk, et al // *Front Surg.* 2022; 9: 972727.

195. Preoperative surgical planning of glioma: limitations and reliability of fMRI and DTI tractography / N.M. Conti, M. Rossi, T. Sciortino [et al.] // *J Neurosurg Sci.* – 2019. - 63(2). – P. 127-134.

196. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas /Paulina Śledzińska , Marek G Bebyn [et al.] // *Int J Mol Sci* 2021 Sep 26;22(19):10373.
197. Prognostic factors and outcomes in anaplastic gliomas: An institutional experience / D. Valiyaveetil, M. Malik, D. Joseph [et al.] // *South Asian J Cancer*. – 2018. - 7(1). – P. 1-4.
198. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma / F. Pignatti, M. van den Bent, D. Curran [et al.] // *J Clin Oncol*. – 2002. -20 (8). – P. 2076-2084.
199. 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. 1515–1522.
200. Prognostic significance of genome-wide DNA methylation profiles within the randomized, phase 3, EORTC CATNON trial on non-1p/19q deleted anaplastic glioma / C.M.S. Tesileanu, M.J. van den Bent, M. Sanson, Wolfgang Wick [et al.] // *Neuro-Oncology*. – 2021. - 23(9). – P. 1547–1559.
201. Protective Role of Natural Products in Glioblastoma Multiforme: A Focus on Nitric Oxide Pathway /Amir R Afshari , Hamid Mollazadeh , Elmira Mohtashami et al // *Curr Med Chem*. 2021;28(2):377-400,
202. Proton magnetic resonance spectroscopy differentiates tumefactive demyelinating lesions from gliomas / R. Ikeguchi, Y. Shimizu, K. Abe [et al.] // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. - 2018. – 26. – P. 77–84.
203. Quantification of, visualization of, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging / C. Nimsky, O. Ganglandt, S. Cerny [et al.] // *Neurosurgery*. - 2000, - № 47. - P. 1070-1080,
204. Quigley, MR. The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas / MR. Quigley, JC. Maroon // *Neurosurgery*. – 1991. – 29(3). – P. 385-388.
205. Radiation necrosis, pseudoprogression, pseudoresponse, and tumor recurrence: imaging challenges for the evaluation of treated gliomas / A. Zikou, C. Sioka, G. A. Alexiou [et al.] // *Contrast Media & Molecular Imaging*. – 2018.

206. Radiomics and radiogenomics in gliomas: a contemporary update / G. Singh, S. Manjila, N. Sakla [et al.] // *Br J Cancer*. – 2021. - 125(5). – P. 641-657.
207. Radiomics can differentiate high-grade glioma from brain metastasis: a systematic review and meta-analysis / Yuanzhen Li, Yujie Liu, Yingying Liang [et al.] // *European Radiology* 2022 Nov;32(11):8039-8051.
208. Radiotherapy delays malignant transformation and prolongs survival in patients with IDH-mutant gliomas / Y. Liu, H. Chen, G. Li [et al.] // *Cancer Biol Med*. – 2022. - 19(10). – P. 1477–1486.
209. Recent Advances in Glioma Cancer Treatment: Conventional and Epigenetic Realms/ Mohsen Karami Fath, Kimiya Babakhaniyan et al/Vaccines (Basel). 2022 Sep; 10(9): 1448.
210. Response assessment in paediatric high-grade glioma: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology (RAPNO) working group / C. Erker, B. Tamrazi, TY. Poussaint [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2020, - 21(6). – P. 317-329.
211. Review: Peering through a keyhole: liquid biopsy in primary and metastatic central nervous system tumours / L. Bertero, G. Siravegna, R. Rudà [et al.] // *Neuropathol Appl Neurobiol*. – 2019. - Vol. 45, №7. – P. 655–670,
212. Rhun, E.L. Vascular complications in glioma patients. / E.L. Rhun, J.R. Perry // *Handb Clin Neurol*. – 2016. – 134. – P. 251-266.
213. Risk of Venous Thromboembolism in Grade II–IV Gliomas as a Function of Molecular Subtype/Maria Diaz, Jasmin Jo, Mark Smolkin, et al // *Neurology*. 2021 Feb 16; 96(7): e1063–e1069.
214. Role of diffusion tensor magnetic resonance tractography in predicting the extent of resection in glioma surgery / A. Castellano, L. Bello, C. Michelozzi [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2012. - 14(2). – P. 192-202.
215. Role of Nitric Oxide in Glioblastoma Therapy: Another Step to Resolve the Terrible Puzzle? / R. Altieri, M. Fontanella, A. Agnoletti [et al.] // *Transl Med UniSa*. – 2014. – 12. – P. 54-59.
216. Romero, D. ENA 2021 / D. Romero // *Nat Rev Clin Oncol*. – 2021. –18(12). – P. 748.

217. Rudoler, S. Patterns of tumor progression after radiotherapy for low-grade gliomas: analysis from the computed tomography/magnetic resonance imaging era / S. Rudoler // *Am J Clin Oncol.* – 1998. - 21(1). – P. 23–27.
218. Ruff, MW. Anaplastic Glioma: Treatment Approaches in the Era of Molecular Diagnostics / MW. Ruff, J. Uhm // *Curr Treat Options Oncol.* – 2018. -19(12). – P. 61.
219. Safety and efficacy of Hypofractionated stereotactic radiosurgery for high-grade Gliomas at first recurrence: a single-center experience/ Yun Guan, Ji Xiong, Mingyuan Pan et al//*BMC Cancer.* 2021; 21: 123.
220. Safety of concurrent bevacizumab therapy and anticoagulation in glioma patients / AD. Norden, J. Bartolomeo, S. Tanaka [et al.] // *J. Neurooncol.* – 2012. - 106(1). – P. 121–125.
221. Salvage therapy in patients with glioblastoma: is there any benefit? / P. Hau, U. Baumgart, K. Pfeifer [et al.] // *Cancer.* – 2003. – 98. – P. 2678–2686.
222. Schipmann-Miletić, S. Image-Guided Brain Surgery / S. Schipmann-Miletić, W. Stummer // *Recent Results Cancer Res.* – 2020, – 216. – P. 813-841.
223. Secondary Glioblastoma with Primitive Neuronal Component/ Mihir M Vaidya// *Neurol India.* 2022 Jan-Feb;70(1):459-461.
224. Seizures in glioma patients: An overview of incidence, etiology, and therapies / N. Samudra, T. Zacharias, A. Plitt [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2019. – 404. – P. 80-85.
225. Shape features of the lesion habitat to differentiate brain tumor progression from pseudoprogression on routine multiparametric MRI: a multisite study / M. Ismail, V. Hill, V. Statsevych [et al.] // *AJNR. American Journal of Neuroradiology.* – 2018. - 39(12). – P. 2187–2193.
226. Signaling pathways and therapeutic approaches in glioblastoma multiforme (Review)/Marsel Khabibov et al //*Int J Oncol.* 2022 Jun; 60(6): 69..
227. Single and Multi-fraction Stereotactic Radiosurgery Dose/Volume Tolerances of the Brain/Michael T. Milano, Jimm Grimm, Andrzej Niemierko [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021 May 1; 110(1): 68–86.

228. si-PDGFR β -Loaded Exosomes Suppress the Progression of Glioma by Inhibiting the Oxidative Associated PI3K/Akt/EZH2 Signaling Pathway / Yuping Li, Hailong Yu, Qiang Ma et al // *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022: 5081439.

229. Smoll, NR. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children / NR. Smoll, KJ. Drummond // *J Clin Neurosci*. – 2012. - 19(11). – P. 1541–1544.

230. Smote: synthetic minority over-sampling technique / N. V. Chawla, K. W. Bowyer, L. O. Hall [et al.] // *Journal of Artificial Intelligence Research*. - 2002. – 16. – P. 321–357.

231. Spatial distribution of malignant transformation in patients with low-grade glioma / A.S. Jakola, D. Bouget, I. Reinertsen [et al.] // *Neurooncol*. – 2020, - 146(2). – P. 373–380,

232. Spectroscopic Evaluation of Glioma Grading at 3T: The Combined Role of Short and Long TE [Электронный ресурс] / E. Kousi, I. Tsougos, E. Tsolaki [et al.] // *The Scientific World Journal*. – 2012. – Режим доступа: <https://doi.org/10,1100/2012/546171>

233. Sphingosine 1-Phosphate Liposomes for Targeted Nitric Oxide Delivery to Mediate Anticancer Effects against Brain Glioma Tumors [Электронный ресурс] / Y. Liu, X. Wang, J. Li [et al.] // *Adv Mater*. – 2021. – 33 (30). - e2101701. – Режим доступа: <https://doi.org/10,1002/adma.202101701>.

234. Stelling, A.L. Infrared spectroscopic studies of cells and tissues: triple helix proteins as a potential biomarker for tumors / A.L. Stelling, D. Toher, O. Uckermann // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(3). - e58332.

235. Stephens, S. Diffuse midline glioma metastasis to the peritoneal cavity via ventriculo-peritoneal shunt: Case report and review of literature / S. Stephens, G. Tolleson, T. Robertson, R. Campbell // *J Clin Neurosci*. – 2019. – 67. – P. 288-293.

236. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases: Concurrent immune checkpoint inhibitor therapy associated with superior clinicoradiological response outcomes / MD. Shanker, S. Garimall, N. Gatt [et al.] // *J Med Imaging Radiat Oncol*. – 2022. - 66(4). – P. 536-545.

237. Suh, C.H. Diffusion-Weighted Imaging and Diffusion Tensor Imaging for Differentiating High-Grade Glioma from Solitary Brain Metastasis: A Systematic Review and Meta-Analysis / C.H. Suh, H.S. Kim, S. C. Jung, S.J. Kim // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2018. - 39(7). – P. 1208-1214.
238. Supplementary Motor Area Syndrome After Brain Tumor Surgery: A Systematic Review/Paolo Palmisciano et al // *World Neurosurg.* 2022 Sep;165:160-171.e2.
239. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients / KL. Chaichana, T. Garzon-Muvdi, S. Parker [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – 18. – P. 239–245.
240. Supratentorial Low-Grade Glioma Resectability: Statistical Predictive Analysis Based on Anatomic MR Features and Tumor Characteristics / I-F. Talos, K.H. Zou, L. Ohno-Machado [et al.] // *Radiology.* – 2006. - 239(2). – P. 506–513.
241. Surgery for Recurrent High-Grade Glioma After Treatment with Bevacizumab / D.T. Blumenthal, A.A. Kanner, O. Aizenstein [et al.] // *World Neurosurg.* – 2018. – 110, – P. 727-737.
242. Surgical Neuro-Oncology: Management of Glioma/Dana Mitchell, MS,Jack M. Shireman, BS, Mahua Dey, MD//*Neurol Clin.* 2022 May; 40(2): 437–453..
243. Surgical strategy for insular gliomas /Colin J. Przybylowski [et al.] // *J Neurooncol.* 2021 Feb; 151(3): 491–497..
244. Survival analysis for high-grade glioma patients who received comprehensive treatment / G. Liu, R. Jiang, C. Xu [et al.]. – 2018. – 43(4). – P. 388-393.
245. T11TS impedes glioma angiogenesis by inhibiting VEGF signaling and pro-survival PI3K/Akt/eNOS pathway with concomitant upregulation of PTEN in brain endothelial cells / D. Bhattacharya, MK. Singh, S. Chaudhuri [et al.] // *J Neurooncol.* – 2013. - 113(1). – P. 13-25.
246. Targeting IDH-Mutant Glioma /Julie J Miller// *Neurotherapeutics.* 2022 Oct;19(6):1724-1732.
247. Targeting the Notch1 oncogene by miR-139-5p inhibits glioma metastasis and epithelial-mesenchymal transition (EMT) [Электронный ресурс] / J. Li, Q. Li, L.

Lin [et al.] // BMC Neurology. – 2018. – Vol. 18. – P. 133. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s12883-018-1139-8>.

248. Temozolomide-induced hypermutation is associated with distant recurrence and reduced survival after high-grade transformation of low-grade *IDH*-mutant gliomas / Y. Yu, VM Javier, MR Grimmer [et al.] // Neuro Oncol. – 2021. - 23(11). – P. 1872–1884.

249. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary / DN. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // Acta Neuropathol. – 2016. – 131. – P. 803–820,

250. The gate to metastasis: key players in cancer cell intravasation / Magdalena K. Sznurkowska , Nicola Aceto//FEBS J. 2022 Aug; 289(15): 4336–4354.

251. The impact of heme biosynthesis regulation on glioma aggressiveness: Correlations with diagnostic molecular markers/Mario Mischkulnig, Barbara Kiesel, Thomas Rötzer-Pejrimovsky et al //Front Mol Neurosci. 2022; 15: 928355.

252. The implications of nitric oxide metabolism in the treatment of glial tumors / Marek Mazurek , Radosław Rola // Neurochem Int 2021 Nov;150:105172.

253. The metabolomic landscape plays a critical role in glioma oncogenesis /Kenta Masui, et al //Cancer Sci. 2022 May; 113(5): 1555–1563..

254. The regulatory and modulatory roles of TRP family channels in malignant tumors and relevant therapeutic strategies /Tiecheng Zhong, Wenxin Zhang et al //Acta Pharm Sin B. 2022 Apr; 12(4): 1761–1780,

255. The role of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy for the determination of isocitrate dehydrogenase status in lower grade gliomas versus glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy / A. Bhandari, C. Sharma, M. Ibrahim [et al.] // Neuroradiology. – 2021. - 63(11). – P. 1823–1830,

256. The role of eNOS in vascular permeability in ENU-induced gliomas / S. Bulnes, EG. Argandoña, H. Bengoetxea [et al.] // Acta Neurochir Suppl. - 2010, - № 106. – P. 277-282.

257. The Surgical Resection of Brainstem Glioma: Outcomes and Prognostic Factors / H. Faulkner, O. Arnaout, R. Hoshide [et al.] // *World Neurosurg.* – 2021. – 146. – P. 639-650,
258. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of Rochester, Minnesota / K. Radhakrishnan, B. Mokri, JE. Parisi [et al.] // *Ann Neurol.* – 1995. - 37(1). – P. 67–73.
259. The Value of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging (DCE-MRI) in the Differentiation of Pseudoprogression and Recurrence of Intracranial Gliomas/ Hui Jing, Xuhong Yan, Junjie Li, et al//*Contrast Media Mol Imaging.* 2022; 2022: 5680522.
260. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline / NA. Mohile, H. Messersmith, NT. Gatson [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2022. - 40(4). – P. 403-426.
261. Thomas, AA. Immunotherapy for the treatment of glioblastoma / AA. Thomas, MS. Ernstoff, CE. Fadul // *Cancer J.* – 2012. - 18(1). – P. 59-68.
262. TP53I13 promotes metastasis in glioma via macrophages, neutrophils, and fibroblasts and is a potential prognostic biomarker /Xinqi Ge, Manyu Xu , Tong Cheng [et al.] // *Front Immunol* 2022 Oct 7;13:974346.
263. Tumilson, C.A. Circulating microRNA biomarkers for glioma and predicting response to therapy / C.A. Tumilson, R.W. Lea, J.E. Alder, L. Shaw // *Mol Neurobiol.* - 2014 – Vol. 50(2). – P. 545-558.
264. Tumor cell plasticity, heterogeneity, and resistance in crucial microenvironmental niches in glioma / E. Jung, M. Osswald, M. Ratliff [et al.] // *Nat Commun.* – 2021. - 12(1). – P. 1014.
265. Tunthanathip, T. Risk Factors Associated with Malignant Transformation of Astrocytoma: Competing Risk Regression Analysis / T. Tunthanathip, S. Sangkhathat, K. Kanjanapradit // *Asian J Neurosurg.* – 2021. -16(4). – P. 777–784.
266. Unraveling the Complexity of Multicentric Gliomas: Insights Into Chronicity and Genetic Aberrations/Ali Msheik, Youssef Fares, Maarouf Hamoud, and Rami Atat//*Cureus.* 2023 Apr; 15(4): e37284.

267. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group / P. Y. Wen, D. R. Macdonald, D. A. Reardon [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncolog.* – 2010. - 28(11). – P. 1963–1972.

268. Vannini, F. The dual role of iNOS in cancer / F. Vannini, K. Kashfi, N. Nath // *Redox Biol.* – 2015. - №6. – P. 334-343.

269. Vlieger, E.J. Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology / E.J. Vlieger, C.B. Majoie, S. Leenstra, G.J. Den Heeten // *Eur Radiol.* – 2004. - Vol. 14(7). - P. 1143-1153.

270. Wang, B. CMIP Promotes Proliferation and Metastasis in Human Glioma [Электронный ресурс] / B.Wang, Z. Wu, Q. Wu // *Biomed Res Int.* – 2017. - 5340160, – Режим доступа: [https://doi.org/10,1155/2017/5340160](https://doi.org/10.1155/2017/5340160).

271. Wesseling, P. WHO 2016 Classification of gliomas / P. Wesseling, D. Capper // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 2018. - 44(2). – P. 139-150,

272. What Can Resting-State fMRI Data Analysis Explain about the Functional Brain Connectivity in Glioma Patients? / G. Sighinolfi, M. Mitolo, C. Testa [et al.] // *Tomography.* – 2022. - 8(1). - P. 267–280,.

273. Whole-Tumor Histogram Analysis of Multiple Diffusion Metrics for Glioma Genotyping / A. Gao, H. Zhang, X.Yan [et al.] // *Radiology.* – 2022. - 302(3). – P. 652-661.

274. Zhi-Fei, W. Glioma stem cells-derived exosomal miR-26a promotes angiogenesis of microvessel endothelial cells in glioma / W. Zhi-Fei, L. Fan, W. Hao, D. Jin // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2019. – Vol. 38. – P. 201.

275. Zhuang, T. Involvement of nitric oxide synthase in matrix metalloproteinase-9- and/or urokinase plasminogen activator receptor-mediated glioma cell migration / T. Zhuang, B. Chelluboina, S. Ponnala // *BMC Cancer.* – 2013. - №13. – P. 590,

276. Wang, L.M. Malignant Glioma / L. M. Wang, Z.K. Englander, M. L. Miller, J. N. Bruce // *Adv Exp Med Biol.* – 2023. – 1405. – P. 1-30.

277. Schaff, L.R. Glioblastoma and Other Primary Brain Malignancies in Adults: A Review / L.R. Schaff, I.K. Mellinshoff // *JAMA.* – 2023. - 329(7). – P. 574-587.

278. Verma, P. Temozolomide and flavonoids against glioma: from absorption and metabolism to exosomal delivery / P. Verma, H. Joshi et al // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2023.

279. Identification of Gender- and Subtype-Specific Gene Expression Associated with Patient Survival in Low-Grade and Anaplastic Glioma in Connection with Steroid Signaling / A. Hirtz, N. Lebourdais, M. Thomassin [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. - 14(17). – P. 4114.

280. Upfront molecular targeted therapy for the treatment of BRAF-mutant pediatric high-grade glioma / T. Rosenberg, K.K. Yeo, A. Mauguen [et al.] // *Neuro Oncol.* – 2022. - 24(11). – P. 1964-1975.

281. Overall survival in patients with malignant glioma may be significantly longer with tumors located in deep grey matter / R. Ramnarayan, S. Dodd, K. Das [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2007. - 260(1-2). – P. 49-56.

Список пациентов

№ п.п.	Фамилия	№ И.Б. пациента	Год	№ п.п.	Фамилия	№ И.Б. пациента	Год
1	С-ов	0103365	2001	41	И-ов	6890	2007
2	А-на	0212420	2002	42	Ж-ов	7070	2007
3	Б-ва	0222909	2002	43	М-ва	457	2007
4	Б-ов	0208463	2002	44	Ш-ин	551	2007
5	С-ва	0228809	2002	45	Б-ва	1856	2008
6	Т-ва	0226213	2002	46	Т-ов	2229	2008
7	Б-ва	0222909	2002	47	Я-ко	2068	2008
8	Ф-ва	0210791	2002	48	К-на	1569	2008
9	Х-ин	0201293	2002	49	П-ва	0567253	2009
10	Б-ов	0208463	2002	50	Р-ов	0552221	2009
11	В-ев	0305895	2003	51	Е-ов	0552309	2009
12	Г-на	0310605	2003	52	С-ва	8912	2009
13	Г-ва	0310967	2003	53	В-ва	4478	2009
14	К-ин	0321143	2003	54	З-ва	3689	2009
15	К-на	0325414	2003	55	К-ов	8711	2010
16	П-ва	0307575	2003	56	Г-ва	789	2010
17	Ш-ов	0324963	2003	57	А-ва	521	2010
18	С-на	0231093	2003	58	Л-ва	8965	2010
19	А-ин	0404071	2004	59	Н-ов	9109	2010
20	С-ва	0455324	2004	60	А-на	258485	2011
21	Ф-ов	0456892	2004	61	Б-ян	258395	2011
22	Д-ва	0408304	2004	62	П-ра	3697	2011
23	И-ев	0401587	2004	63	Ю-ов	258230	2011
24	Б-на	5505	2004	64	Г-ев	257434	2011
25	Г-ко	7148	2004	65	В-ая	257639	2011
26	Ж-ов	7890	2004	66	В-ва	9283	2011
27	Я-ов	6372	2004	67	Б-на	259362	2011
28	А-ва	479	2005	68	К-ев	7689	2011
29	Г-юк	3804	2005	69	В-ая	257639	2011
30	Г-ев	7307	2005	70	Д-ва	261617	2011
31	П-ин	35	2005	71	Л-ва	256392	2011
32	Е-ин	5778	2005	72	М-ов	758	2012
33	Ж-ва	7608	2005	73	К-ов	272545	2012
34	Н-на	901	2006	74	Л-ев	26900	2012
35	Н-ко	2610	2006	75	П-ов	25978	2012
36	П-на	1937	2006	76	К-ов	26187	2012
37	С-ва	434	2006	77	К-ин	26801	2012
38	С-ов	318	2006	78	У-ва	259120	2012

39	Х-ев	6353	2006	79	Р-ов	240756	2012
40	А-ен	2809	2007	80	Р-ва	258965	2012
81	Р-ко	267859	2013	124	Л-ев	33702	2018
82	Б-ов	266343	2013	125	К-ль	338130	2018
83	С-ов	278172	2013	126	П-ов	376757	2018
84	Я-ев	269858	2013	127	Д-ин	342416	2018
85	С-ев	279397	2013	128	Л-ев	351453	2019
86	С-ин	276240	2013	129	К-ов	363593	2019
87	М-ин	25023	2014	130	К-ко	355830	2019
88	О-ян	21763	2014	131	К-ов	352439	2019
89	Т-на	257772	2014	132	С-ин	356627	2019
90	Ч-ва	272096	2014	133	К-ов	375439	2019
91	К-ва	23415	2015	134	Ч-ва	355640	2019
92	К-ин	10389	2015	135	Х-ин	380101	2019
93	Ф-ин	33265	2015	136	А-ин	362899	2019
94	Ш-ин	04531	2015	137	Г-ов	363792	2019
95	Ш-на	07459	2015	138	З-ов	364007	2019
96	С-ев	010139	2015	139	К-ов	365262	2019
97	С-на	24857	2015	140	С-ов	364214	2019
98	Ч-ва	29727	2015	141	Ч-ий	359041	2019
99	Ш-ов	05525	2015	142	К-ев	356020	2019
100	Б-ов	25531	2016	143	К-ва	377722	2020
101	С-на	28293	2016	144	С-ин	333819	2020
102	Ш-ов	23831	2016	145	Ц-ва	375052	2020
103	Е-на	04925	2016	146	Б-ев	374522	2020
104	М-на	20423	2016	147	Р-ко	374421	2020
105	П-ва	21537	2016	148	А-ян	372369	2020
106	Ш-на	11499	2016	149	П-ов	369448	2020
107	П-ов	16417	2016	150	З-ва	369301	2020
108	Г-ов	01011	2017	151	К-ва	369077	2020
109	К-ов	04477	2017	152	Г-рь	369066	2020
110	Б-ва	07807	2017	153	Т-ов	371720	2020
111	К-ев	08567	2017	154	П-ук	367368	2020
112	Л-ев	24695	2017	155	М-ин	367602	2020
113	О-ва	02927	2017	156	У-ин	367544	2020
114	П-ев	11727	2017	157	П-на	386411	2021
115	С-ов	05815	2017	158	Г-ов	381162	2021
116	А-ва	08721	2017	159	А-ов	407028	2021
117	Г-ва	30389	2018	160	К-ов	386397	2021
118	Ш-ев	32919	2018	161	Б-ва	388062	2021
119	Ч-ов	01211	2018	162	Ю-ев	389760	2021
120	Б-ин	32205	2018	163	М-ов	397404	2021
121	К-ко	31271	2018				

122	Р-ОВ	336789	2018				
123	К-ЛБ	338130	2018				

Приложение А

Таблица 1 – Средняя выживаемость и медиана общей выживаемости по локализации анапластических глиом

Средние значения и медианы для времени выживания

локализация лоб 1, висок 2, тем 3, зат4, две доли 5, медиально 6	Оценка	Среднее ^а			Оценка	Медиана		
		Стандартная ошибка	95% доверительный интервал			Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	51,324	7,303	37,009	65,639	36,000	6,103	24,038	47,962
2	44,620	8,579	27,804	61,435	26,000	8,599	9,147	42,853
3	35,144	8,267	18,940	51,348	31,000	10,000	11,400	50,600
4	68,000	,000	68,000	68,000	68,000			
5	38,285	4,954	28,575	47,995	41,000	4,312	32,549	49,451
6	44,296	12,519	19,758	68,834	24,100	12,882	,000	49,348
Все	43,220	3,624	36,116	50,323	35,000	2,920	29,277	40,723

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Критерий хи-квадрат, также обозначаемый как критерий χ^2 , представляет собой тест статистической гипотезы, который допустим для выполнения, когда статистика теста представляет собой распределение хи-квадрат при нулевой гипотезе.

Таблица 2 – Зависимость средней выживаемости и медианы общей выживаемости от гистологии

Средние значения и медианы для времени выживания

Гистол AA-1 ОДГ-2 ОА-3	Оценка	Среднее ^а			Оценка	Медиана		
		Стандартная ошибка	95% доверительный интервал			Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	45,974	5,433	35,324	56,623	34,250	6,568	21,376	47,124
2	57,983	7,814	42,667	73,299	44,000	4,926	34,345	53,655
3	38,495	6,861	25,048	51,942	34,000	3,370	27,394	40,606
Все	48,568	3,978	40,770	56,366	38,000	2,951	32,217	43,783

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 3 – Зависимость средней выживаемости и медианы ОВ от локализации опухоли в доминантном полушарии

Средние значения и медианы для времени выживания

Домин лоб 1, висок 2, тем 3, зат4, две доли 5, медиально 6	Оценка	Среднее ^а			Оценка	Медиана		
		Стандартная ошибка	95% доверительный интервал			Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	33,800	7,740	18,630	48,970	33,000	14,230	5,109	60,891
2	50,062	10,591	29,303	70,820	34,250	10,976	12,737	55,763
3	54,911	15,407	24,714	85,108	40,000	13,416	13,704	66,296
5	42,922	11,614	20,159	65,685	42,000	1,491	39,078	44,922
6	34,614	10,613	13,813	55,415	24,100	13,074	,000	49,725
Все	43,762	5,066	33,833	53,692	34,250	3,742	26,916	41,584

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 4 – Зависимость средней выживаемости и медианы ОВ от локализации в недоминантном полушарии

Средние значения и медианы для времени выживания

Недом -лоб 1, висок 2, тем 3, зат4, две доли 5, медиально 6	Оценка	Среднее ^а			Оценка	Медиана		
		Стандартная ошибка	95% доверительный интервал			Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	47,073	9,070	29,296	64,849	32,800	4,954	23,089	42,511
2	14,283	4,834	4,809	23,758	9,500	4,287	1,098	17,902
3	26,300	10,110	6,484	46,116	23,000	27,495	,000	76,891
4	88,000	20,000	48,800	127,200	68,000	.	.	.
5	41,214	6,362	28,745	53,684	35,000	10,196	15,016	54,984
6	54,033	34,651	,000	121,950	36,000	25,230	,000	85,450
Все	40,156	4,897	30,558	49,754	32,800	4,655	23,677	41,923

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 5 – Зависимости средней выживаемости и медианы общей выживаемости от вида, применяемого лечения

Средние значения и медианы для времени выживания

лечение лт1, ХТ2, ЛТ+ХТ-3, только хирургическое-4	Среднее ^а				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	35,024	6,189	22,894	47,154	33,000	2,861	27,392	38,608
2	54,163	5,943	42,514	65,812	46,000	6,560	33,142	58,858
3	84,531	7,794	69,256	99,806	80,000	6,811	66,651	93,349
4	19,692	3,698	12,445	26,940	14,000	1,355	11,344	16,656
Все	50,364	4,300	41,936	58,793	38,900	2,907	33,202	44,598

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 6 – Зависимость средней выживаемости и медианы общей выживаемости

Средние значения и медианы для времени выживания

Удаление перифокально 1; от центра 2.	Среднее ^а				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	47,861	6,320	35,473	60,248	40,000	3,632	32,882	47,118
2	47,222	5,966	35,528	58,916	32,800	3,458	26,022	39,578
Все	48,718	4,690	39,525	57,911	35,100	3,137	28,952	41,248

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 7 – Зависимость средней выживаемости и медианы ОВ по периодам лечения

Средние значения и медианы для времени выживания

период 1-(2000-2005) 2- (2006-2011) 3-(2012- 2017) 4-(2018-2021)	Среднее ^а				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	42,287	5,853	30,815	53,758	32,800	6,707	19,655	45,945
2	44,643	6,132	32,625	56,661	35,100	4,024	27,212	42,988
3	43,089	8,476	26,476	59,703	36,000	6,113	24,018	47,982
4	75,616	11,466	53,142	98,089	113,000	,000	.	.
Все	48,568	3,978	40,770	56,366	38,000	2,951	32,217	43,783

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 8 – Зависимость средней выживаемости и МОВ от количества операций

Средние значения и медианы для времени выживания

количество резекции 1- первая 2- вторая 3- третья 4- четвертая 5- пятая 6- шестая	Среднее ^а				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	48,689	8,361	32,301	65,077	36,000	5,426	25,365	46,635
2	49,240	6,584	36,335	62,145	34,250	3,790	26,821	41,679
3	70,629	10,495	50,059	91,200	69,000	13,569	42,405	95,595
4	41,200	10,952	19,735	62,665	42,000	8,764	24,823	59,177
5	60,000	,000	60,000	60,000	60,000	.	.	.
6	78,000	,000	78,000	78,000	78,000	.	.	.
Все	53,319	4,939	43,638	63,001	37,500	2,734	32,141	42,859

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 9 – Средние значения и медианы для времени выживания

Средние значения и медианы для времени выживания

вариант 1- без трансформации 2- трансформация	Среднее ^а				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	42,415	7,966	26,802	58,027	30,000	5,971	18,296	41,704
2	47,886	7,069	34,031	61,741	40,000	5,193	29,823	50,177
Все	45,098	5,355	34,601	55,594	34,250	4,593	25,248	43,252

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Таблица 10 - Средняя выживаемость и МОВ в исследуемых группах

Средние значения и медианы для времени выживания

Группа, 1- группа А 2- группа Б	Среднее ^а				Медиана			
	Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал		Оценка	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница			Нижняя граница	Верхняя граница
1	79,585	9,392	61,176	97,993	80,000	2,388	75,320	84,680
2	49,661	12,513	25,135	74,187	42,000	14,178	14,210	69,790
Все	66,878	10,485	46,327	87,429	52,000	9,786	32,819	71,181

а. Если выполняется цензурирование, оценка ограничена наибольшим временем выживания.

Утверждаю

Директор Университетской клиники
ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Комиссия в составе исполняющего обязанности заместителя директора по науке к.м.н. Новиқов А.В., заведующего нейрохирургическим отделением к.м.н. Бокова А.Е., профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им М.В. Колокольцева д.м.н. Королев С.Б. подтверждает, что в процессе выполнения Баду С.К. диссертационного исследования на тему «Диагностика и дифференцированный подход к лечению продолженного роста анапластических глиом» в лечебную практику в нейрохирургическом отделении и в обучающую практику ординаторам нейрохирургам на кафедре травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева были внедрены следующие подходы к лечению продолженного роста анапластических глиом:

1. При обращении пациента с продолженным ростом анапластической глиомы пациенту при проведении лучевой и первой линии химиотерапии рекомендуется выполнение повторного удаления опухоли. При планировании повторной операции в обязательном порядке пациентам выполняется ФМРТ и трактография для оценки взаимосвязи опухоли с функционально значимыми трактами (моторный, речевые, зрительный и т.д.).

2. Удаление опухоли осуществляется преимущественно по перифокальной зоне.

3. На амбулаторном этапе у пациента осуществляется забор крови для уточнения гистологического характера опухоли с помощью ЯМРС.


4. При гистологическом и молекулярном исследовании опухолевого материала осуществляется дополнительное исследование eNOS (эндотелиальной синтазы оксида азот) в опухоли.


Предложенные способы позволяют на раннем этапе прогнозировать гистологический диагноз и планировать ход операции. Обязательное

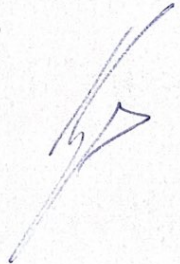
интраоперационное использование данных ФМРТ и трактографии с картированием и удалением по перифокальной зоне с учетом данных нейронавигации улучшает качество жизни больных анапластическими глиомами.

Применение дополнительного молекулярного исследования позволяет прогнозировать продолженный рост злокачественных глиом и своевременно направлять больных на противоопухолевую терапию, осуществлять более внимательное наблюдение за пациентами.

Предложенные способы применяются при лечении пациентов с анапластическими глиомами и позволяют улучшать результаты терапии.

И.о. заместителя директора по науке к.м.н.  Новиков А.В.

Заведующий нейрохирургическим отделением, к.м.н.  Боков А.Е.

Профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им М.В. Колокольцева д.м.н.  Королев С.Б.



Утверждаю
Главный врач

ГБУЗ НО «Городская
клиническая больница № 39»

В.Н. Макаров.

«8» декабря 2023

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Комиссия в составе Главного нейрохирурга ПФО, д.м.н., профессора Кравца Л.Я., заведующего 1 нейрохирургическими отделениями Лавренюка А.Н., и. о. заведующего 2 нейрохирургическим отделением, к.м.н. Балябина А.В. подтверждает, что результаты диссертационного исследования Баду С.К. на тему «Диагностика и дифференцированный подход к лечению продолженного роста анапластических глиом» внедрены в лечебную практику нейрохирургических отделений больницы.

Разработанные автором методики, а именно интраоперационное использование данных ФМРТ и трактографии, даже при условии отсутствия нейромониторинга в операционной и удаление опухолей преимущественно по перифокальной зоне, снижают риск нарастания неврологических нарушений при удалении анапластических глиом. Дополнительное молекулярное исследование опухолевого материала путем оценки экспрессии eNOS (эндотелиальной синтетазы оксида азот) позволяет прогнозировать дальнейшее течение заболевания, более детально наблюдать за больными и своевременно проводить противоопухолевую терапию.

Предложенные способы применяются в работе нейрохирургических отделений больницы при лечении пациентов с опухолями головного мозга и способствуют улучшению результатов лечения..

Профессор, д.м.н.

Заведующий 1 НХО

И. О. заведующего 2 НХО, к.м.н.

Кравец Л.Я.

Лавренюк А.Н.

Балябин А.В.