

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ЗАПАДНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗРЕЛОВ  
АНДРЕЙ АНДРЕЕВИЧ

ГЕМИСТОЦИТАРНЫЕ АСТРОЦИТОМЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ,  
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСОБЕННОСТИ, ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ

14.01.18 – нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
Улитин Алексей Юрьевич

Санкт-Петербург

2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГЕМИСТОЦИТАРНЫХ АСТРОЦИТОМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1 Определение, эпидемиология гемистоцитарных астроцитом.....	12
1.2 Клиническая картина гемистоцитарных астроцитом и их характеристика по данным МРТ головного мозга .....	13
1.3 Морфологическая картина .....	17
1.4 Иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая характеристика гемистоцитарных астроцитом.....	20
1.4 Лечение гемистоцитарных астроцитом .....	25
1.5 Резюме .....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1 Общая характеристика исследования и методология обследования пациентов .....	32
2.2 Методология хирургического лечения пациентов .....	34
2.3 Методология патоморфологического исследования.....	36
2.4 Методология молекулярно-генетического исследования.....	38
2.5 Методология послеоперационного лечения.....	44
2.6 Методология статистической обработки данных .....	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ .....	49
3.1 Особенности клинического течения .....	49
3.2 Результаты инструментального дооперационного обследования пациентов.....	54
3.3 Результаты хирургического лечения пациентов.....	57

3.4 Результаты раннего послеоперационного периода .....	64
3.5 Результаты морфологического и иммуногистохимического обследования пациентов .....	68
3.6 Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов .....	79
3.7 Характеристика послеоперационного лечения.....	91
3.8 Отдаленные результаты лечения и оценка прогностических критериев развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом.....	95
3.9 Выбор лечебной тактики у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	106
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	130

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БРП – безрецидивный период
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- и.б. – история болезни
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – лучевая терапия
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОВ – общая выживаемость
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ХТ – химиотерапия
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- G – grade
- LI – labeling index
- MHC – major histocompatibility complex
- OR – odds ratio (отношение шансов)
- PCV – procarbazine, CCNU, vincristine
- vs – versus

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным последней классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2016) гемистоцитарные астроцитомы представляют собой вариант диффузных астроцитом grade (G) II, характеризующийся наличием не менее 20% гемистоцитов (Louis D.N., 2016). Их частота составляет 10-29% от общего числа диффузных астроцитом.

Гемистоцитарная астроцитома – это особенная опухоль астроцитарного ряда, которая имеет черты как отличные, так и схожие с диффузной астроцитомой по своим морфологическим и молекулярно-генетическим характеристикам. При этом прогноз заболевания у большинства пациентов с гемистоцитарными астроцитомами хуже, чем у больных с диффузными астроцитомами (Babu R., 2013; Ohta T., 2014; Нео Y.J., 2017; Raschke F., 2018).

В соответствии с существующими представлениями в качестве первого этапа лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами выступает проведение оперативного вмешательства, после операции этим больным, как правило, проводится только лучевая терапия (ЛТ). Химиотерапия (ХТ) не выполняется, поскольку последняя классификация опухолей ЦНС ВОЗ трактует данный тип опухолей как доброкачественный. Однако некоторые исследователи все же выделяют анапластическую подгруппу гемистоцитарных астроцитом (Мацко Д.Е., 1998; Reis R.M., 2001; Tihan T., 2006; Martins D.C., 2006; Burger P.C., 2007; Simkin P.M., 2016; Sahm F., 2017). Но малое количество исследований пока не дает возможности говорить об этом уверенно и не может в достаточной степени выявить истинные основы биологического поведения этой редкой группы астроцитарных опухолей.

### Степень разработанности темы исследования

За последние 60 лет в мировой литературе выполнено всего около 20 исследований, которые касаются непосредственно гемистоцитарных астроцитом и особенностей гемистоцитов (Elvidge A.R., 1956; Krouwer H.G., 1991; Watanabe K., 1998; Yang H.J., 2003; Tihan T., 2006; Ohta T., 2014; Sahm F., 2017). В первых работах в основном описывались морфологические особенности гемистоцитарных астроцитом, и лишь в последнее время стали появляться отдельные публикации, посвященные их молекулярно-генетическому профилю, который в гемистоцитарных астроцитомах изучен в недостаточной степени. Так, например, полноценное развитие и рост опухоли невозможны без адекватного ангиогенеза (Folkman J., 1971). Гены TP, VEGF и PDGFRA играют важную роль в неоангиогенезе, поэтому их повышенная экспрессия ассоциирована с неблагоприятным течением заболевания у больных с любой онкологической патологией, однако в гемистоцитарных астроцитомах они до настоящего времени не изучались (Ferrara N., 2003; Ferrara N., 2005; Liekens S., 2007). Взаимосвязь этих генов (в первую очередь VEGF) и индекса пролиферативной активности Ki-67 ранее также не исследовалась. Биологические особенности агрессивного поведения и плохого прогноза у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами в настоящий момент остаются малоизученными, а низкие показатели общей выживаемости (ОВ) пациентов с гемистоцитарными астроцитомами диктуют необходимость разработки новых подходов к их лечению. Единый стандартизированный взгляд на проблему лечения гемистоцитарных астроцитом отсутствует.

### Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с гемистоцитарными астроцитомами на основе изучения морфо-молекулярного профиля данного вида опухолей и разработки критериев прогноза заболевания.

### Задачи исследования

- 1) Уточнить особенности клинического течения заболевания, данные инструментальной и патоморфологической диагностики у больных с гемистоцитарными астроцитомами в сравнении с диффузными астроцитомами и анапластическими астроцитомами.
- 2) Оценить молекулярно-генетический профиль и выявить взаимосвязь экспрессии гена VEGF с индексом пролиферативной активности (Ki-67) в гемистоцитарных астроцитомах в сравнении с диффузными астроцитомами и анапластическими астроцитомами.
- 3) Провести анализ результатов лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами в сравнении с диффузными и анапластическими астроцитомами.
- 4) Разработать прогностические критерии развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом.
- 5) Оптимизировать диагностику и лечебную тактику пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

### Научная новизна

На значительном материале уточнен молекулярно-генетический профиль гемистоцитарных астроцитом путем определения экспрессии генов TP, VEGF, PDGFRA, MGMT, C-kit,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, мутации в генах IDH1/IDH2.

Выявлена взаимосвязь экспрессии гена VEGF и индекса пролиферативной активности (Ki-67).

Разработаны прогностические критерии развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом.

Выделена анапластическая подгруппа гемистоцитарных астроцитом (GIII) на основе анализа данных МРТ головного мозга, результатов морфологического исследования, молекулярно-генетического профиля, оценки

факторов риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом, что позволило оптимизировать лечебную тактику данной категории пациентов.

### Теоретическая и практическая значимость исследования

Анализ результатов обследования и лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами и сопоставление полученных данных с двумя группами сравнения (пациенты с диффузными астроцитомами и пациенты с анапластическими астроцитомами) позволил разделить все гемистоцитарные астроцитомы на подгруппы GII и GIII, уточнить тактику лечения и определить прогностические критерии их раннего рецидива. Оптимизированная тактика лечения позволит увеличить безрецидивный период (БРП) и ОВ больных с гемистоцитарными астроцитомами.

### Методология и методы исследования

Выполнено ретроспективное и проспективное когортное исследование по результатам лечения 24 пациентов с гемистоцитарными астроцитомами, 15 пациентов с диффузными астроцитомами и 15 пациентов с анапластическими астроцитомами, оперированных в период с 2000 по 2017 годы.

Объект исследования – пациенты с гемистоцитарными астроцитомами, диффузными астроцитомами и анапластическими астроцитомами.

Предмет исследования – клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

### Основные положения, выносимые на защиту

1) Гемистоцитарные астроцитомы отличаются от диффузных астроцитом более частым накоплением контраста по данным МРТ головного

мозга, наличием пролиферации сосудов и эндотелия, клеточного и/или ядерного полиморфизма, экспрессией Ki-67 >5%, более высокой экспрессией генов TP, VEGF.

2) Совокупность диагностических и прогностических признаков позволила разделить гемистоцитарные астроцитомы на 2 подгруппы: «гемистоцитарные астроцитомы GII» и «анапластические гемистоцитарные астроцитомы GIII».

3) Наиболее значимым фактором, способствующим раннему рецидиву гемистоцитарных астроцитом, является экспрессия гена VEGF  $\Delta Ct < 1,15$ .

4) Тактика лечения «гемистоцитарных астроцитом GII» включает в себя хирургическое удаление опухоли и последующую ЛТ. В случае «анапластических гемистоцитарных астроцитом GIII» должно проводиться комплексное лечение (операция, ЛТ, ХТ), что является стандартом для всех астроцитом GIII.

#### Степень достоверности и апробация результатов

Для решения поставленных задач были сформированы адекватные критерии отбора пациентов. Достоверность полученных результатов подтверждена методами статистического анализа.

Материалы диссертации доложены на 28 и 29 Конгрессах Европейского общества патологов (2016г., Кельн, Германия; 2017г., Амстердам, Нидерланды), VII и VIII всероссийском съезде нейрохирургов (2015г., Казань; 2018г, СПб), I Российско-Китайском конгрессе нейрохирургов (2017г., Уфа), Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (2017г., 2018 г., СПб), 5-й научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». (2017г., СПб), XI Ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» (2017г., СПб), XII международном конгрессе «Рациональная

фармакотерапия (2017г., СПб), XXII Санкт-Петербургской Ассамблеи молодых ученых и специалистов (2017г., СПб), III петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2017» (2017г., СПб).

#### Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, выполнен обзор мировой литературы, проведен сбор материалов исследования, осуществлен их анализ, сформулированы положения, выводы и практические рекомендации. Автором написан текст диссертации и автореферат.

#### Научные публикации

По теме научного исследования опубликовано 16 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ.

#### Внедрение результатов работы в практику

Основные результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику 4 нейрохирургического отделения «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), нейрохирургического отделения СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», нейрохирургического отделения №2 СПб ГБУЗ «Александровская больница», нейрохирургического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Результаты диссертации введены в учебный процесс кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация включает в себя введение, 3 главы исследовательской части, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы (96 источников, из них 10 отечественных и 86 зарубежных) и приложения. Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, дополнена 31 рисунком, 39 таблицами.

## ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ГЕМИСТОЦИТАРНЫХ АСТРОЦИТОМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Определение, эпидемиология гемистоцитарных астроцитом

Гемистоцитарные астроцитомы – это один из видов первичных опухолей головного мозга, которые по классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016) являются вариантом доброкачественных диффузных астроцитом GII с IDH-мутацией (Louis D.N., 2016). Согласно предыдущей классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2007) среди диффузных астроцитом выделяли 3 подгруппы опухолей: фибриллярная астроцитомы, протоплазматическая астроцитомы и гемистоцитарная астроцитомы, однако в новой классификации нозологии фибриллярная астроцитомы и протоплазматическая астроцитомы были упразднены (Louis D.N., 2007).

Распространенность всех диффузных астроцитом GII составляет 0,55-0,75 новых случаев заболевания на 100 тысяч населения в год (Ostrom Q.T., 2013; Ostrom Q.T., 2014; Wöhrer A., 2009). От общего числа диффузных астроцитом гемистоцитарные астроцитомы насчитывают по разным данным 10-29% (Okamoto Y., 2004; Ohgaki H., 2005; Babu R., 2013; Louis D.N., 2016). Таким образом, распространенность гемистоцитарных астроцитом – примерно 0,05-0,22 новых случаев заболевания на 100 тысяч населения в год. Соотношение мужчин к женщинам составляет 1,4-3,5/1 (Krouwer H., 1991; Okamoto Y., 2004; Babu R., 2013; Louis D.N., 2016). Средний возраст пациентов с гемистоцитарными астроцитомами – 42-50 лет, что примерно на 5-10 лет больше, чем у больных с другими диффузными астроцитомами (Krouwer H.J., 1991; Yang H.J., 2003; Ohgaki H., 2005; Jung T., 2011; Babu R., 2013; Ohta T., 2014; Louis D.N., 2016).

Так как гемистоцитарные астроцитомы являются редкой патологией, научных статей, посвященных данной проблематике, мало. В большинстве

своим они посвящены их иммуногистохимическим (ИГХ) и молекулярно-генетическим особенностям.

## 1.2 Клиническая картина гемистоцитарных астроцитом и их характеристика по данным МРТ головного мозга

В клинической картине гемистоцитарных астроцитом нет каких-либо специфических черт, позволяющих выделить их из других опухолей нейроэпителиального ряда. В ряде публикаций сообщается о более благоприятном прогнозе в тех случаях, когда в качестве первого клинического проявления заболевания выступает эпилептический синдром, но это справедливо для всех «доброкачественных» глиом (Krouwer H.J., 1991; van Veelen M.L., 1998).

Основным методом диагностики гемистоцитарных астроцитом является МРТ. На дооперационном этапе обязательным является выполнение МРТ головного мозга в режимах T1, T2, FLAIR, и в режиме T1 с контрастным усилением (Абсалямова О.В., 2013; Weller M., 2017). При наличии противопоказаний к выполнению МРТ показано выполнение компьютерной томографии (КТ) головного мозга без и с контрастным усилением. При этом достоверно поставить диагноз гемистоцитарная астроцитомы по данным МРТ нельзя. В T1-режиме опухоль чаще всего гипоинтенсивная, в T2-режиме – гиперинтенсивная (Abe K., 1990). Однако, по некоторым данным, гемистоцитарные астроцитомы могут быть гиперинтенсивными как в T1, так и в T2 режимах, что, возможно, связано с большим содержанием белка в гемистоцитах (Нео Н.У., 2017). Кистозные фрагменты в гемистоцитарных астроцитомах на МРТ/КТ головного мозга выявляются менее чем в половине случаев (44%), что несколько чаще, чем в диффузных астроцитомах (Yang H.J., 2003).

В режиме FLAIR отмечаются участки подавления МР-сигнала во фрагментах опухоли, которые в режиме T2 выглядят гиперинтенсивными

(Simkin P.M., 2016) (рисунок 1). В других диффузных астроцитомах подобное явление встречается редко.

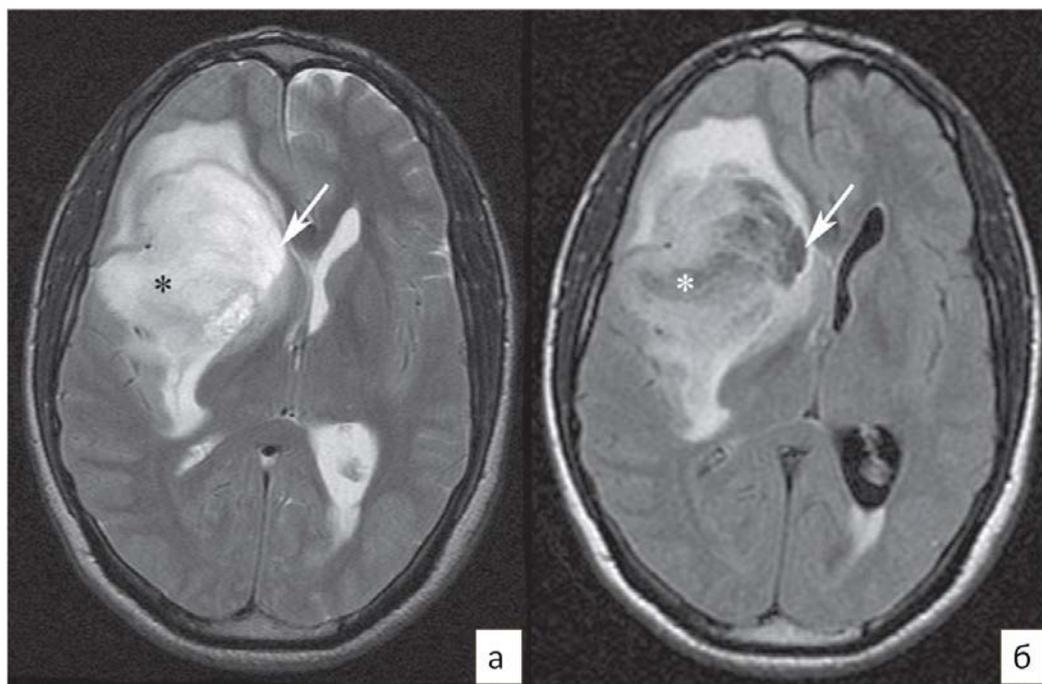


Рисунок 1. – Гемистоцитарная астроцитома. МРТ в режимах T2 (а) и FLAIR (б). Показан участок подавления МР-сигнала в режиме FLAIR, который в режиме T2 выглядит гиперинтенсивным (звездочка) (Simkin P.M., 2016).

Преимущественная локализация гемистоцитарных астроцитом – лобная и височная доли, хотя они могут располагаться и в других отделах головного мозга (Krouwer H.J., 1991; Yang H.J., 2003; Babu R., 2013; Louis D.N., 2016).

Важным параметром, позволяющим оценить степень злокачественности опухоли по данным МРТ, является накопление контрастного вещества опухолью. Накопление опухолью контрастного вещества чаще всего характерно для злокачественных астроцитом. Не редки случаи, когда заключение морфолога «гемистоцитарная астроцитома GII» или «диффузная астроцитома GII» соответствует дооперационным МРТ головного мозга с четким накоплением контрастного вещества (как правило фокально). По литературным данным, в диффузных астроцитомах подобная ситуация

встречается в 10-40% случаев (Kreth F.M., 1997; Ginsberg L.E., 1998; Нео Н.Д., 2017). Гемистоцитарные астроцитомы накапливают контрастное вещество чаще, чем диффузные астроцитомы (Нео Н.Д., 2017), при этом нет существенных отличий в накоплении контрастного вещества в группах гемистоцитарных астроцитом ГII и анапластических астроцитомах ГIII со значимым гемистоцитарным компонентом (Simkin P.M., 2016). У пациентов, у которых на дооперационных МРТ головного мозга отмечается накопление контрастного вещества, в 2,6 раза выше риск рецидива опухоли после операции (Chaichana K.L., 2010).

Дополнительные режимы МРТ, такие как МР-перфузия, диффузионно-взвешенная МРТ, МР-спектроскопия также могут содержать важную информацию, которая позволяет заподозрить гемистоцитарные астроцитомы. При выполнении диффузионно-взвешенной МРТ в гемистоцитарных астроцитомах чаще отмечается низкий измеряемый коэффициент диффузии (по сравнению с окружающим мозговым веществом), чем в диффузных астроцитомах, что объясняется большой плотностью клеток в гемистоцитарных астроцитомах и высоким ядерно-цитоплазматическим отношением в гемистоцитах (рисунок 2) (Нео Н.Д., 2017).

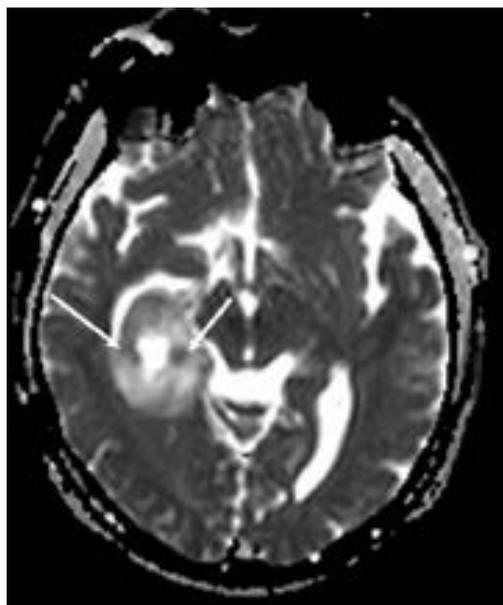


Рисунок 2. – Гемистоцитарная астроцитома. МРТ в режиме DWI, участки низкого измеряемого коэффициента (стрелки) (Нео Н.Д., 2017).

По результатам МР-спектроскопии, в гемистоцитарных астроцитомах выявляются более высокие показатели индексов холин/креатинин и холин/N-ацетиласпартат при сравнении с диффузными астроцитомами (2,44 vs 1,79 и 5,11 vs 3,01 соответственно) (рисунки 3) (Нео Н.Д., 2017).

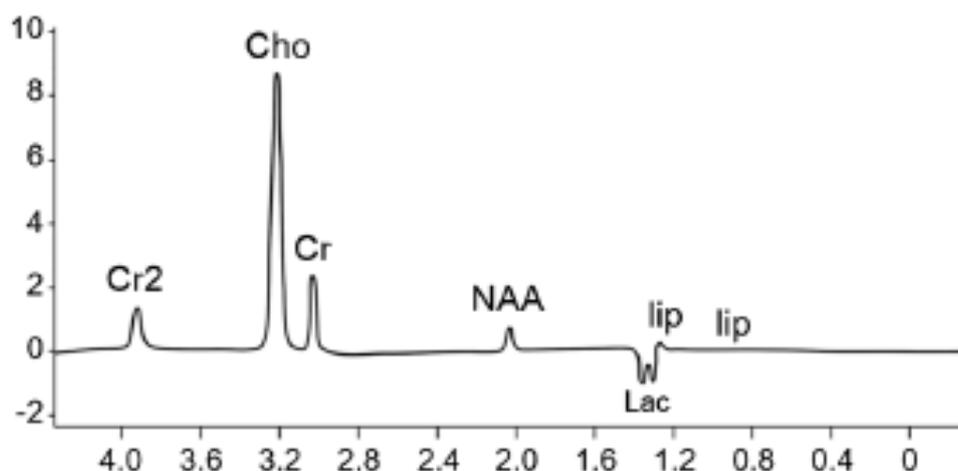


Рисунок 3. – Гемистоцитарная астроцитома. МР-спектроскопия, отмечается увеличение индекса холин/креатинин в солидной части опухоли (Нео Н.Д., 2017).

Относительно объема мозгового кровотока в гемистоцитарных астроцитомах, измеряемого по данным МР-перфузии, единой точки зрения не существует. По мнению Н.Д. Нео с соавт. (2017) данный показатель в гемистоцитарных астроцитомах по сравнению с контралатеральным белым мозговым веществом повышается чаще, чем в диффузных астроцитомах (34% vs 10% соответственно) (рисунки 4). Однако А. Godefroy с соавт. (2012) показали, что данный параметр в гемистоцитарных астроцитомах снижен.

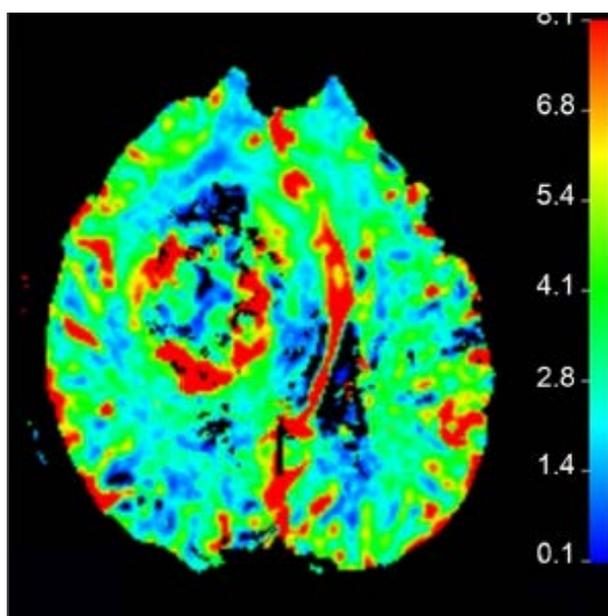


Рисунок 4. – Гемистоцитарная астроцитома. МР-перфузия: увеличение объема мозгового кровотока в солидной части гемистоцитарных астроцитом по сравнению с контралатеральной стороной (Нео Н.Д., 2017).

### 1.3 Морфологическая картина

Гемистоцитарные астроцитомы макроскопически, как правило, представляют из себя новообразования серовато-желтого цвета, умеренного или обильного кровоснабжения, с нечеткими границами, могут включать в себя кистозные фрагменты. Все перечисленные признаки не позволяют отличить их макроскопически от других диффузных астроцитом (Louis D.N., 2016). Диагноз гемистоцитарные астроцитомы можно установить только после операции на основании исследования гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином с учетом молекулярно-генетического профиля опухоли.

Как уже было отмечено, гемистоцитарные астроцитомы включают в себя значительную долю гемистоцитов (более 20%) и опухолевых астроцитов. Гемистоциты впервые были описаны выдающимся немецким патологом Franz Nissl в 1904 г. Они представляют собой опухолевые клетки овальной или «угловатой» формы с выраженной эозинофильной цитоплазмой, позитивной к

глиальному фибриллярному кислому белку. Гемистоциты содержат короткие отростки, которые случайным образом ориентированы и образуют между собой межклеточную фибриллярную сеть (рисунок 5).

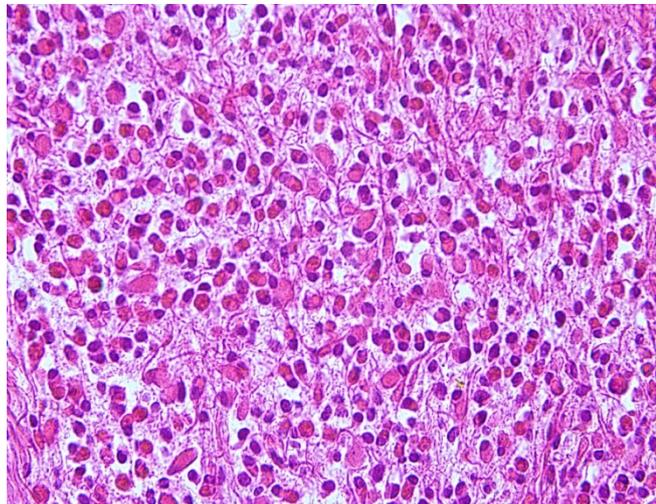


Рисунок 5. – Гемистоцитарная астроцитома (история болезни (и.б.) № 2212/2005) . Окраска гематоксилином и эозином. x200.

Ядра гемистоцитов небольших размеров, округлой формы, эксцентричного расположения. Эти клетки могут заметно различаться по размеру и форме. При этом гемистоциты могут встречаться не только в диффузных астроцитомах, но также и в анапластических астроцитомах, и в глиобластомах, что наблюдается при трансформации гемистоцитарных астроцитов. Ряд исследователей ранее полагали, что гемистоцитарные астроцитомы не являются истинными опухолевыми клетками, а приобретают гемистоцитарный фенотип в связи с недостатком питательных веществ и гипоксией, которые могут быть вызваны «конкуренцией» со стороны клеток, окружающих опухоль. Это может объяснять появление гемистоцитов при различных заболеваниях ЦНС, связанных с ишемией и гипоксией головного мозга (Hoshino T., 1975). Клетки, фенотипически похожие на гемистоциты («гемистоцито-подобные» клетки, «минигемистоциты»), могут быть выявлены при метаболической/токсической лейкоэнцефалопатии, а также в качестве реактивного процесса при демиелинизирующих, воспалительных и

инфекционных заболеваниях ЦНС (Hoshino T., 1975; Kros J.M., 1991; Kros J.M., 1996; Tihan T., 2006). Но к настоящему времени доказано, что если речь идет об опухолевом процессе, то наличие гемистоцитов связано с канцерогенезом, а не с реактивным процессом (Reis R.M., 2001; Louis D.N., 2016).

В отдельную подгруппу астроцитом GII гемистоцитарные астроцитомы были выделены только спустя 31 год после описания гемистоцитарных клеток (Elvidge A.R., 1935). Для того чтобы обозначить долю гемистоцитов в астроцитарной опухоли, используется термин «гемистоцитарный индекс» (ГИ) (Krouwer H., 1991; Martins D.C., 2006; Tihan.T., 2006). При наличии редких гемистоцитов в диффузных астроцитомах диагноз гемистоцитарная астроцитомы не выставляется. Минимальная доля гемистоцитов в диффузных астроцитомах, которая необходима для постановки диагноза – 20% (Louis D.N., 2016). Этот минимальный уровень (в некоторой степени произвольный) был предложен H.G. Krouwer с соавт. в 1991 г., и в настоящий момент он закреплен в действующей классификации ВОЗ (Louis D.N., 2016). К. Watanabe с соавт. (1997) предлагал другой минимальный ГИ – 5%, поскольку в астроцитомах GII, имеющих более 5% гемистоцитов, отмечалась более короткая продолжительность БРП. Средний ГИ насчитывает около 35%, а разброс ГИ в различных работах колеблется от 1,2% до 80,8% (Avninder S., 2006; Babu R., 2013; Ohta T., 2014; Sahm F., 2016; Simkin P.M., 2016) (приложение 1). По мнению Н. Ohgaki с соавт. (1999) подъем ГИ может сопровождать быструю прогрессию астроцитомы GII с перерождением ее в анапластический вариант, хотя в работе D.C. Martins с соавт. (2006) подобная зависимость не отмечается. Несмотря на то, что, по данным классификации ВОЗ (2016), гемистоцитарные астроцитомы входят в группу GII, в целом ряде публикаций, и, в частности, в атласе AFIP (2007), авторы выделяют и анапластические варианты гемистоцитарных астроцитом (Martins D.C., 2006; Sahm F., 2016; Simkin P.M., 2016; Tihan T., 2006; Watanabe K., 1998) (приложение 1).

Характерным морфологическим признаком гемистоцитарных астроцитом является периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, которая, по данным

разных исследований, может встречаться в 30-89% случаев, и, зачастую, бывает весьма выраженной, однако наличие ее не влияет на выживаемость больных (рисунок 6) (Ridley A., 1971; Takeuchi J., 1976; Böker D.K., 1984; Krouwer H., 1991).

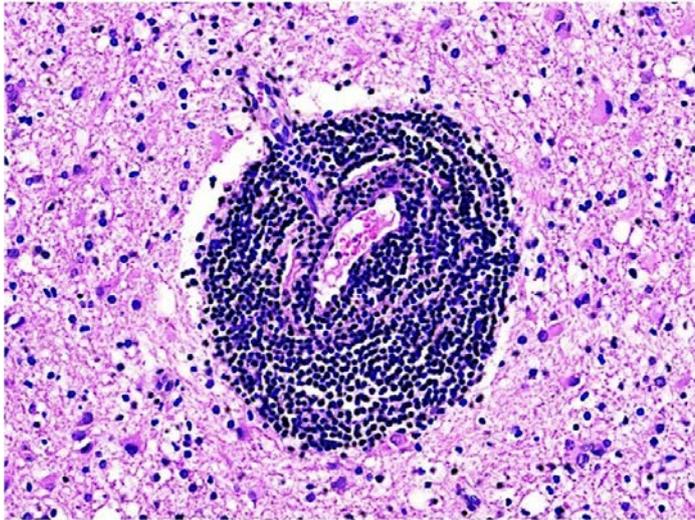


Рисунок 6. – Гемистоцитарная астроцитома (и.б. № 1975/2005). Периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. x200.

#### 1.4 Иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая характеристика гемистоцитарных астроцитов

Согласно классификации ВОЗ (2016), в гемистоцитарных астроцитомах (как и в других диффузных астроцитомах) индекс пролиферативной активности Ki-67 не должен превышать 5% (Louis D.N., 2016). Однако, по различным данным, в гемистоцитарных астроцитомах данный показатель может значительно превышать эту цифру, достигая 40-45% (Kros J.M., 1996; Kösel S., 2001). По данным ряда авторов индекс Ki-67/MIB1 в гемистоцитах меньше, чем в опухолевых астроцитах (рисунок 7) (Hoshino T., 1975; Kros J.M., 1996; Watanabe K., 1997; Yang H.J., 2003; Avninder S., 2006; Martins D.S., 2006).

В случае наличия внутриопухолевой морфологической гетерогенности существует несколько методик подсчета индекса Ki-67. Чаще индекс Ki-67

оценивается по наиболее злокачественному участку опухолевой ткани. Однако в некоторых работах при выполнении ИГХ рассчитывается среднее значение экспрессии (labeling index – LI) разных белков (Ki-67, p53, bcl-2) в целом для опухоли (LI – это процент иммунопозитивных клеток среди всех клеток опухоли) (Yang H.J., 2003; Avninder S., 2006). Так в работе H.J. Yang с соавт. (2003) Ki-67 LI в ГА с признаками анаплазии GIII составлял 2,20%, а в ГА GII – 1,54%. Такой подход создает трудности в интерпретации ИГХ-экспрессии индекса пролиферативной активности.

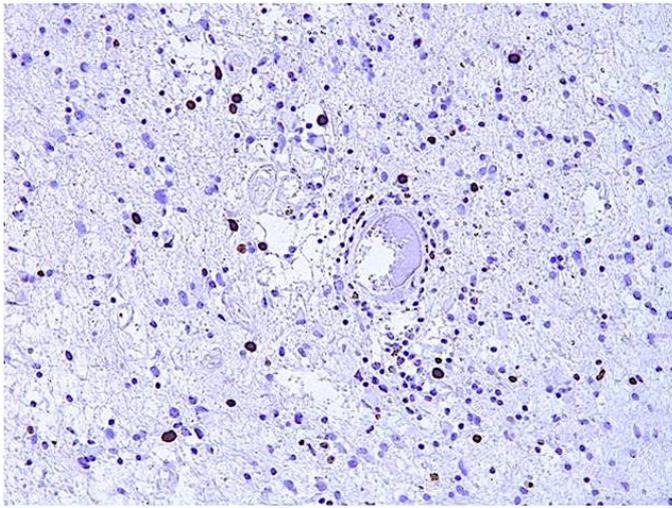


Рисунок 7. – Гемистоцитарная астроцитома (и.б. № 6115/2015). ИГХ, Ki-67. x100.

Ген TP53 – это ключевой ген-супрессор роста опухоли. Мутации в гене TP53 отмечаются как в опухолевых астроцитах, так и в гемистоцитах. При этом, по данным некоторых авторов, в гемистоцитах эта мутация выявляется чаще (p53 LI во всех опухолевых клетках – 11,4%, в гемистоцитах – 16,3%), а в гемистоцитарных астроцитомах – с большей частотой, чем в диффузных астроцитомах (64%-88% vs 53%) (Watanabe K., 1998; Kösel S., 2001; Okamoto Y., 2004; Martins D.C., 2006; Ohta T., 2014). Чтобы подтвердить опухолевую природу гемистоцитов R.M. Reis с соавт. (2001) использовал лазерную микродиссекцию для отделения гемистоцитов от астроцитов в шести

астроцитарных опухолях, содержащих большую долю гемистоцитов, и в обоих типах клеток выявил идентичную мутацию в гене TP53, чем доказал опухолевое происхождение гемистоцитов (рисунок 8). Прогностическая значимость данной мутации в астроцитомах ГП в настоящий момент окончательно не ясна (Hilton D.A., 1998; Babu R., 2013).

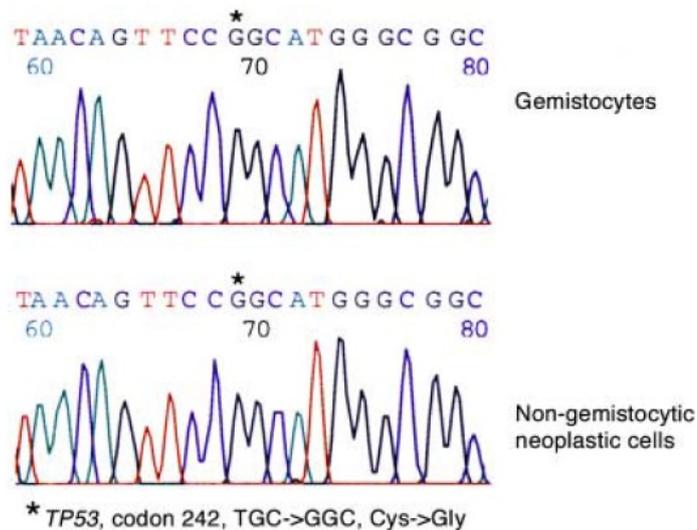


Рисунок 8. – Мутация в гене TP53 (кодон 242) в гемистоцитах и опухолевых астроцитах (Reis R.M., 2001).

ИГХ-экспрессия белка p27 в работе S. Avninder с соавт. (2006) в ядрах опухолевых астроцитов была выявлена в 71,5%, а ядра гемистоцитов оставались иммунонегативными. R. Riva с соавт. (1997) и T. Tamiya с соавт. (2001) в своих исследованиях показали значительную корреляцию между плохим прогнозом и короткой выживаемостью пациентов с низкой ИГХ-экспрессией белка p27. Это может быть связано с обратной зависимостью между индексом пролиферативной активности Ki-67/MIB-1 (ИГХ) и уровнем экспрессии белка p27 (Avninder S., 2006).

В патогенезе большинства диффузных астроцитом в качестве частых и очень ранних генетических изменений выступают мутации в генах IDH1/2 (Watanabe K., 2009; Kim Y.H., 2010). Белок idh катализирует третью реакцию цикла трикарбоновых кислот, которая является ключевой во всем цикле.

Мутации в генах IDH1/2 являются прогностически благоприятным фактором для астроцитом (Reuss D.E., 2015), но для гемистоцитарных астроцитом в некоторых работах не отмечается корреляция между наличием данных мутаций и большей выживаемостью пациентов (Мацко Д.Е., 2016; Dubbink H.J., 2009; Ahmadi R., 2012; Ohta T., 2014). В гемистоцитарных астроцитомах частота мутаций в генах IDH1/2 – 74-75%, а в диффузных астроцитомах данная aberrация встречается у 65-92% пациентов по разным данным (Мацко Д.Е., 2017; Ohta T., 2014). С появлением новой классификации опухолей ЦНС ВОЗ в 2016 г. гемистоцитарные астроцитомы определены только как «Гемистоцитарная астроцитома с мутацией в гене IDH». И не ясно, как уложить в данный диагноз гемистоцитарные астроцитомы без мутации в генах IDH1 или IDH2.

Мутация в гене TERT в гемистоцитарных астроцитомах встречается в 5-19% случаев, а для диффузных астроцитом она не является характерной (Arita H., 2013; Killela P.J., 2013; Ohta T., 2014). Сочетанная делеция 1p/19q в гемистоцитарных астроцитомах отмечается несколько чаще, чем в диффузных астроцитомах (10-17% vs 8-13% соответственно) (Мацко Д.Е., 2017; Ohta T., 2014). Хотя, по данным Н. Ohgaki с соавт. (2005), ко-делеция 1p/19q не является характерной для гемистоцитарных астроцитом. Делеция длинного плеча 19 хромосомы в гемистоцитарных астроцитомах встречается вдвое чаще, чем в диффузных астроцитомах (19% vs 10%) (Ohta T., 2014). Гетерозиготная делеция хромосомы 10q достаточно редка как для диффузной астроцитомы, так и для гемистоцитарных астроцитом (12% и 10% соответственно) (Ohta T., 2014).

В гемистоцитарных астроцитомах в ряде случаев может быть выявлена альтерация (гомозиготная делеция или метилирование промотора) гена ERCC-1 (24%) и гомозиготная делеция гена R-RAS (17%) (n=42) (Ohta T., 2014). В диффузных астроцитомах делеция в этих генах (n=49), также как в олигодендроглиомах (n=19) и в первичных глиобластомах (n=30), не была выявлена ни в одном случае (Ohta T., 2014). Наличие делеции в гене R-RAS для больных с гемистоцитарными астроцитомами является неблагоприятным

прогностическим фактором (Ohta T., 2014). Ген PTEN, как и ген TP53, является одним из ключевых генов-супрессоров роста опухоли как в общей онкологии, так и в нейроонкологии. В работе K. Watanabe с соавт. (1997) удалось обнаружить, что мутация в гене PTEN отмечалась в некоторых гемистоцитарных астроцитомах GIII (в 2 из 11 случаев) и ни в одной гемистоцитарной астроцитоме GI.

Быстрый рост опухоли связан не только со скоростью клеточной пролиферации, но и с отсутствием спонтанного апоптоза. При исследовании апоптоза по методу TUNEL (терминальное дезоксиуридиновое мечение) не было обнаружено явных различий в TdT LI (терминальная дезоксинуклеотид-трансфераза) в гемистоцитарных астроцитомах в зависимости от GI (Heesters M.A., 1999; Yang H.J., 2003). Важным ингибитором апоптоза является белок bcl-2. В разных работах приводятся противоречивые данные относительно того, является ли для гемистоцитов характерным более высокий уровень экспрессии bcl-2 (Martins D.C., 2006; Yang H.J., 2003).

W. Paulus с соавт. (1990) описали в гемистоцитах увеличение уровня экспрессии фактора роста фибробластов.

В последнее время большое значение уделяется исследованию микроокружения опухоли. Считается, что оно играет значимую роль в процессе жизнедеятельности клеток опухоли. Микроглия – это гистиоциты, макрофаги, клетки крови, которые формируют сеть иммунокомпетентных клеток. В глиомах может отмечаться большое представительство микроглии, до одной трети всех опухолевых клеток. В 2007 году F. Geranmayeh с соавт. обнаружили, что гемистоциты, которые не являются истинными антигенпрезентирующими клетками, экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, что сопровождается уменьшением экспрессии МНС II класса клетками микроглии. Данный механизм пока не ясен, но он может способствовать анергии Т-клеток.

Данные о наличии экспрессии гена EGFR в гемистоцитах противоречивы (Bigner S.H., 1988; Avninder S., 2006).

Клеточный цикл регуляторных белков, как известно, нарушен при многих видах опухолей у человека, в том числе, и при глиомах. В работе F. Sahm с соавт. (2016) было выявлено увеличение копийности в теломерном регионе 12p хромосомы в гемистоцитарных астроцитомах. Частота встречаемости этой aberrации в гемистоцитарных астроцитомах GII и в анапластических астроцитомах GIII со значимым гемистоцитарным компонентом составила 87% и 89% соответственно (в диффузных астроцитомах – 11%, в анапластических астроцитомах – 18%) (Sahm F., 2017). Размер участка хромосомы, вовлеченного в процесс, был различным в разных образцах опухолей, но во всех случаях имел место ген CCND2, который отвечает за синтез циклина D2. Увеличение циклина D2 может препятствовать переходу клетки от S к G2-фазе клеточного цикла, что может приводить к более низкой митотической активности, несмотря на большое количество многоядерных клеток и более высокий плеоморфизм. Более того, недавнее одобрение FDA использования ингибиторов CDK4/6 открывает возможный дополнительный терапевтический подход для гемистоцитарных астроцитом (Walker A.J., 2016).

Циклин D1, индуцированный митогенной стимуляцией, играет одну из ключевых ролей в прогрессии клеточного цикла в фазе G1 (Cavalla P., 1998). ИГХ-экспрессия циклина D1 часто выявляется в ядрах опухолевых астроцитов, в то время как в ядрах гемистоцитов она отсутствует (Avninder S., 2006).

#### 1.4 Лечение гемистоцитарных астроцитом

Максимальная хирургическая резекция опухоли в настоящее время рассматривается как наиболее оптимальный вариант начала лечения астроцитом GII (Pallud J., 2010; Jakola A.S., 2012; Potts M.B., 2012; Weller M., 2017). Раннее выполнение оперативного вмешательства позволяет поставить

гистологический диагноз, провести ИГХ и молекулярно-генетическое исследование, что помогает определить дальнейшую тактику лечения пациента и уточнить прогноз заболевания. Операция может способствовать улучшению качества жизни больных, контролю над судорожными приступами, нивелированию имеющихся у больного неврологических нарушений. Хирургическое удаление образования приводит к уменьшению количества опухолевых клеток, что может способствовать более полному ответу опухоли на ЛТ и ХТ, увеличению длительности БРП и ОВ пациентов (Quinones-Hinojosa A., 2012).

При удалении гемистоцитарных астроцитом следует придерживаться всех тех же положений, которые применяются при удалении любой диффузной астроцитомы. В случае локализации опухоли в функционально значимой зоне обязательно использование различных вариантов нейрофизиологического мониторинга (вызванные потенциалы, операция «с пробуждением» пациента при локализации опухоли вблизи речевых центров, электрокортикография при наличии эпилептических припадков, картирование моторных зон) для минимизации риска появления новой или усугубления уже имеющейся у пациента неврологической симптоматики (De Witt Hamer P.C., 2012). Использование различных вариантов навигационных систем (ультразвуковая навигация, электромагнитная навигация, метаболическая навигация) способствует более высокой радикальности удаления опухоли (Stummer W., 2006). При этом, как и все диффузные астроцитомы, гемистоцитарные астроцитомы тотально удалить невозможно, что обусловлено их диффузным ростом (Osswald M., 2015).

В случае невозможности хирургической резекции опухоли выполняется стереотаксическая биопсия. При отсутствии накопления контраста опухолью «наилучшая» зона опухоли для забора биопсийного материала может быть выбрана при использовании данных МР-спектроскопии (зоны максимального пика холина), МР-перфузии (зона увеличения мозгового кровотока), ПЭТ (Quinones-Hinojosa A., 2012). Тотальное или субтотальное удаление

гемистоцитарных астроцитом увеличивает продолжительность жизни пациентов по сравнению с проведением биопсии опухоли (Kiliç T., 2002; McGirt M.J., 2009; Jung T.Y., 2011; Babu R., 2013).

Единой общепринятой тактики адьювантного лечения гемистоцитарных астроцитом в настоящее время не выработано.

В крупном исследовании европейской организации по изучению и лечению рака было продемонстрировано, что у пациентов с доброкачественными глиомами, которым проводилась ЛТ, отмечалось увеличение продолжительности БРП и лучший контроль за судорожными приступами (van den Bent M.J., 2005). Хотя в этой работе было недостаточно изучено качество жизни пациентов, подвергшихся ЛТ. Чаще ЛТ для пациентов с астроцитомами GII рекомендуется выполнять в случае неполной резекции опухоли или для больных старше 40 лет (Weller M., 2017).

Согласно клиническим рекомендациям ассоциации нейрохирургов России по лечению первичных опухолей головного мозга, ЛТ при лечении астроцитом низкой степени злокачественности применяется при наличии двух и более факторов риска (Абсалямова О.В., 2013). К неблагоприятным прогностическим факторам в разных работах относят: возраст старше 40 лет (по некоторым данным, старше 50 лет), функциональный статус по шкале Карновского (меньше 70 баллов), признаки внутричерепной гипертензии, большой размер опухоли ( $\geq 6$  см в наибольшем измерении), распространение опухоли через среднюю линию, отсутствие возможности для максимально радикального удаления опухоли, очаги накопления контраста по данным МРТ головного мозга, индекс накопления радиофармпрепарата на позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) головного мозга больше 1,6 (Абсалямова О.В., 2013; Krouwer H.G., 1991; Pignatti F., 2002; Chang E.F., 2008). При наличии признаков анаплазии ЛТ должна проводиться всегда (Weller M., 2017).

Следует подчеркнуть, что не все авторы считают необходимым проведение ЛТ при гемистоцитарных астроцитомах GII. Так в работе Babu R. с

соавт. (2013) отмечено, что при проведении ЛТ при диффузных астроцитомах (включая гемистоцитарные астроцитомы) ОВ более чем в 2,5 ниже, чем у пациентов, которым она не проводилась. Однако в этой работе не указано, по каким критериям отбирались пациенты для проведения ЛТ. Возможно, ЛТ проводилась изначально более тяжелым пациентам: значительный размер опухоли, нерадикальное удаление образования, гемистоцитарная морфология. Таким образом, более низкие цифры ОВ в данной группе пациентов могут быть связаны именно с этими факторами, а не с проведением ЛТ.

Если ЛТ все же назначена, ее следует начинать через 2-4 недели после проведения оперативного вмешательства (после заживления операционной раны). Существуют различные варианты ЛТ, применяемой при гемистоцитарных астроцитомах. Чаще всего используется фракционная дистанционная радиотерапия. При этом облучению подвергается ложе удаленной опухоли и 0-2,5 см вокруг него. ЛТ, как правило, выполняется с суммарной очаговой дозой 60 Гр за 25-30 фракций с разовой дозой 1,8-2,0 Гр (Гайдаенко К.П., 2011). Зона патологического сигнала определяется по МРТ в режиме T2 или FLAIR. Для уменьшения объема облучаемого мозгового вещества в высоких суммарных дозах предпочтительно пользоваться ротационными методиками облучения (Абсалямова О.В., 2013). У пожилых пациентов при наличии неблагоприятных прогностических факторов возможно использование ЛТ в режиме гипофракционирования с меньшей суммарной дозой облучения (например, 15 сеансов по 2 Гр). Через 1,5-2 года после проведения ЛТ возможно формирование лучевого некроза головного мозга. При выявлении признаков лучевого некроза по данным МРТ головного мозга для дальнейшего дифференциального диагноза с рецидивом опухоли показано проведение ПЭТ головного мозга с метионином. Пониженное накопление метионина будет свидетельствовать о лучевом некрозе (Гринберг М.С., 2010).

Применение радиохирургических методик при гемистоцитарных астроцитомах, как и при других глиальных опухолях, обладающих диффузным ростом, ограничено (Крымский В.А., 2003).

Так как по классификации ВОЗ (2016) гемистоцитарные астроцитомы относятся к группе GII, ХТ, как правило, не выполняется. Однако, как было отмечено выше, многие гемистоцитарные астроцитомы могут характеризоваться признаками злокачественных астроцитом. В связи с этим различными авторами ставится вопрос о необходимости применения ХТ при гемистоцитарных астроцитомах. Относительно выбора конкретного препарата для ХТ при лечении гемистоцитарных астроцитом общепринятого стандарта не существует.

В исследовании «NOA-04» было показано, что изолированное использование схемы ХТ PCV (прокарбазин, винкристин, ломустин) или темозоломида также эффективно, как и применение ЛТ (Wick W., 2009; Wick W., 2016). Однако в рандомизированном исследовании «EORTC 26053» отмечено, что прием темозоломида совместно с проведением ЛТ улучшает прогноз пациентов по сравнению с применением только ЛТ (van den Bent M.J., 2017). В настоящее время именно прием темозоломида в начале совместно с ЛТ, а затем изолированно после ее окончания является наиболее общепринятой схемой ХТ при астроцитомах GIII.

В выборе схемы ХТ может значительно помочь информация о молекулярно-генетическом профиле опухоли.

MGMT (O<sup>6</sup>-метилгуанин-ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) метилтрансфераза) – ген репарации ДНК, высокая экспрессия которого позволяет опухолевой клетке восстанавливаться после воздействия на нее темозоломида или других алкилирующих цитостатиков, нейтрализуя их терапевтический эффект (Hegi M.E., 2005; Zhao H., 2016; Vinabaj M.M., 2018). Ген MGMT – единственный доказанный предиктивный маркер для нейроонкологических больных. Механизм противоопухолевого воздействия темозоломида заключается в метилировании ДНК и алкилировании гуанина в позициях O<sup>6</sup> и дополнительно N<sup>7</sup>. Это приводит к образованию дополнительных сшивок между нитями ДНК или к их разрыву, что, в свою очередь, приводит впоследствии к гибели клетки, если белок *mgmt* не

активировал процесс переноса метильной группы с фрагмента ДНК на себя. Если ген MGMT блокируется метилированием его промотора, то воздействие цитотоксических факторов усиливается и запускается апоптоз.

Ген  $\beta$ -tubulin III кодирует соответствующий белок, который является составным элементом микротрубочек. Высокий уровень экспрессии гена  $\beta$ -tubulin III практически является признаком того, что к терапии препаратами, воздействующими на микротрубочки, эти опухоли, скорее всего, будут не чувствительны. Например, на микротрубочки воздействует препарат винкристин, который является составной частью распространенной в нейроонкологии схемы ХТ РСV. Эта зависимость выявлена в общей онкологии. В нейроонкологии этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Высокий уровень экспрессии гена C-kit ассоциируют с различными онкологическими (в том числе, нейроонкологическими) заболеваниями, одновременно ген C-kit является таргетным маркером. В настоящее время иматиниб, помимо использования в общей онкологии, начинает использоваться и в лечении рецидива глиальных опухолей. В случае мутации в экзоне 17 гена C-kit опухоль является резистентной к терапии препаратом иматиниб (гливек), а при мутации в экзоне 11 опухоль реагирует на лечение данным препаратом. В случае высокого уровня экспрессии гена C-kit целесообразно определение C-kit-мутации методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ИГХ на CD117 для возможного назначения иматиниба.

Ранее упоминался еще один важный ген для репарации ДНК ERCC-1. Белок *ercc-1* является ключевым ферментом эксцизионной репарации ДНК после воздействия на нее препаратами платины (Du P., 2016). В настоящий момент проведены исследования не только в общей онкологии, но и в лечении глиобластомы, которые доказывают зависимость между низким уровнем экспрессии гена ERCC-1 и положительным ответом на терапию препаратами платины.

## 1.5 Резюме

По сравнению с диффузными астроцитомами гемистоцитарные астроцитомы имеют ряд сходств и различий. С одной стороны, и в диффузных астроцитомах и в гемистоцитарных астроцитомах, отмечается сопоставимая частота встречаемости таких генетических событий, как мутация в генах IDH1/2 и потеря гетерозиготности в длинном плече 10 хромосомы. С другой стороны, с более высокой частотой в гемистоцитарных астроцитомах выявляется мутация в гене TP53. А такие aberrации, как гомозиготная делеция генов ERCC-1, RRAS, увеличение копийности в теломерном регионе короткого плеча 12 хромосомы, мутация в гене TERT, которые характерны для гемистоцитарных астроцитом, диффузной астроцитоме GII не свойственны. Кроме этого, течение заболевания у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами отличается более короткой общей и безрецидивной выживаемостью, чем в случае диффузных астроцитом.

Представленные результаты позволяют предположить существование отдельной нозологической единицы «анапластическая гемистоцитарная астроцитома GIII». Разделение гемистоцитарных астроцитом на подгруппы GII и GIII поддерживается только в атласе AFIP и некоторыми зарубежными и отечественными исследователями (Мацко Д.Е., 1998; Reis R.M., 2001; Yang H.J., 2003; Tihan T., 2006; Martins D.C., 2006; Burger P.C., 2007; Simkin P.M., 2016; Sahm F., 2017). Однако доля таких публикаций недостаточна, и к настоящему времени биологические основы более плохого прогноза пациентов данной группы изучены не в полной мере.

При этом существующая тактика лечения гемистоцитарных астроцитом, вероятно, нуждается в пересмотре, так как по данным большинства исследований ОВ у пациентов с ГА короче, чем у больных с диффузными астроцитомами (38-49 vs 69-89 мес. соответственно (Babu R., 2013; Ohgaki, Kleihues, 2005; Ohta и др., 2014).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования и методология обследования пациентов

Выполнен ретроспективный и проспективный анализ клинических характеристик, инструментального, гистологического, ИГХ и молекулярно-генетического исследований, а также результатов лечения 24 пациентов с гемистоцитарными астроцитомами. В качестве двух групп сравнения в работу были включены пациенты с диффузными и анапластическими астроцитомами (по 15 человек в каждой группе). Больные были оперированы в период с 2000 по 2017 годы. Критериями включения в исследование помимо гистологического диагноза (для основной исследуемой группы – гемистоцитарная астроцитома, для групп сравнения – диффузная астроцитома и анапластическая астроцитома) являлись супратенториальная локализация опухоли, возраст больных 18 лет и старше.

Средний возраст пациентов был максимальным в группе гемистоцитарных астроцитом ( $38,3 \pm 11,8$  лет). В группах анапластических и диффузных астроцитом средний возраст больных был практически равным (таблица 1).

Таблица 1. – Возрастная характеристика групп сравнения (возраст пациентов, годы).

Исследуемая группа	Возраст пациентов				
	средний	станд. отклонен.	минимум	максимум	медиана
ГА (n=24)	38,3	11,8	19	62	37
ДА (n=15)	34,4	9,3	18	53	34
АА (n=15)	35,1	14,0	18	64	32

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

Среди пациентов с гемистоцитарными астроцитомами и диффузными астроцитомами соотношение мужчин и женщин было близкое к равному с незначительным преобладанием мужчин в группе гемистоцитарных астроцитом, а женщин – в диффузных астроцитомах. Неожиданно, но в группе пациентов с анапластическими астроцитомами отмечалось значимое преобладание мужчин – 86,7% ( $p < 0,05$ ) (таблица 2).

Таблица 2. – Соотношение мужчин и женщин в группах сравнения (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Пол	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
Мужчины (n=32)	11	45,83	8	53,3	13	86,7
Женщины (n=22)	13	54,2	7	46,7	2	13,3

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

При физикальном осмотре больных оценивался функциональный статус по шкале Карновского (Karnofsky Performance Scale) (приложение 3), определялся общесоматический статус пациентов. Всем пациентам проводился неврологический осмотр, который выявлял общемозговую и очаговую неврологическую симптоматику. Осмотр нейроофтальмолога, в ходе которого оценивались состояние глазного дна, поле зрения, острота зрения, выполнялся у 21 (87,5%) больных с гемистоцитарными астроцитомами, у 14 (93,3%) пациентов с диффузными астроцитомами, у 13 (86,7%) больных с анапластическими астроцитомами.

Клинический диагноз подтверждался выполнением МРТ головного мозга с контрастным усилением и без него в режимах T1, T2, FLAIR, (MAGNETOM Essenza 1,5T, Siemens, Германия; MAGNETOM Skyra 3,0T, Siemens, Германия; Signa SP 0,5T, General Electric, США). При выполнении МРТ определялась

локализация опухоли в различных отделах головного мозга, ее размер в наибольшем измерении и распространение в глубокие структуры полушарий головного мозга и мозолистое тело, наличие накопления контрастного вещества и кистозного компонента. В случае наличия эпилептического синдрома выполнялась электроэнцефалография (ЭЭГ) (NicoletOne EEG, США), (таблица 3). Части больным выполнялась ПЭТ-КТ с 11С-метионином для дифференциального диагноза (Eclipse Biograph 16, Siemens, Германия) (таблица 3).

Таблица 3. – Инструментальные обследования на дооперационном этапе в группах сравнения (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Тип обследования	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
МРТ	24	100,0	15	100,0	15	100,0
ЭЭГ	13	54,2	10	66,7	11	73,3
ПЭТ-КТ	4	16,7	1	6,7	2	13,3

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

## 2.2 Методология хирургического лечения пациентов

Всем пациентам после проведения всего комплекса диагностических мероприятий выполнялось оперативное вмешательство, объем которого (удаление опухоли или стереотаксическая биопсия) варьировался в зависимости от локализации новообразования, наличия факторов риска получения серьезных неврологических или общесоматических осложнений после операции. В ходе выполнения операций использовался микрохирургический инструментарий, хирургические высокооборотные боры

(Aescular, Германия), бинокулярные нейрохирургические лупы (ЛБВО 2,5х, Россия; Heine HR 2,5х, Германия), операционные микроскопы (OPMI Pentero 700, Carl Zeiss Meditec AG, Германия; Leica M500N OHS-1, Leica M720 OH5 Германия; Möller-Wedel VM900, Германия), ультразвуковые дезинтеграторы (Söring, Германия; CUSA Excel, США). В операционном протоколе отображались следующие параметры: характер границ опухоли (четкие, относительно четкие, нечеткие), консистенция опухоли (мягко-эластическая, плотно-эластическая, неоднородная), степень кровоснабжения опухоли (умеренное, выраженное), наличие кровоизлияний, кист, отложения кальция, цвет опухоли. При выполнении интраоперационного нейрофизиологического мониторинга применялись аппараты NicoletOne (США), Inomed (Германия).

У 7 пациентов в ходе удаления опухоли использовалась фотодиагностика (3 (12,5%) пациента в группе гемистоцитарных астроцитом, по 2 (13,3%) случая – в группах диффузных астроцитом и анапластических астроцитом). В качестве фотосенсибилизаторов применялись препарат группы порфиринов аласенс (5 больных) и отечественный препарат второго поколения группы хлоринов Е6 фотодитазин (2 пациента). Аласенс разводили в 200 мл питьевой воды из расчета 10-50 мг аласенса/кг массы тела больного. Данный раствор пациенты принимали внутрь за 3-6 часов до удаления опухоли. Для определения флуоресценции аласенса использовался микроскоп OPMI Pentero 700, который оснащен специальным диагностическим светофильтром. Фотодитазин, разведенный на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в дозировке 1 мг препарата на 1 кг массы тела больного, вводился внутривенно за 1,5-2 часа до удаления новообразования. Для диагностики в свете флуоресценции фотодитазина применялся операционный микроскоп Leica OHS-1, к которому подсоединяли флуоресцентную приставку (ООО ЛОМО, Санкт-Петербург). В случае использования фотодитазина после операции пациенты находились в темных очках во избежание фотохимического ожога сетчатки.

Для уточнения размеров и локализации опухоли, выбора наиболее оптимального подхода к новообразованию, степени радикальности удаления

опухоли у 14 пациентов в ходе оперативного вмешательства применялась УЗ-навигация на ультразвуковом сканере Sonoline Siemens (Германия) (4 (16,7%) больных из группы гемистоцитарных астроцитом, диффузные астроцитомы – 8 (53,3%) пациентов, анапластические астроцитомы – 2 (13,3 %) больных).

После операции степень радикальности удаления опухоли оценивалась по данным МРТ/КТ головного мозга (которое выполнялось с контрастным усилением через 24-72 часа после операции) в процентах от ее первоначального объема по условным критериям: тотальное удаление – удалено >95% объема опухоли, субтотальное удаление – 75-95%, частичное удаление – 50-75%, биопсия – <50%. В послеоперационный период повторно оценивался неврологический статус пациента в динамике по схеме аналогичной с дооперационным осмотром на 1 и на 10 сутки после операции, выполнялся контрольный осмотр офтальмолога.

### 2.3 Методология патоморфологического исследования

Во всех случаях диагноз устанавливался посредством выполнения гистологического исследования интраоперационного материала исходя из классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласа AFIP (2007) (Burger P.C., 2007; Louis D.N., 2016).

Первоначально осуществлялся макроскопический осмотр биопсийного материала. Образцы опухоли без видимых признаков некроза, которые отбирались для выполнения патоморфологического исследования, в последующем погружались в раствор формалина (10%) и фиксировались в нем на сутки (температура 18-20 °С). Затем опухолевые фрагменты в течение двух часов обрабатывались в дистиллированной воде, после этого в спиртах восходящей крепости и фиксировались в парафиновых блоках. С использованием микротомы были изготовлены парафиновые срезы, чья толщина составляла около 4–6 мкм, которые наносились на предметные стекла с подогретым крепким спиртом. На протяжении 1-2 мин срез обрабатывался в

растворе ксилола для депарафинизации. Для смывания парафина препарат промывался в начале в 96% этиловом спирте, затем дистиллированной водой, после чего на 5-10 мин обрабатывался раствором гемотоксилина и на 1 мин раствором эозина с последующей повторной обработкой 96% этиловым спиртом на 5-10 мин и дистиллированной водой. После удаления остатков спирта препарат высушивался, на него наносился ксилол (просветляющее вещество) и срез фиксировался под покровным стеклом с каплей канадского бальзама.

Из уже существующих парафиновых блоков изготавливались препараты для ИГХ-исследования.

Срезы выполнялись на микротоме Leica SM 2000R (толщина 4 мкм). Затем они расправлялись на водяной бане Гистобат Leica HPI210, помещались на предметное стекло, покрытое L-полилизинном, и в термостате высушивались на протяжении 2 часов (температура 37 °С). Путем обработки в двух растворах ксилола (по 5 минут в каждом) срезы депарафинизировались. После чего они отмывались и обезвоживались в 4 спиртовых растворах (96%) по 5 мин в каждом.

Эндогенная пероксидаза блокировалась при обработке в 3% водном растворе перекиси водорода в течение 5 мин, после чего препарат промывался в дистиллированной воде (3 мин). Демаскировка антигенов проводилась путем кипячения в ЭДТА (рН 9,0) или цитратном буфере (рН 6,0) на водяной бане на 20 мин (температура 95-99 °С). После снижения температуры стекол до комнатной температуры они были перенесены в дистиллированную воду на 1–2 мин и дважды промыты TBS-промывочным буфером (ДАКО, Дания), экспозиция 5 мин.

После этого срезы были обведены парафиновым карандашом (DakoCytomation Pen, код S200230-2) во влажной среде в контейнере с плоским дном. При помощи специального буфера первые антитела разводились (Antibody Diluent with Background Reducing Components фирмы

DakoCytomation, code S3022) с компонентом, который препятствует неспецифическому связыванию антител.

Первые антитела экспонировались 1 час при температуре 20°C, после чего стекла со срезами дважды были промыты в TBS-буфере. Вторые антитела связывались с клетками опухоли при помощи биотин-стрептавидин-пероксидазного метода, в качестве хромогена выступал диаминобензидин. После этого срезы промывались в дистиллированной воде в течение трех минут и дополнительно окрашивались гематоксилином Майера (1–2 мин) и отмывались в дистиллированной воде на 15 мин. Дегидратация осуществлялась в 96% этиловом спирте, изопропиловом спирте, осветление – в ксилоле в течение 5 мин, и затем срезы заключались в канадский бальзам под покровное стекло.

ИГХ-исследование выполнялось с использованием антител Ki-67 и GFAP (DakoCytomation). Ядерное окрашивание (антитело Ki-67) определялось по проценту окрашенных клеток к общему числу клеток. Цитоплазматическое окрашивание (антитело GFAP) оценивалось полуколичественным методом: 0 – отсутствие окрашивания, 1+ – окрашивание слабое, 2+ – окрашивание умеренное, 3+ – окрашивание интенсивное.

#### 2.4 Методология молекулярно-генетического исследования

У всех пациентов, включенных в исследование, производилась оценка экспрессии мРНК генов VEGF, TP,  $\beta$ -tubulin III, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC-1 с использованием ПЦР в режиме реального времени с использованием оборудования CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). Источником мРНК выступали гистологические образцы опухолевой ткани, которые были подвергнуты микродиссекции. Последовательность меток и праймеров продемонстрированы в таблице 4. Обратная транскрипция и выделение мРНК производились по методу, предложенному ранее (Mitiushkina N.V., 2013).

Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени ставилась в объеме 20 мкл, который включал в себя 1 мкл раствора кДНК, 2.0 ед. акт. фермента ДНК-полимеразы ThermoStar, по 0.3 мкМ прямого и обратного праймеров SDHA, по 200 мкМ каждого из нуклеотидтрифосфатов, 2.0 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1-кратный ПЦР-буфер, TaqMan-метки для соответствующего гена-мишени и 0.3 мкМ Taqman пробы SDHA-P. С целью ПЦР-амплификации производилась денатурация в течение 15 сек при 95°C, 45 циклов отжига и синтеза в течение 1 мин при 60°C. Производился расчет отношения относительных количеств копий кДНК гена-рефери и гена-мишени для оценивания уровня экспрессии, эти значения обрабатывались путем построения стандартных кривых. Пороговые уровни для выделения низкого, высокого и среднего уровней экспрессии каждого исследуемого гена определялись как 20 и 80 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов у группы из 50 отобранных случайным образом солидных опухолей ( $\Delta C_t$ ) (таблица 5).

Таблица 4. – Метки и праймеры, которые использовались для определения экспрессии генов VEGF, ERCC-1 MGMT, TP, PDGFRA, C-kit,  $\beta$ -tubulin III.

Ген	5'-3' последовательность
1	2
SDHA-F	CCACTCGCTATTGCACACC
SDHA-R	CACTCCCCGTTCTCCATCA
SDHA-P	HEX-ACGGTCTCTGCGATATGATACCA-BHQ
TP-F	CGGACGGAATCCTATATGC
TP-R	TCCACGAGTTTCTTACTGAGA
TP-P	FAM-CAGAGATGTGACAGCCACCGTG-BHQ
MGMT-F	TGAAATGAAACGCACCACACT

1	2
MGMT-R	TGGGACCTCCACGGCATC
MGMT-P	FAM-CAGACCCTGCTCACAACCAGAC-BHQ
PDGFRA-F	TAGTGCTTGGTCGGGTCTTG
PDGFRA-R	CTGGATCTGGCCGTGGGT
PDGFRA-P	FAM- CGTTTGGGAAGGTGGTTGAAGGA-BHQ
TUBB3-F	CTTTGGACATCTCTTCAGGC
TUBB3-R	ACCACATCCAGGACCGAATC
TUBB3-P	FAM-ACAATTTTCATCTTTGGTCAGAGTGG-BHQ
ERCC1-F	CCTGCTTGTCCAGGTGGAT
ERCC1-R	GCTCCAGGCGAGGATCAAT
ERCC1-P	FAM-CTGGCTAAGATGTGTATCCTGGC-BHQ
Ckit-F	GCAAATACACGTGCACCAAC
Ckit-R	CCATACAAGGAGCGGTCAAC
Ckit-P	FAM-GAAAAGCTTGGCAGGATCTCTAAC-BHQ
VEGF-F	AGGAGAGATGAGCTTCCTAC
VEGF-R	GCTTTCTCCGCTCTGAGCA
VEGF-P	FAM- TGCAGACCAAAGAAAGATAGAGCA-BHQ

Таблица 5. – Пороговые значения для выделения низкого, высокого и среднего уровней экспрессии генов.

ген	уровень экспрессии генов	пороговое значение
1	2	3
VEGF	низкий	>1,8
	средний	<1,8 – >-1,3
	высокий	<-1,3

1	2	3
TP	низкий	>1,1
	средний	<1,1 – >-0,5
	высокий	<-0,5
PDGFRA	низкий	>1,4
	средний	<1,4 – >-1,8
	высокий	<-1,8
MGMT	низкий	>3
	средний	<3 – >0,7
	высокий	<0,7
C-kit	низкий	>3,6
	средний	<3,6 – >-0,5
	высокий	<-0,5
$\beta$ -tubulin III	низкий	>5
	средний	<5 – >2
	высокий	<2
ERCC-1	низкий	>1,5
	средний	<1,5 – >0
	высокий	<0

Используя методику анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA - High Resolution Melting Analysis) с дальнейшим секвенированием ДНК, оценивали мутации в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани. Последовательности 4 экзона генов IDH1 и IDH2 амплифицировали с использованием пар праймеров IDH1ex4R 5'-

CACATACAAGTTGGAAATTTCTAG-3' и IDH1ex4F  
 5'-GTCTTCAGAGAAGCCATTATC-3', IDH2opt1R  
 5'-TCTCCAACCTGGCCTACCT-3' и IDH2opt1F  
 5'-AGTTCAAGCTGAAGAAGATGTG-3' соответственно.

Анализ кривых плавления и ПЦР в режиме реального времени выполнялся на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad). ПЦР-смесь (объем 20 мкл) включала 1 µl ДНК, 1 ед. акт. ДНК-полимеразы, 0.3 µM прямого и обратного праймеров, 1x ПЦР-буфер, (pH 8.3), 2.0 mM MgCl<sub>2</sub>, 1x Eva Green, 200 µM dNTPs. Режим амплификации был следующим: 95°C, 10 мин и 45 циклов (95°C, 15 сек; 60°C, 20 сек, 72°C, 30 сек). Секвенирование ПЦР-продуктов, которые имели отклонения в кривых плавления, проводилось на секвенаторе SEQ8000 (Beckman Coulter).

Ко-делеция 1p19q определялась по методу ПЦР. На зонах хромосом 19q13 и 1p36 выбирались по 6 однонуклеотидных замен, популяционная частота которых составляет 40-50% для европейской популяции по данным dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>). Полная ко-делеция 1p19q определялась, если отмечалась потеря гетерозиготности по всем информативным (гетерозиготным) маркерам в образце ДНК, который был выделен из опухолевой ткани, при наличии не менее 1 информативного маркера на каждой хромосоме. Гетерозиготность маркеров определялась в образце ДНК, который выделялся из лимфоцитов в периферической крови. Генотипирование проводилось по методу дискриминации аллелей при помощи TaqMan-зондов. Условия для ПЦР: (95°C 15" – 60°C 55") 45 циклов. Последовательности зондов и праймеров отражены в таблице 6.

Таблица 6. – Праймеры, которые использовались для определения сочетанной делеции 1p19q.

Расположение в геноме	Номер полиморфизма в базе данных dbSNP	Прямой праймер	Обратный праймер	Проба 1 (FAM - - - - BHQ1)	Проба 1 (R6G - - - - BHQ1)	Длина ПЦР-фрагмента
1	2	3	4	5	6	7
1p36	rs6682378, C/T	CATTCA TGTGTG TATTAT TCTGT	GTCATAAC CTGGCCAG TGAG	TTCCATATT TGCATGTGT TCTCACTG	TTCCATA TTTGTAT GTGTTCT CACTG	75
1p36	rs2274328, A/C	GGTAC AACCC CTCCTT GAAG	TTGTTGAC CATGGGG AACTC	ATAGCCTGT CAGATTGA GCCCCTT	ATAGCCT GTCAATATT GAGCCCC TT	76
1p36	rs4846198, A/G	GGCAG AATGA AATAA ATGGG AA	TTCTGAGT AAAAGGG CATAAC	AGGAATCA GTCGAGTA ATTTTATGG A	AGGAATC AGTCGAA TAATTTA TGGA	88
1p36	rs6666764, C/T	CAAGG CTACTG CTTTGC TCA	CCGTCAGG AGCCCAG ATTT	CCCTGTTGG ACGGCCCA TCAAG	CCCTGTTG GATGGCC CATCAAG	75
1p36	rs560514, C/T	AAACA TGCAA TAAAC CAAGC CA	GCTGCCAG GATCTTAT TAGC	ACATCCCG GCCGTGTA AACAGG	ACATCCC GGCTGTG TAAACAG G	82
1p36	rs2940305, A/C	CTCTGA ACCTGT CCATCC TT	CTCCTCCT GCTGTCTG TGAT	CCGTCTTTC CTATCTGAG TCCAGT	CCGTCTTT CCTATAT GAGTCCA GT	79

1	2	3	4	5	6	7
19q13	rs13344413 , A/G	AGTTG GAACT GGTGC TAAAA G	CCCACAAG GCAGCCCA CTT	CCATTTAAC GGCAGCCG ACTGCT	CCATTTA ACGACAG CCGACTG CT	73
19q13	rs10412931 , C/T	CAGTA TGGCTT CCTCTG ATT	TGGGCAG GCTGACGT CACT	CACACAAC AGGCAATG AGCAAGC	CACACAA CAGGCAA T <del>A</del> AGCAA GC	75
19q13	rs1165858, A/G	CAACC CCTCTC AAGGT ATGT	CAAGTTTG AAATAAAT CCCTGTA	TCCCCTCCA CTTGACATA CCTTGA	TCCCCTCC A <del>T</del> TTGAC ATACCTT GA	61
19q13	rs12459496 , C/T	CTAAA TAAGC CCGGC ATTGG	CACAGGG CACATGCA TTGAT	AGTTCTCAA GAC <del>G</del> TCCC CTTACAT	AGTTCTC AAGAT <del>G</del> T CCCCTTAC AT	70
19q13	rs6509443, C/T	TCTGTC TCGTGT CCCAC AAT	TACCTCGG AAGATGG ACTTG	TAGATCCA ACGTCCC <del>A</del> T CATGCTTT	TAGATCC AACGTCC TATCATG CTTT	74
19q13	rs2544800, C/T	TCTCAG CAGGA TGACTC AC	GATCTCCC TAAGAGGT TATG	ACACTCCTG CCGAGAGA GTATCT	ACACTCC TGCC <del>A</del> AG AGAGTAT CT	85

## 2.5 Методология послеоперационного лечения

В послеоперационном периоде в подавляющем большинстве случаев проводились ЛТ и по показаниям ХТ. ЛТ после первой операции выполнялась по стандартной методике (55-60 Гр за 25-30 фракций) на линейных ускорителях

PRIMUS-85, OncorAvant-Garde. При рецидивах опухоли помимо стандартной ЛТ в единичных случаях проводилось радиохирургическое лечение на аппарате «гамма-нож» или «кибер-нож».

В качестве первой линии ХТ использовались темозоломид, схема PCV, в одном случае применялось совместное использование темозоломида и бевацизумаба, а одному больному назначался препарат нидран. Во второй линии ХТ применяли схему PCV, темозоломид, совместное использование бевацизумаба и иринотекана, схему с препаратами платины. В единичных случаях назначались совместное использование темозоломида и цисплатина, и темозоломида и схемы PCV.

Характер ответа опухоли на послеоперационное лечение оценивался по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением. Полным считался ответ при исчезновении опухоли при проведении МРТ головного мозга в одной из наибольших проекций. Частичным считался ответ при уменьшении опухоли более чем на 50%. При увеличении опухоли более чем на 25% ответ рассматривался как прогрессия заболевания. Все остальные случаи считались стабилизацией заболевания.

## 2.6 Методология статистической обработки данных

Полученные клинические результаты обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10. Лиц. ВХХR310F964808FA – V).

Массив исходных данных нашего исследования состоял из 75 показателей, полученных у 54 пациентов 3-х групп.

Описательные статистики количественных показателей рассчитывались по всему традиционному набору характеристик: среднее значение, разброс данных, минимум, максимум, медиана и квартили. Для качественных параметров определяли абсолютные значения и процентные доли в соответствующих задачах работы группах и подгруппах.

Сопоставление частотных характеристик (пол, особенности клинической картины, морфологии, наличие мутаций в генах IDH1/IDH2) качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера.

Сравнение количественных параметров (возраст, экспрессия генов TP, VEGF, C-kit, PDGFRA, MGMT,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, экспрессия индекса пролиферативной активности Ki-67), в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA (Юнкеров В.И., 2005; Трухачева Н.В., 2012).

Принципиально важные для оценки риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом пороговые значения уровней экспрессии генов получены с помощью метода построения классификационных деревьев. Для оценки отношения шансов (OR) использовались стандартные формулы доказательной медицины.

Анализ выживаемости в соответствии с целями и задачами исследования проводился на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером (1958). Мы имели цензурированные наблюдения, т.е. интересующая зависимая переменная представляла момент наступления анализируемого события (рецидив, летальный исход), а длительность исследования была ограничена по времени. Задачи настоящего исследования соответствовали правому многократному цензурированию I типа, так как было известно, в какой момент слежение за пациентом было начато, и что оно закончится в момент времени, расположенный справа от точки начала эксперимента. При этом про пациентов, прошедших определенный курс лечения в различных объемах (или разной продолжительности), было известно, что они дожили до соответствующего момента цензурирования (рецидив, летальный исход) и у нас не было задачи иметь заранее определенное количество рецидивирующих больных. Для анализа данных, содержащих цензурированные наблюдения, разработаны специальные методы, основной из которых – метод Каплана-Мейера. Его

преимущество (по сравнению, например, с методом таблиц жизни) состоит в том, что оценки не зависят от разбиения времени наблюдения на интервалы, т.е. от группировки. В модуле «Анализ выживаемости» системы Statistica for Windows имеются следующие (в основном непараметрические) критерии для цензурированных данных: обобщенный (Геханом) критерий Вилкоксона, F-критерий Кокса, логарифмический ранговый критерий, а также обобщенный Пето (Peto R. и Peto J.) критерий Вилкоксона. Большинство этих критериев приводят соответствующие z-значения (значения стандартного нормального распределения); эти z-значения могут быть использованы для статистической проверки любых различий между группами. Для сравнения нескольких групп использовался многовыборочный критерий, который представляет собой развитие критерия Вилкоксона, обобщенного Геханом, критерия Вилкоксона, обобщенного Пето, и логарифмически рангового критерия. С начала каждому времени жизни приписывается его вклад в соответствии с процедурой Ментела (1967). Далее на основе этих вкладов (по группам) вычисляется значение статистики хи-квадрат. Если выделены только две группы, то критерий эквивалентен критерию Вилкоксона, обобщенному Геханом.

Визуализацию структуры исходных данных и полученных результатов их анализа проводили с помощью графических возможностей системы Statistica for Windows и модуля построения диаграмм системы Microsoft Office. Для представления частотных характеристик признаков были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания и удобства восприятия и сравнения представлены в форме «Box & Whisker Plot», когда на одном поле при различных группировках на основе качественных критериев отражены среднее значение, ошибка среднего и стандартное отклонение для указанного параметра.

Критерием статистической достоверности получаемых выводов была общепринятая в медицине величина  $p < 0,05$  (Юнкеров В.И., 2005; Боровиков В.П., 2013; Трухачева Н.В., 2012). Устойчивый вывод о наличии или отсутствии

достоверных различий мы формулировали тогда, когда имелись одинаковые, по сути, результаты по всему комплексу применявшихся критериев.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

### 3.1 Особенности клинического течения

В нашем исследовании все пациенты были разделены на 3 группы сравнения в зависимости от морфологической картины опухоли:

- пациенты с гемистоцитарными астроцитомами;
- пациенты с диффузными астроцитомами (GII);
- пациенты с анапластическими астроцитомами (GIII).

Распределение первых клинических проявлений заболевания по группам сравнения представлено в таблице 7.

Таблица 7. – Первое клиническое проявление заболевания в группах сравнения (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Первое клиническое проявление заболевания	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Гипертензионный синдром (n=18)	11	45,8	3	20,0	4	26,7
Эпилептический синдром (n=29)	9	37,5	10	66,7	10	66,7
Двигательные нарушения (n=2)	2	8,3	0	0	0	0
Речевые нарушения (n=1)	1	4,2	0	0	0	0
Чувствительные нарушения (n=1)	1	4,2	0	0	0	0
Астенический синдром (n=3)	0	0	2	13,3	1	6,7

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

Обращает на себя внимание, что в группе гемистоцитарных астроцитом гипертензионный синдром и эписиндром отмечались в сходном числе случаев с незначительным преобладанием первого, а в группах диффузных и анапластических астроцитом значительно превалировал эпилептический синдром.

Если по дебюту заболевания между исследуемыми группами наблюдаются различия, то в клинической картине практически не было выявлено значимых отличительных признаков (таблица 8). Исключение составляет пирамидная симптоматика: у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами значительно чаще отмечались двигательные выпадения, чем в двух других группах ( $p < 0,05$ ), что объясняется более частым распространением опухоли в прецентральной извилину в группе гемистоцитарных астроцитом.

Таблица 8. – Клиническая картина в группах сравнения (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы по данному симптому).

Клинический симптом	Число наблюдений (n=49)					
	ГА (n=21)		ДА (n=15)		АА (n=13)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
1	2	3	4	5	6	7
Головная боль	15	71,4	10	66,7	9	69,2
Тошнота/рвота	5	23,8	1	6,7	3	23,1
Эписиндром	13	62,0	10	66,7	11	84,6
Когнитивные нарушения	3	14,3	1	6,7	1	7,7
Речевые нарушения						
<i>афазия</i>	3	14,3	1	6,7	0	0
<i>дизартрия</i>	3	14,3	0	0	0	0

1	2	3	4	5	6	7
Нарушение чувствительности лица	2	9,5	0	0	0	0
Парезы мимической мускулатуры.	5	23,8	3	20,0	5	38,5
Девияция языка	2	9,5	3	20,0	2	15,4
Парезы, параличи конечностей	9	42,9	1	6,7	2	15,4
Чувствительные нарушения на теле	2	9,5	1	6,7	2	15,4
Статико-локомоторная атаксия	3	14,3	3	20,0	3	20,0
Динамическая атаксия	10	47,6	4	26,7	2	15,4
Менингеальные симптомы	2	9,5	0	0	1	7,7

Примечание АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

Оценка функционального статуса по шкале Карновского позволила разделить всех пациентов на 3 группы в зависимости от уровня их качества жизни:

- 90-100 баллов;
- 60-80 баллов;
- менее 60 баллов.

Таблица 9. – Оценка функционального статуса пациентов исследуемых групп по шкале Карновского (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Количество баллов по шкале Карновского	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
90-100 баллов (n=9)	2	8,3	5	33,3	2	13,3
60-80 баллов (n=43)	21	87,5	10	66,7	12	80,0
менее 60 баллов (2)	1	4,2	0	0	1	6,7

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

Как видно из таблицы 9, статистически значимых различий функционального статуса при его оценке по шкале Карновского у пациентов исследуемых групп не было выявлено. Во всех группах превалировал средний балл по шкале Карновского (60-80 баллов). Хороший функциональный статус (90-100 баллов) несколько чаще встречался у пациентов с диффузными астроцитомами (33,3%). Только у двух пациентов (по одному из групп с гемистоцитарными и анапластическими астроцитомами) функциональный статус по шкале Карновского соответствовал менее 60 баллам. Среднее значение индекса по шкале Карновского было максимальным в группе диффузных астроцитом – 82,0 балла, а в группах гемистоцитарных и анапластических астроцитом он был практически равным (73,5 и 74,7 баллов соответственно).

При оценке нейроофтальмологических симптомов также не было выявлено убедительных различий между сравнимыми группами (таблица 10).

Таблица 10. – Результаты нейроофтальмологического обследования пациентов (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Данные осмотра нейроофтальмолога	Число наблюдений (n=48)					
	ГА (n=21)		ДА (n=14)		АА (n=13)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Диплопия	1	4,8	0	0	1	7,7
Нистагм	8	38,1	4	28,6	2	15,4
Наличие анизокории	0	0	1	7,1	0	0
Сужение поля зрения						
<i>без патологии</i>	17	81,0	13	92,9	10	76,9
<i>гемиянопсия</i>	3	14,3	1	7,1	3	23,1
<i>слепота</i>	1	4,8	0	0	0	0

Примечание: АА – анапластическая астроцитоза; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитоза; ДА – диффузная астроцитоза.

По данным осмотра глазного дна у большинства пациентов во всех группах патологии выявлено не было. Застойные явления дисков зрительных нервов различной степени выраженности незначительно преобладали у пациентов с гемистоцитарными астроцитозами (16,7%). У двух пациентов с гемистоцитарными астроцитозами отмечалась атрофия дисков зрительных нервов (таблица 11).

Таблица 11. – Данные осмотра глазного дна (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Состояние дисков зрительных нервов	Число наблюдений (n=41)					
	ГА (n=18)		ДА (n=11)		АА (n=12)	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
без патологии (n=33)	13	72,2	10	90,9	10	83,3
начальный застой дисков зрительных нервов (n=2)	1	5,6	0	0	1	8,3
выраженный застой дисков зрительных нервов (n=4)	2	11,1	1	9,1	1	8,3
атрофия дисков зрительных нервов (n=2)	2	11,1	0	0	0	0

Примечание: АА – анапластическая астроцитомы; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитомы; ДА – диффузная астроцитомы.

Таким образом, при оценке клинической картины течения заболевания в исследуемых группах значимых отличий не отмечается.

### 3.2 Результаты инструментального дооперационного обследования пациентов

В 100% случаев для уточнения диагноза выполнялась МРТ головного мозга. В первую очередь определялась локализация опухоли. Диффузные астроцитомы в основном располагались в пределах одной доли, и преимущественно это была лобная доля (7 (46,7 %) больных). В группах гемистоцитарных астроцитом и анапластических астроцитом опухоль распространялась большей частью за пределы одной доли (9 (37,5%) и 6 (40,0%) случаев соответственно) (таблица 12).

Таблица 12. – Локализация опухоли в группах сравнения (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Локализация опухоли	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Лобная доля (n=17)	5	20,8	7	46,7	5	33,3
Теменная доля (n=5)	3	12,5	2	13,3	0	0
Височная доля (n=6)	2	8,3	2	13,3	2	13,3
Затылочная доля (n=1)	1	4,2	0	0	0	0
Несколько долей головного мозга (n=17)	9	37,5	2	13,3	6	40
Мозолистое тело (n=3)	1	4,2	0	0	2	13,3
Желудочковая система (n=2)	1	4,2	1	6,7	0	0
Множественные опухоли (n=3)	2	8,3	1	6,7	0	0

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

Отдельно были выделены случаи распространения опухоли в глубокие отделы больших полушарий головного мозга и мозолистое тело, что затрудняло возможность радикального ее удаления без развития грубого неврологического дефицита (таблица 13). Подобная ситуация встречалась у 7 (29,2%) больных с гемистоцитарными астроцитомами, в 3 (20,0%) случаях диффузных астроцитом и у 6 (40,0%) пациентов с анапластическими астроцитомами.

Таблица 13. – Распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга и/или мозолистое тело (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Распространение опухоли в глубокие отделы полушарий	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
не распространяется (n=38)	17	70,8	12	80,0	9	60,0
распространяется (n=16)	7	29,2	3	20,0	6	40,0

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

Важным параметром является размер опухоли, который определялся в наибольшем измерении (таблица 14). Согласно данному параметру опухоли были разделены на 2 подгруппы:  $\leq 6$  см и  $> 6$  см. Большой размер опухоли ( $> 6$  см) часто сопровождается более тяжелой неврологической симптоматикой, может служить препятствием для радикального удаления опухоли и являться плохим прогностическим признаком (Абсалямова О.В., 2013). Гемистоцитарные астроцитомы больших размеров встречались в 9 (27,5%) случаях, диффузные астроцитомы – у 7 (46,7%) пациентов, анапластические астроцитомы – у 6 (40,0%) больных.

Таблица 14. – Размер опухоли в максимальном измерении пациентов исследуемых групп (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Размер опухоли	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
менее 6 см (n=32)	15	62,5	8	53,3	9	60,0
6 см и более (n=22)	9	37,5	7	46,7	6	40,0

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

Отсутствие или наличие накопления контрастного вещества опухолью оценивалось у подавляющего большинства пациентов. Накопление контраста, как правило, заставляет предположить злокачественный процесс, однако в литературе нередко описываются случаи накопления контрастного вещества как диффузными астроцитами, так и гемистоцитарными астроцитами ГП (Kreth F.W., 1997; Ginsberg L.E., 1998; Simkin P.M., 2016; Нео Y.J., 2017). В нашей серии даже в диффузных астроцитах незначительное фокальное накопление контраста опухолью отмечалось более чем в половине случаев (61,5%). В гемистоцитарных астроцитах и анапластических астроцитах накопление контрастного вещества встречалось чаще, чем в диффузных астроцитах (77,8%, 76,9% и 61,5% случаев соответственно) (таблица 15).

Таблица 15. – Накопление контрастного вещества опухолью по данным методов нейровизуализации в группах сравнения (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Накопление контрастного вещества опухолью	Число наблюдений (n=44)					
	ГА (n=18)		ДА (n=13)		АА (n=13)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Не накапливает (n=12)	4	22,2	5	38,5	3	23,1
Накапливает (32)	14	77,8	8	61,5	10	76,9

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

### 3.3 Результаты хирургического лечения пациентов

Первым и обязательным этапом лечения всех пациентов являлось оперативное вмешательство. Степень радикальности удаления опухоли по данным МРТ головного мозга оценена в 51 (94,4%) случае (таблица 16). В подавляющем большинстве случаев (47 (92,2%) пациентов) проводилась костно-пластическая трепанация черепа с последующим выполнением

микрохирургического удаления опухоли. Стереотаксическая биопсия была выполнена у 4 (7,8%) больных.

В гемистоцитарных астроцитомах и диффузных астроцитомах более чем в 50% случаев опухоль была удалена тотально или субтотально, а в анапластических астроцитомах доля таких пациентов была ниже, что было связано с более частым распространением опухоли в функционально значимые зоны головного мозга. Биопсия опухоли в группе гемистоцитарных астроцитом и диффузных астроцитом выполнялась у единичных пациентов, а в группе анапластических астроцитом она проводилась чаще (таблица 16).

Таблица 16. – Степень радикальности удаления опухоли по данным МРТ головного мозга (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Степень радикальности удаления опухоли	Число наблюдений (n=51)					
	ГА (n=21)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Тотальное удаление (n=16)	7	33,3	6	40,0	3	20,0
Субтотальное удаление (n=10)	6	28,6	2	13,3	2	13,3
Частичное удаление (n=15)	5	23,8	5	33,3	5	33,3
Биопсия (открытая) (n=6)	1	4,8	1	6,7	4	26,7
Стереотаксическая биопсия (n=4)	2	9,5	1	6,7	1	6,7

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

В ходе выполнения оперативного вмешательства у 14 (25,9%) пациентов оценка степени радикальности удаления опухоли проводилась при помощи интраоперационного УЗИ (таблица 17) (рисунок 9).

Таблица 17. – Сравнение степени радикальности удаления опухоли в зависимости от использования интраоперационного УЗИ (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов данной гистологической группы).

№	Группа	Степень радикальности удаления опухоли по данным МРТ (24-72 ч после операции)	Степень радикальности удаления опухоли по данным интраоперационного УЗИ
1	ДА	тотальное удаление	тотальное удаление
2	ДА	частичное удаление	частичное удаление
3	ДА	субтотальное удаление	субтотальное удаление
4	ДА	тотальное удаление	тотальное удаление
5	ДА	субтотальное удаление	субтотальное удаление
6	ДА	частичное удаление	частичное удаление
7	ДА	частичное удаление	субтотальное удаление
8	ДА	частичное удаление	субтотальное удаление
9	АА	биопсия (открытая)	частичное удаление
10	АА	частичное удаление	частичное удаление
11	ГА	тотальное удаление	субтотальное удаление
12	ГА	субтотальное удаление	тотальное удаление
13	ГА	частичное удаление	частичное удаление
14	ГА	тотальное удаление	тотальное удаление

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

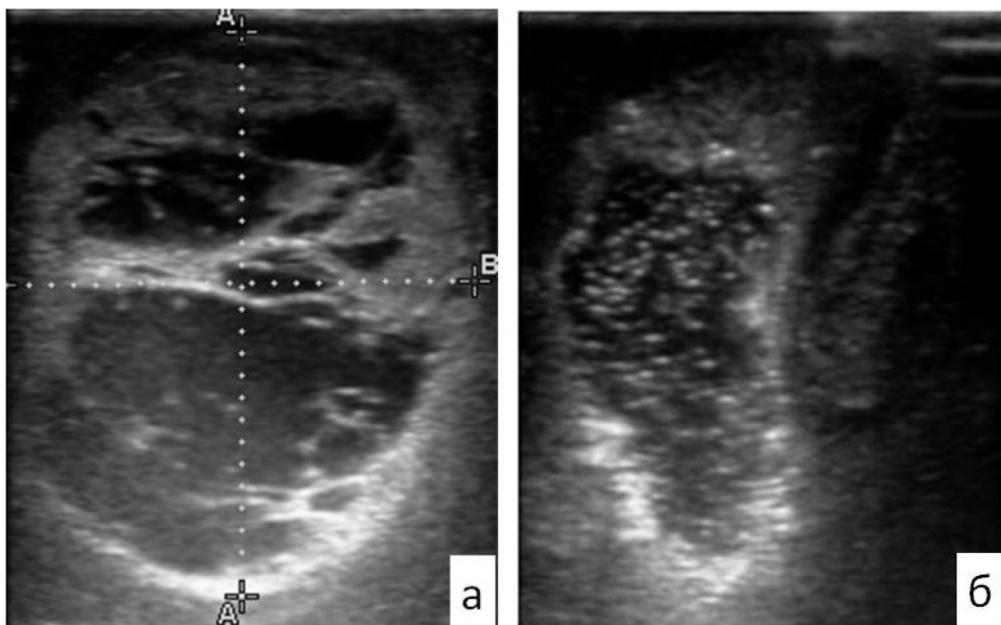


Рисунок 9. – Интраоперационная УЗ-навигация у пациента с гемистоцитарной астроцитомой (и.б. № 2926/2014): а – до начала удаления опухоли; б – после удаления опухоли (опухоль удалена тотально).

При сравнении результатов послеоперационной МРТ головного мозга и интраоперационного УЗИ оценка степени радикальности совпала у 9 (64,3%) пациентов. У 4 (28,6%) больных при выполнении МРТ была выявлена меньшая степень радикальности удаления опухоли, чем по данным УЗИ, а у 1 (7,1%) пациента отмечена противоположная ситуация.

При оценке степени резекции опухоли у пациентов всех групп в зависимости от использования интраоперационного УЗИ зарегистрирована следующая картина (таблица 18). Доля тотального/субтотального удаления опухоли при использовании УЗИ во время оперативного вмешательства была несколько выше, чем при отсутствии УЗ-навигации (9 (64,3%) и 17 (55,5%) случаев соответственно). Частота частичной резекции опухоли была практически равной в обеих группах. Открытая биопсия при отсутствии УЗИ проводилась у 5 (15,2%) больных, при использовании УЗ-диагностики она не выполнялась.

Таблица 18. – Сравнение степени радикальности удаления опухоли в зависимости от использования интраоперационного УЗИ (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Степень радикальности удаления опухоли	Число наблюдений (n=47)			
	Без УЗИ (n=33)		С УЗИ (n=14)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Тотальное/субтотальное удаление (n=26)	17	55,5	9	64,3
Частичное удаление (n=16)	11	33,3	5	35,7
Биопсия (открытая) (n=5)	5	15,2	0	0

Примечание: Абс. ч. – абсолютное число.

Таким образом, использование интраоперационного УЗИ способствует повышению степени резекции опухоли, но дает меньшую точность установления радикальности операции, чем МРТ.

У пациентов всех групп была произведена оценка зависимости степени радикальности удаления опухоли от различных параметров. Наибольшее влияние на характер радикальности выполнения оперативного вмешательства оказал размер опухоли ( $p < 0,01$ ) (рисунок 10). В случае большого размера опухоли ( $>6$  см в максимальном измерении) ее радикальное удаление имело место только в 2 (9,1%) случаях, а у пациентов с меньшим размером опухоли ( $\leq 6$  см) соотношение радикальных и нерадикальных операций было практически равным – 16 (51,6%) vs 15 (48,4%) больных соответственно.

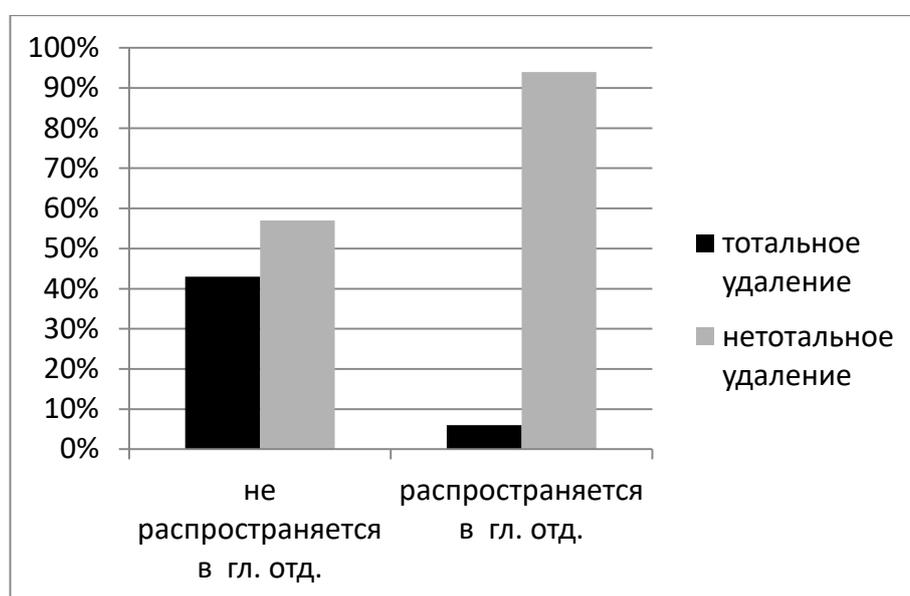


Рисунок 10. – Радикальность удаления опухоли в зависимости от размера опухоли ( $p < 0,01$ ).

Достоверное влияние на степень радикальности удаления оказывает локализация опухоли (рисунок 11). При ее распространении в глубокие отделы полушария головного мозга (таламус, базальные ганглии, внутренняя капсула) и/или мозолистое тело вероятность тотального удаления опухоли значительно снижалась ( $p < 0,05$ ) (1 (6,3%) пациент). В остальных случаях (если опухоль не распространялась в глубокие отделы мозга) радикальное удаление опухоли удавалось выполнить значительно чаще (16 (43,2%) больных).

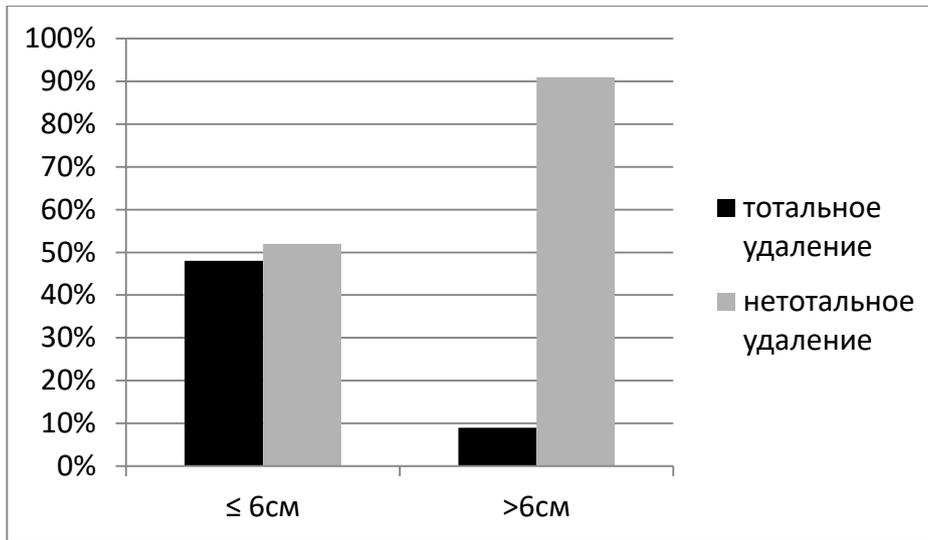


Рисунок 11. – Радикальность удаления опухоли в зависимости от размера опухоли ( $p < 0,01$ ) и распространения ее в глубокие структуры мозга ( $p < 0,05$ ).

В последние годы в ряде случаев мы выполняли флуоресцентно-контролируемую резекцию опухоли с использованием препаратов аласенс и фотодитазин. Данную методику использовали у 7 (13,0%) пациентов (таблица 19).

Таблица 19. – Результаты флуоресцентной диагностики в исследуемых группах (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Флюоресценция	Число наблюдений (n=7)					
	ГА (n=3)		ДА (n=2)		АА (n=2)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Положительная (n=5)	2	66,7	1	50,0	2	100,0
Отрицательная (n=2)	1	33,3	1	50,0	0	0

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

В обоих случаях использования фотодиагностики у больных с анапластическими астроцитомами наблюдалось флуоресцентное окрашивание

опухоли. В группе диффузных астроцитом у одного пациента наблюдалась видимая флюоресценция, а у второго больного она отсутствовала. У больных с гемистоцитарными астроцитомами отмечалась зависимость флуоресцентного свечения в зависимости от экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67. При высоком индексе Ki-67 (один больной – 9%, второй пациент – 12%) обнаружена в ходе операции видимая флуоресценция (рисунок 12). У больного с гемистоцитарной астроцитомой с экспрессией Ki-67 – 3% флуоресцентного окрашивания опухолью не выявлено.



Рисунок 12. – Флуоресценция фотодитазина у пациента с гемистоцитарной астроцитомой с высоким индексом пролиферативной активности Ki-67 (и.б. № 6115/2015).

Таким образом, при удалении гемистоцитарных астроцитом целесообразно использование фотодиагностики, поскольку значительная часть гемистоцитарных астроцитом характеризуется признаками анаплазии и соответственно наблюдается видимая флуоресценция.

## 3.4 Результаты раннего послеоперационного периода

Ранним послеоперационным периодом считались 2 недели от выполнения оперативного вмешательства.

Летальных случаев в исследуемых группах не было. Варианты осложнений представлены в таблице 20.

Таблица 20. – Варианты осложнений в исследуемых группах (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Осложнение	Число наблюдений (n=54)					
	ГА (n=24)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Нарастание очаговой неврологической симптоматики (n=4)	1	4,2	2	13,3	1	6,7
Острый тромбоз вен н/к (n=2)	1	4,2	1	6,7	0	0
ТЭЛА (n=1)	1	4,2	0	0	0	0
Бронхолегочные осложнения (n=2)	0	0	0	0	2	13,3
Менингит (n=2)	1	4,2	0	0	1	6,7
Гнойно-воспалительные изменения п/о раны (n=1)	0	0	0	0	1	6,7
Эпидуральная гематома (n=1)	1	4,2	0	0	0	0

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома; п/о – послеоперационная.

Послеоперационный период протекал гладко у 45 (83,3%) больных. Различные осложнения отмечались в 9 (16,7%) случаях, у двоих из этих пациентов было несколько осложнений (по одному пациенту из группы гемистоцитарных астроцитом и диффузных астроцитом). Наибольшая доля пациентов, у которых развивались осложнения в раннем послеоперационном периоде, была в группе анапластических астроцитом (4 (26,7%) пациента), в группах гемистоцитарных астроцитом и диффузных астроцитом частота пациентов с осложнениями была схожей (12,5% и 13,3% соответственно).

Усугубление неврологической симптоматики после операции отмечалось у 4 больных. У троих из них (по одному пациенту в каждой группе) выявлялось появление пирамидной симптоматики по гемитипу. В одном случае (в группе анапластических астроцитом) явления гемипареза, вероятно, были связаны с развитием послеоперационного отека и регрессировали на фоне проведения противоотечной терапии. У одного больного с диффузной астроцитомой отмечено появление элементов моторной афазии, которые также регрессировали на фоне консервативного лечения.

У двоих больных с анапластическими астроцитомами были выявлены инфекционные осложнения со стороны дыхательной системы (трахеобронхит, двусторонняя пневмония), которые были купированы на фоне антибактериальной терапии.

Послеоперационный менингит развился в двух случаях. У пациента с гемистоцитарной астроцитомой он регрессировал при консервативном лечении, а у больного с анапластической астроцитомой также отмечались гнойно-воспалительные изменения послеоперационной раны, что потребовало проведение повторного оперативного вмешательства.

Острый тромбоз вен нижних конечностей возник у двоих пациентов. У больного с диффузной астроцитомой проводилось успешное лечение антикоагулянтами. У пациента с гемистоцитарной астроцитомой тромбоз вен нижних конечностей осложнился развитием ТЭЛА и потребовал установки кава-фильтра.

Оценка функционального статуса по шкале Карновского после операции проводилась на 1 и 10 сутки послеоперационного периода (таблица 21).

Таблица 21. – Сравнение функционального статуса пациентов исследуемых групп по шкале Карновского до операции, на первые и на десятые сутки после операции (в абсолютных числах).

Средний балл по шкале Карновского	Число наблюдений (n=54)		
	ГА (n=24)	ДА (n=15)	АА (n=15)
до операции	73,5	82,0	74,6
1е сутки после операции	74,6	82,7	74,0
10е сутки после операции	76,7	83,3	74,0

Примечание: АА – анапластическая астроцитомы; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитомы; ДА – диффузная астроцитомы.

Значимых изменений среднего балла по шкале Карновского в послеоперационном периоде ни в одной из исследуемых групп выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Наибольшее улучшение функционального статуса пациентов отмечено у пациентов с гемистоцитарными астроцитомы (+3,2 балла). У больных с диффузными астроцитомы он увеличился на 1,3 балла, а в группе анапластических астроцитом зафиксировано незначительное ухудшение функционального статуса больных по шкале Карновского (на 0,6 балла).

Повторные операции в раннем послеоперационном периоде выполнялись у 2 (3,7%) пациентов (таблица 22).

Таблица 22. – Повторные оперативные вмешательства в раннем послеоперационном периоде.

№	Группа	Осложнение	П/о сутки на которые выполнялась повторная операция	Операция
1	АА	менингит, гнойно-воспалительные изменения в послеоперационной ране	14	санация послеоперационной раны, удаление костного лоскута
2	ГА	острая эпидуральная гематома	1	удаление эпидуральной гематомы

Примечание: АА – анапластическая астроцитомы; ГА – гемистоцитарная астроцитомы; н/к – нижняя конечность; п/о сутки – послеоперационные сутки.

По одному пациенту было из группы анапластических астроцитом и гемистоцитарных астроцитом. Среди пациентов с диффузной астроцитомой повторных оперативных вмешательств в раннем послеоперационном периоде не было.

У пациента с анапластической астроцитомой правых лобной и теменной долей с распространением в мозолистое тело на 10 сутки после операции был выявлен менингит, проводилась антибактериальная терапия без значимого положительного эффекта. Затем присоединились гнойно-воспалительные изменения в послеоперационной ране. На 14 сутки послеоперационного периода была выполнена повторная операция – санация послеоперационной раны, удаление костного лоскута. После повторной операции схема антибактериальной терапии была изменена, менингит регрессировал.

У больной с гемистоцитарной астроцитомой медиобазальных отделов правой лобной доли больших размеров (> 6 см в максимальном измерении) на первые сутки после частичного удаления опухоли при выполнении контрольной МРТ головного мозга выявлена острая эпидуральная гематома объемом около 30 см<sup>3</sup>, смещение срединных структур на 12 мм. В тот же день

выполнена операция в экстренном порядке – удаление острой эпидуральной гематомы. В послеоперационном периоде состояние пациентки стабильное, неврологически на уровне до выполнения первой операции.

### 3.5 Результаты морфологического и иммуногистохимического обследования пациентов

При выполнении гистологического обследования образцов опухолевой ткани оценивался тип клеток, составляющих опухоль (опухолевые астроциты, гемистоциты), наличие пролиферации сосудов и эндотелия сосудов, клеточного и ядерного полиморфизма. Также у всех пациентов проводилась оценка уровня ИГХ-экспрессии Ki-67 (индекс пролиферативной активности) (таблицы 23, 24, 25).

Таблица 23. – Гистологические и ИГХ характеристики гемистоцитарных астроцитом

№	Ki-67 меньше/ больше 5%	Пролиферация сосудов	Пролиферация эндотелия сосудов	Микронекроз	Полиморфизм (клеточный, ядерный)
1	2	3	4	5	6
1	≤5	нет	нет	нет	умеренный
2	≤5	н/д	н/д	н/д	н/д
3	≤5	нет	нет	нет	нет
4	≤5	умеренная	нет	нет	умеренный
5	≤5	выраженная	нет	нет	умеренный
6	≤5	умеренная	нет	нет	умеренный
7	≤5	умеренная	нет	нет	умеренный
8	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
9	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
10	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
11	>5	умеренная	умеренная	да	умеренный
12	>5	умеренная	умеренная	да	нет
13	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
14	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
15	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный

1	2	3	4	5	6
16	>5	умеренная	умеренная	да	умеренный
17	>5	умеренная	нет	нет	нет
18	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
19	>5	нет	нет	нет	нет
20	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
21	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
22	>5	умеренная	нет	нет	умеренный
23	>5	умеренная	нет	нет	умеренный
24	>5	выраженная	умеренная	нет	умеренная

Примечание: н/д – нет данных.

Таблица 24. – Гистологические и ИГХ характеристики диффузных астроцитов.

№	Ki-67 меньше/ больше 5%	Пролиферация сосудов	Пролиферация эндотелия сосудов	Микронекроз	Полиморфизм (клеточный, ядерный)
1	≤5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
2	≤5	нет	нет	нет	умеренный
3	≤5	нет	нет	нет	нет
4	≤5	нет	нет	нет	умеренный
5	≤5	нет	нет	нет	умеренный
6	≤5	нет	нет	нет	нет
7	≤5	нет	нет	нет	нет
8	≤5	нет	нет	нет	нет
9	≤5	нет	нет	нет	нет
10	≤5	нет	нет	нет	умеренный
11	≤5	нет	нет	нет	нет
12	≤5	нет	нет	нет	нет
13	≤5	нет	нет	нет	нет
14	≤5	нет	нет	нет	нет
15	≤5	нет	нет	нет	умеренный

Примечание: н/д – нет данных.

Таблица 25. – Гистологические и ИГХ характеристики анапластических астроцитов.

№	Ki-67 меньше/ больше 5%	Пролиферация сосудов	Пролиферация эндотелия сосудов	Микронекроз	Полиморфизм (клеточный, ядерный)
1	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
2	>5	н/д	н/д	н/д	н/д
3	>5	нет	нет	нет	умеренный
4	>5	выраженная	выраженная	нет	умеренный
5	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
6	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
7	>5	нет	нет	нет	нет
8	>5	умеренная	умеренная	нет	умеренный
9	>5	н/д	н/д	н/д	н/д
10	>5	нет	нет	нет	нет
11	>5	нет	нет	нет	умеренный
12	>5	нет	нет	нет	умеренный
13	>5	умеренная	умеренная	нет	выраженный
14	>5	умеренная	умеренная	нет	нет
15	>5	умеренная	нет	нет	нет

Примечание: н/д – нет данных.

По данным ВОЗ (2016) граница между доброкачественными и анапластическими астроцитами по индексу пролиферативной активности Ki-67 составляет 5% (Louis D.N., 2016). Во всех диффузных астроцитах Ki-67 составлял  $\leq 5\%$ , в анапластических астроцитах –  $>5\%$ . В группе гемистоцитарных астроцитов у 17 пациентов из 24 (70,83%) Ki-67 был более 5%, что, как правило, соответствует злокачественным астроцитом (p < 0,001). При этом медиана Ki-67 в гемистоцитарных астроцитах составила 9% (рисунок 13).

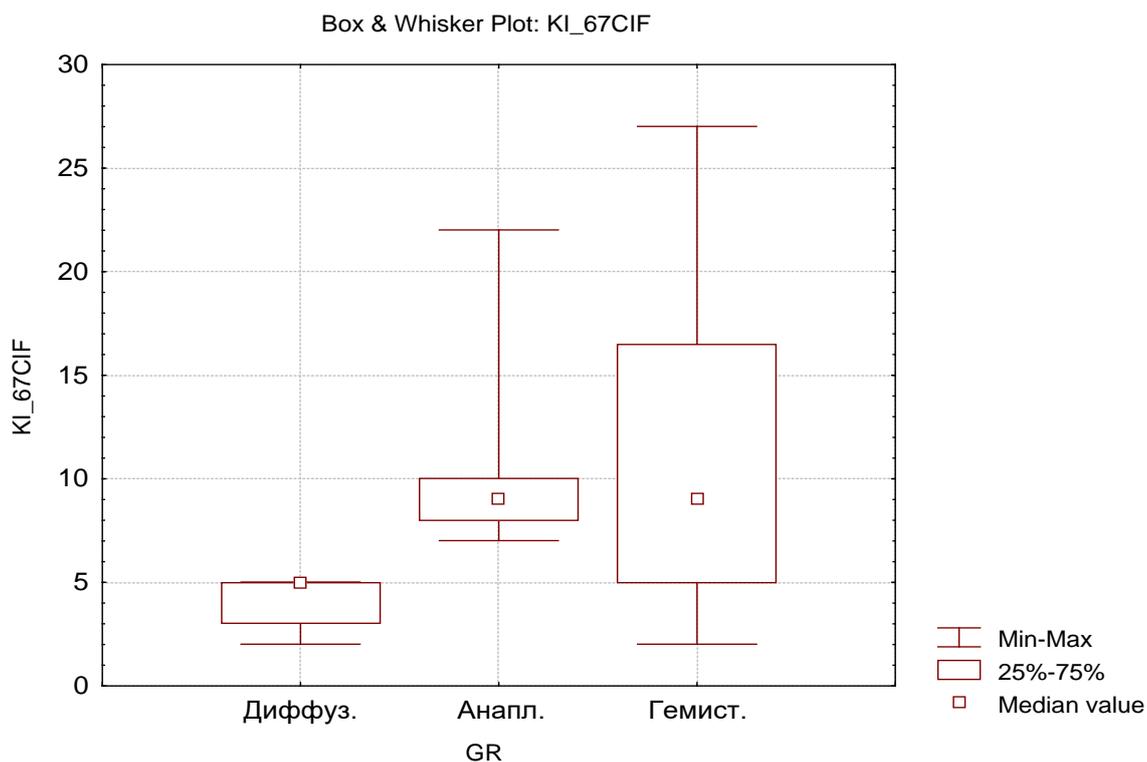


Рисунок 13. – Распределение Ki-67 по группам сравнения.

Пролиферация сосудов в диффузных астроцитах встретилась только в одном случае из 15 (6,7%). В анапластических астроцитах сосудистая пролиферация выявлена в 8 случаях из 13 (61,5%), при этом в одном случае пролиферация была выраженной. Наибольшая частота пролиферации сосудов отмечалась в группе гемистоцитарных астроцитом (20 (87,0%) пациентов) ( $p < 0,001$ ), из них дважды наблюдалась выраженная пролиферация.

Частота встречаемости пролиферации эндотелия сосудов также преобладала в гемистоцитарных астроцитах (13 (56,5%) больных). В анапластических астроцитах пролиферация эндотелия отмечалась несколько реже (53,8%), в одном случае пролиферация эндотелия была выраженной. Для диффузных астроцитом пролиферация эндотелия была нехарактерна (отмечалась только в одном случае – 6,7%). Пролиферация сосудов и эндотелия являются признаком хорошо развитой сосудистой сети опухоли, как правило, характерной для злокачественных опухолей.

Распространенные некрозы для исследуемых групп нехарактерны. Но в гемистоцитарных астроцитомах в трех случаях отмечались слабо выраженные микронекрозы (13,0%).

В гемистоцитарных астроцитомах превалировал клеточный и/или ядерный полиморфизм (82,6%). В анапластических астроцитомах полиморфизм встречался реже (69,2%). В диффузных астроцитомах частота встречаемости клеточного и/или ядерного полиморфизма была наименьшей (40,0%).

Пролиферация сосудов и эндотелия являются признаком хорошо развитой сосудистой сети опухоли, как правило, характерной для злокачественных астроцитом. В нашей серии наблюдений подобная ситуация в гемистоцитарных астроцитомах, которая формально считается доброкачественной глиомой, встречалась еще чаще, чем в анапластических астроцитомах, и значительно чаще, чем в диффузных астроцитомах ( $p < 0,001$  для пролиферации сосудов и  $p < 0,01$  для пролиферации эндотелия), что косвенно свидетельствует о злокачественном характере значительной части гемистоцитарных астроцитом (рисунок 14). Схожая картина наблюдалась и при сопоставлении частоты встречаемости умеренного клеточного и/или ядерного полиморфизма ( $p < 0,05$ ) (рисунок 14).

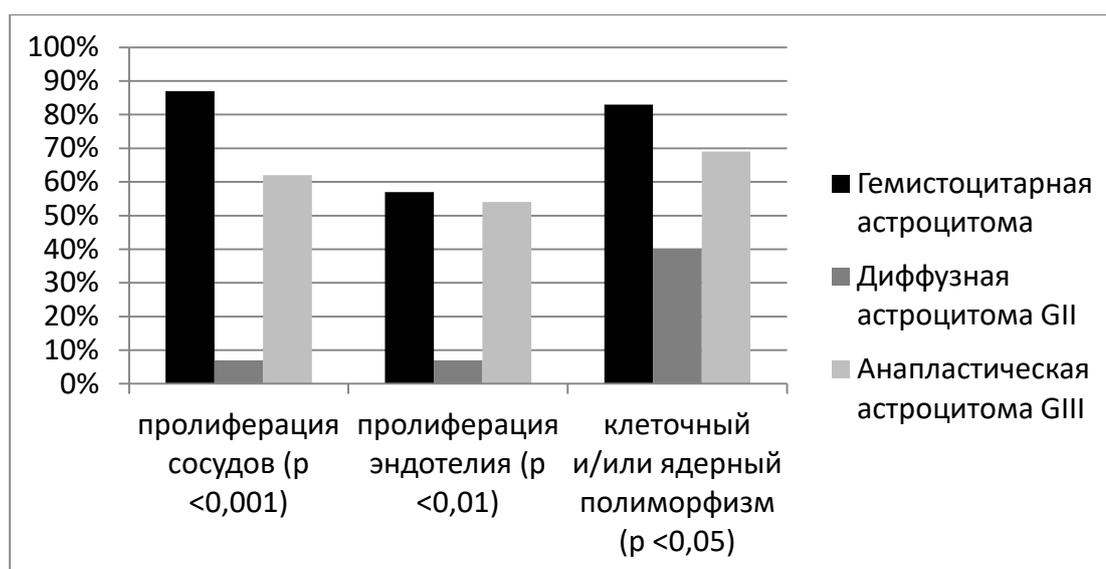


Рисунок 14. – Морфологические признаки опухолей исследуемых групп.

В ряде случаев диффузные астроцитомы могут трансформироваться в гемистоцитарные астроцитомы. Причина подобной трансформации до конца не ясна.

#### Клинический случай №1.

Для демонстрации примера последовательной трансформации диффузной астроцитомы GII в анапластическую гемистоцитарную астроцитому GIII и вторичную глиобластому GIV приводим следующий клинический случай.

Пациент С-ко. (и.б. 14521/2017), у которого в анамнезе имеется синдром Жильбера (повышение уровня билирубина в крови до 64 ммоль/л) заболел остро в 23 года, когда внезапно развился генерализованный судорожный (тонико-клонический) приступ длительностью порядка 3 минут. Была выполнена МРТ головного мозга (25.09.2008г.), обнаружена опухоль левой лобной доли размерами 5x4 см округлой формы с незначительным накоплением контраста (фокально) (рисунок 15). 02.10.2008г. произведена операция – костно-пластическая трепанация черепа в левой лобно-височной области, микрохирургическое удаление опухоли (близкое к тотальному). При гистологическом исследовании выявлена типичная диффузная астроцитома с наличием микрокистога (GII) (рисунок 16). Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводился курс ЛТ (декабрь 2008г. – январь 2009г.), суммарная очаговая доза составила 54 Гр. По данным МРТ головного мозга (21.04.2013г.) отмечались признаки продолженного роста опухоли. БРП составил 54 мес и 3 нед. При выполнении ПЭТ с метионином (23.05.2013г.) индекс накопления РФП составлял 1,74, а при повторном выполнении ПЭТ (15.01.2014г.) он увеличился до 2,48. После этого проводился курс радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож» 4С (17.01.2014г.). В июне и июле 2014г. пациенту было проведено 2 цикла химиотерапевтического лечения препаратом темозоломид, но с июля стали беспокоить утомляемость, общая слабость, эпизодическая головная боль в зоне операции, которая возникала после физической нагрузки. В то же время

отмечалось несколько генерализованных эпилептических приступов. По данным МРТ головного мозга от 18.07.2014г. обнаружен рецидив опухолевого процесса, при этом отмечалось более интенсивное накопление контраста в ткани опухоли (рисунок 17). БРП на фоне второй линии терапии составил 31 мес 3 нед. В августе 2014г. было выполнено повторное оперативное вмешательство – субтотальное удаление рецидива опухоли левой лобной доли. Гистологическая картина опухолевого материала, полученного при проведении второй операции, значительно поменялась, что проявлялось минимизацией микрокистоза, появлением обширных полей гемистоцитов (местами до 60-80%), сосудов с картиной «набухшего» эндотелия, но без значимой его пролиферации, распространенных нетипичных некрозов (рисунок 18, а). Клеточный и ядерный полиморфизм вырос несущественно, Ki-67 составлял около 7-8% (рисунок 18, б). Гистологическая картина наиболее соответствовала «анапластической гемистоцитарной астроцитоме GIII» (согласно атласу AFIP, 2007). В послеоперационном периоде проводилась ХТ темозоломидом (10 курсов) с полным метаболическим ответом, исходя из данных ПЭТ с метионином (21.09.2015г.). Весной 2017г. отмечалось несколько эпилептических приступов с генерализацией. Согласно данным МРТ головного мозга (04.04.2017г.) выявлены признаки продолженного роста опухоли с выраженным накоплением контраста (рисунок 19). Третья операция выполнена 21.06.2017г. – повторное субтотальное удаление опухоли. По сравнению с материалом от первых двух операций в 2008г. и 2014г. при гистологическом исследовании опухоль изменилась еще больше: гемистоциты практически полностью исчезли, клеточность увеличилась, выявлено большое количество сосудов с выраженной пролиферацией эндотелия (рисунок. 20, а). По данным ИГХ-исследования Ki-67 значительно увеличился (до 45-50%) (рисунок 20, б). Данная морфологическая картина соответствовала вторичной глиобластоме. В июле-августе 2017г. пациенту проводилась повторная ЛТ с суммарной очаговой дозой 36 Гр., а с сентября

2017г. была начата третья линия ХТ по схеме иринотекан + авастин. При контрольной МРТ головного мозга (27.11.2017г.) признаков продолженного роста опухоли не выявлено. В настоящий момент пациент находится в компенсированном удовлетворительном состоянии. Случай не закончен, лечение продолжается.

После каждой операции помимо морфологического исследования проводилось молекулярно-генетическое исследование с определением уровня обнаружением ко-делеции 1p19q и мутаций в генах IDH1/2 (таблицы 26, 27). В качестве материала для выполнения ПЦР в режиме реального времени выступали парафиновые блоки и кровь больного. В материале, полученном во время второй операции, отмечалось нарастание уровня экспрессии генов TP и VEGF, что соответствовало изменению степени злокачественности опухоли и ее гистологической картины. Любопытно, что ко-делеция 1p19q, которая отсутствовала в материале от первых двух операций, была обнаружена после третьего оперативного вмешательства. Во всех материалах отмечалось наличие мутации в гене IDH1 (R132H). Рост  $\Delta$ Ct гена MGMT свидетельствует о чувствительности опухоли к ХТ темозоломидом, которая появилась после первого рецидива опухоли с достижением полного метаболического ответа опухоли на терапию по данным ПЭТ головного мозга с метионином и МРТ с контрастным усилением. Увеличение  $\Delta$ Ct гена ERCC-1 объясняет целесообразность назначения препаратов платины в случае возникновения подобной необходимости. Гены  $\beta$ -tubulin III, PDGFRA и c-kit не оказали существенной пользы в понимании процесса озлокачествления опухоли.

Синдром Жильбера мог играть определенную роль в формировании гемистоцитов (из-за увеличения несвязанного билирубина, способного взаимодействовать с фосфолипидами клеточных мембран, особенно в головном мозге), а мог быть сопутствующей патологией.

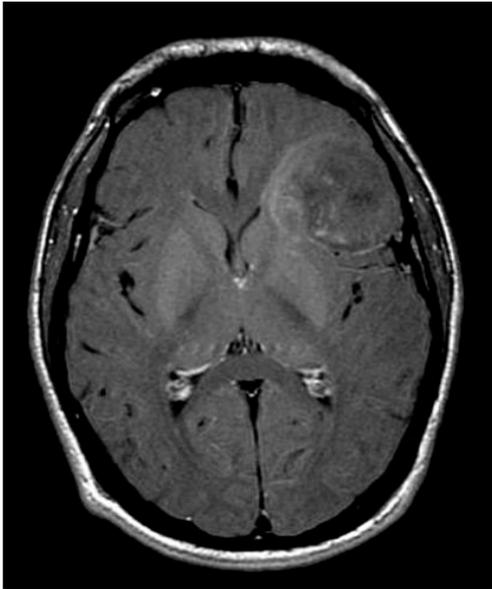


Рисунок 15. – Диффузная астроцитома. МРТ в режиме T1 с контрастным усилением (слабое фокальное накопление контрастного вещества).

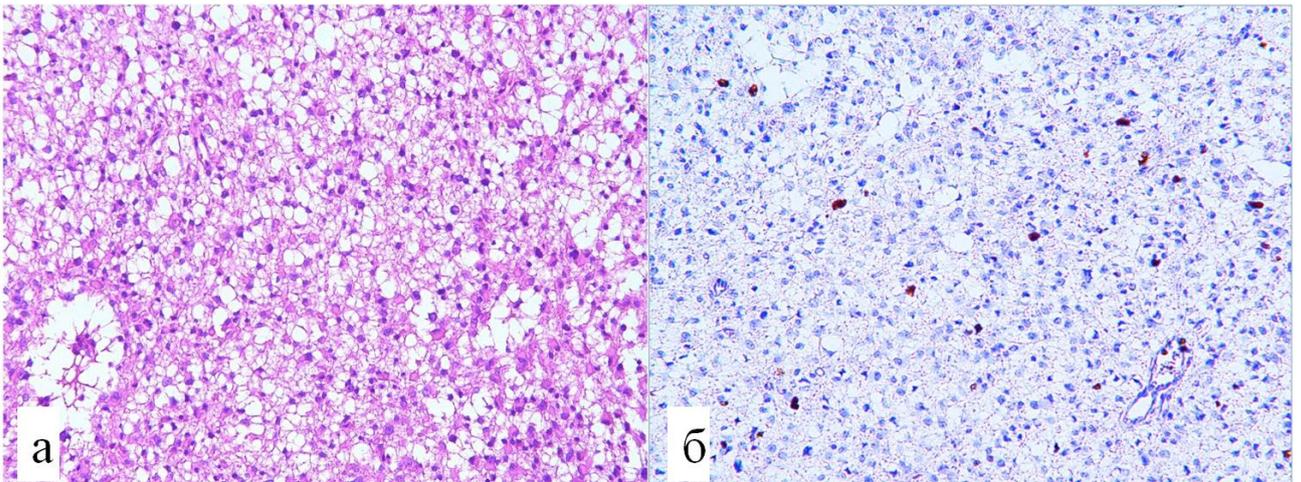


Рисунок 16. – Диффузная астроцитома (материал первой операции):  
а – окраска гематоксилином и эозином. x200, б – ИГХ, Ki-67. x100.

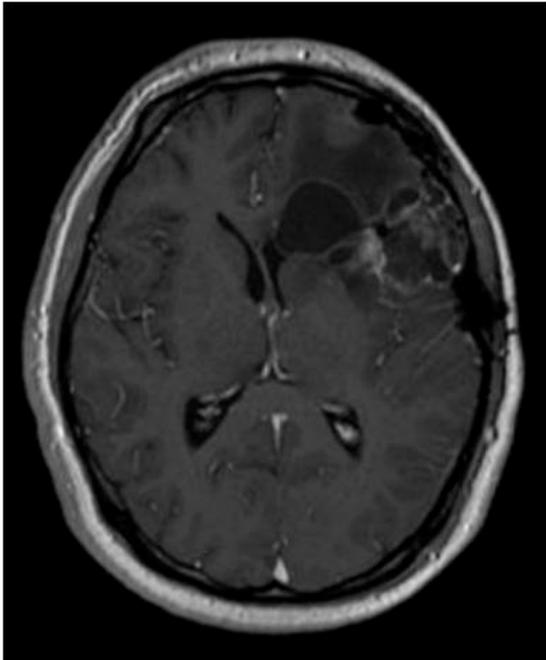


Рисунок 17. – Гемистоцитарная астроцитома. МРТ в режиме T1 с контрастным усилением (накопление контрастного вещества в ткани опухоли, свидетельствующее о рецидиве).

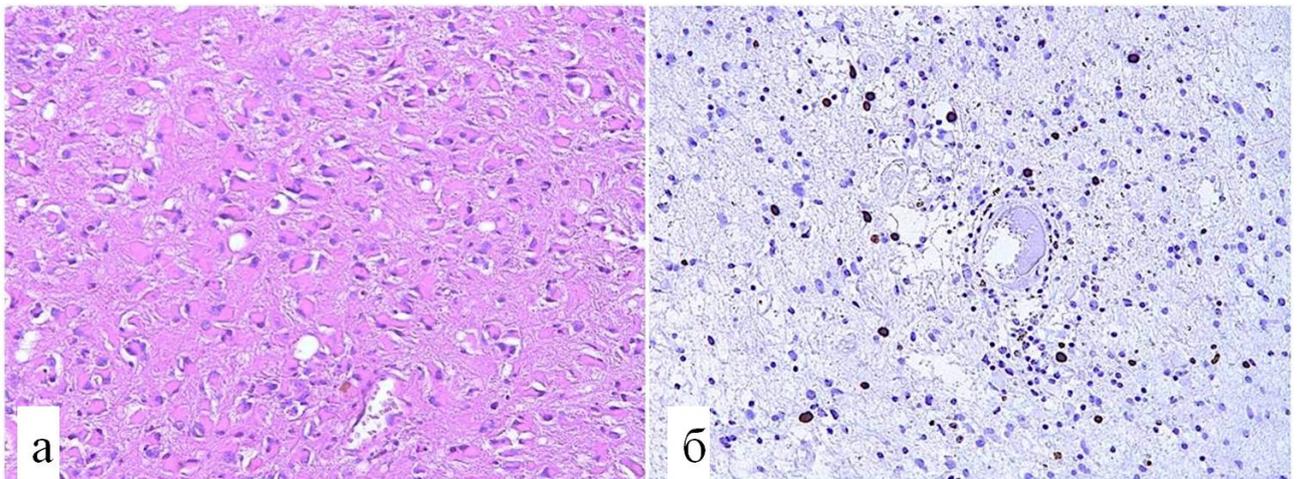


Рисунок 18. – Гемистоцитарная астроцитома (материал второй операции):  
а – окраска гематоксилином и эозином. x200, б – ИГХ, Ki-67. x100.

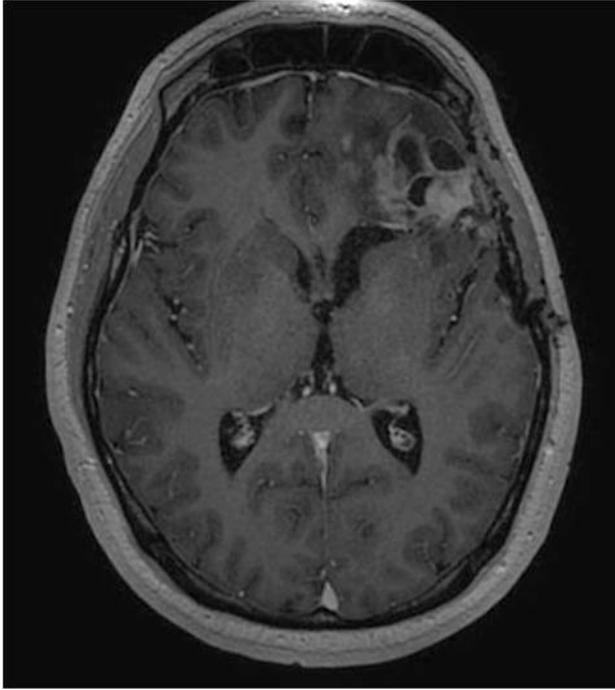


Рисунок 19. – Вторичная глиобластома. МРТ в режиме T1 с контрастным усилением (накопление контрастного вещества в ткани опухоли, свидетельствующее о рецидиве).

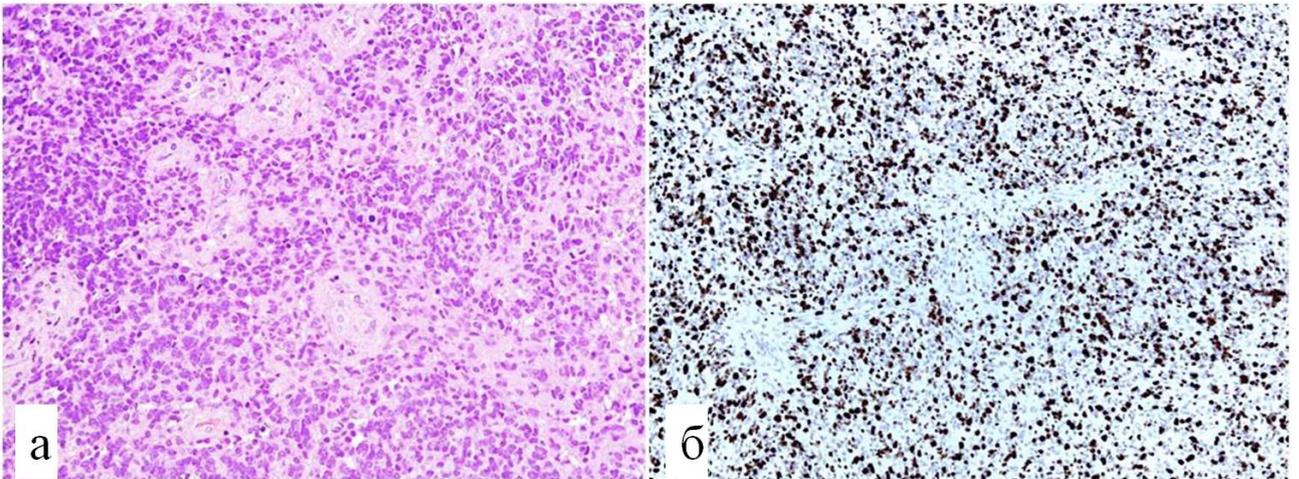


Рисунок 20. – Вторичная глиобластома (материал от третьей операции): а – окраска гематоксилином и эозином. x100, б – ИГХ, Ki-67. x100.

Таблица 26. – Уровни экспрессии генов в опухолевой ткани (результаты трех операций).

	MGMT	c-kit	PDGFRA	VEGF	ERCC-1	$\beta$ -tubulin III	TP
1 операция	0.3 (средний)	3.9 (низкий)	-3.0 (высокий)	-0.2 (средний)	-2.3 (высокий)	0.5 (высокий)	0 (средний)
2 операция	1.1 (средний)	2.1 (средний)	-3.7 (высокий)	-2.6 (высокий)	0.1 (средний)	0 (высокий)	-1.0 (высокий)
3 операция	2,2 (средний)	4,2 (низкий)	-1,1 (средний)	-1,3 (высокий/ средний)	0,8 (средний)	-0,8 (высокий)	1,0 (средний)

Таблица 27. – Мутация в генах IDH1/IDH2 и ко-делеция 1p19q в опухолевой ткани (результаты трех операций).

	мутация в генах IDH1/2	ко-делеция 1p19q
1 операция	обнаружена (R132H)	не обнаружена
2 операция	обнаружена (R132H)	не обнаружена
3 операция	обнаружена (R132H)	обнаружена

### 3.6 Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов

Наличие мутаций в генах IDH1/IDH2 было изучено у всех пациентов с гемистоцитарными астроцитомами (n=24), а в группах с диффузными и анапластическими астроцитомами в 14 случаях из 15 в каждой, что составило 93,3%. Частота встречаемости мутации в гене IDH1 (R132H) была наибольшей в диффузных астроцитомах (78,6%), в гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах она была схожей и ниже, чем в диффузных астроцитомах (62,5% и 64,3% соответственно). Гемистоцитарные астроцитомы, если строго следовать классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016), являются вариантом диффузных астроцитом с IDH-мутацией. Однако в нашей серии

наблюдались гемистоцитарные астроцитомы с отсутствием мутации в генах IDH1/IDH2, в которых в гистологическом препарате гемистоциты сплошь покрывали поле зрения (гемистоцитарный индекс приближался к 100%), и в этом случае диагноз гемистоцитарная астроцитома не вызывает сомнения, несмотря на молекулярно-генетические особенности. Поэтому данные пациенты были включены в исследование, тем более, что, согласно литературным данным, в гемистоцитарных астроцитомах, в противоположность диффузным и анапластическим астроцитомам, роль мутаций в генах IDH1/IDH2 однозначно пока еще не определена (Мацко Д.Е., 2016; Dubbink H.J., 2009; Ahmadi R., 2012; Ohta T., 2014).

Проводилась оценка экспрессии генов TP, MGMT,  $\beta$ -tubulin III, ERCC-1, C-kit, VEGF, PDGFRA во всех группах сравнения (таблицы 28, 29, 30, 31).

Таблица 28. – Показатели экспрессии генов VEGF, ERCC-1 MGMT, TP, PDGFRA, C-kit,  $\beta$ -tubulin III и наличие мутации в гене IDH1 (R132H) в гемистоцитарных астроцитомах.

№	TP	MGMT	$\beta$ -tubulin III	ERCC-1	C-kit	VEGF	PDGFRA	Мутация в гене IDH1 (R132H)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1,6	2,5	0	0,4	4,8	3	-1,9	да
2	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да
3	-0,2	3,2	0,8	0,4	6,3	3	0,2	да
4	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	нет
5	0,5	4	3,2	0,9	6,4	1	1,4	нет
6	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	нет
7	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	нет
8	4	4,2	1,3	1,2	3,2	4,9	-1,8	да
9	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да
10	н/д	2,4	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да

1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	1,7	3	-0,3	0,8	-1,7	0,2	-4,2	да
12	0,1	2,5	-0,2	-1,4	5,9	1,1	0,4	да
13	0,7	2,2	0,9	1,1	4,7	1,2	0,8	да
14	1,2	0,7	0,9	-1	4,1	2,9	-0,8	да
15	-0,3	2	0,7	-1,2	4,2	1,4	1,5	нет
16	-1	1,6	0,5	1,1	3,2	-0,6	-2,6	нет
17	-2	2	0	-1,2	6,8	-3,5	2,2	нет
18	2,1	5,4	-0,3	-0,4	1,5	0,3	-0,8	да
19	-2,6	2,8	1,4	4,2	2,1	0,8	-2,9	да
20	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	нет
21	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да
22	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да
23	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	нет
24	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да

Примечание: н/д – нет данных.

Таблица 29. – Показатели экспрессии генов VEGF, ERCC-1 MGMT, TP, PDGFRA, C-kit,  $\beta$ -tubulin III и наличие мутации в гене IDH1 (R132H) в диффузных астроцитомах.

№	TP	MGMT	$\beta$ -tubulin III	ERCC-1	C-kit	VEGF	PDGFRA	Мутация в гене IDH1 (R132H)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	-2,8	2,4	1,2	0,6	5,3	2,2	-3,2	да
2	0	3	1,2	-0,9	3,7	1	-0,3	нет
3	6,2	1,3	6,2	н/д	9,3	н/д	2,5	нет
4	2,2	4,7	4,2	1,6	3,7	1	-0,3	да
5	-0,5	1,7	0,2	0,3	3,7	0,2	-1,8	да

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	2	3,7	1,4	2,1	1,8	0,2	-1,8	да
7	0	0,3	0,5	-2,3	3,9	-0,2	-3	да
8	2,4	н/д	1,9	0,6	н/д	0,9	1,3	нет
9	0,5	4,2	0,6	-0,6	5,8	1,8	-1,2	да
10	1,8	1,8	0,2	-0,7	6,3	0,3	1,5	нет
11	1,7	3,2	1,7	0	5,5	2,6	0	да
12	1	5	1,7	0,4	4,2	1,6	0,5	да
13	4,3	2,3	2,8	0,9	2,6	1,5	-1,4	да
14	4,3	3,8	0,1	0,8	3,3	3,1	-1,4	да
15	1,3	2,7	0,7	0,3	3,8	2,4	0,3	да

Примечание: н/д – нет данных.

Таблица 30. – Показатели экспрессии генов VEGF, ERCC-1 MGMT, TP, PDGFRA, C-kit,  $\beta$ -tubulin III и наличие мутации в гене IDH1 (R132H) в анапластических астроцитомах.

№	TP	MGMT	$\beta$ -tubulin III	ERCC-1	C-kit	VEGF	PDGFRA	Мутация в гене IDH1 (R132H)
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0,2	2,1	0,5	0,3	3,6	0,3	-1,4	да
2	-1,3	2,9	1,7	0	3,5	0,7	-2,6	да
3	-1,2	2,6	1,9	0,5	3,1	-0,5	-1,9	нет
4	0	0,7	-0,6	-0,9	н/д	-2,5	-2,1	да
5	1,9	3,8	-0,6	-0,9	4,5	-2,5	-2,1	да
6	-0,3	3,5	1,3	0,5	4	-0,1	-0,7	нет
7	2,7	3	-0,3	0,1	3,8	0,7	-1,1	да
8	0,8	3	5	0,4	4,4	0,2	0	нет
9	1,3	2,7	1,5	2	2,9	0	-2,2	да

1	2	3	4	5	6	7	8	9
10	н/д	2,3	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	да
11	2,9	4,5	2,4	1,8	5,3	3,5	-0,8	да
12	3,6	3,6	-0,7	0,4	3,5	2,2	-1,7	нет
13	0,5	0,9	0,6	0,2	4,7	0,8	-1,5	нет
14	н/д	н/д	6,2	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д
15	-1,3	3	0	0,9	2	2,2	-3,8	да

Примечание: н/д – нет данных.

Таблица 31. – Молекулярно-генетические характеристики пациентов исследуемых групп по уровням экспрессии генов (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Ген	Уровень экспрессии генов	ГА		ДА		АА	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
1	2	3	4	5	6	7	8
VEGF		n=14		n=14		n=14	
	низкий (n=11)	4	28,6	4	28,6	3	21,4
	средний (n=29)	9	64,3	10	71,4	10	71,4
	высокий (n=2)	1	7,1	0	0	1	7,1
TP		n=14		n=15		n=14	
	низкий (n=19)	4	28,6	9	60,0	6	42,9
	средний (n=16)	6	42,9	5	33,3	5	35,7
	высокий (n=8)	4	28,6	1	6,7	3	21,4

1	2	3	4	5	6	7	8
PDGFRA		n=14		n=15		n=14	
	низкий (n=6)	3	21,4	2	13,3	1	7,1
	средний (n=25)	6	42,9	11	73,3	8	57,1
	высокий (n=12)	5	35,7	2	13,3	5	35,7
MGMT		n=15		n=15		n=15	
	низкий (n=21)	5	33,3	8	53,3	8	53,3
	средний (n=23)	9	60,0	7	46,7	7	46,7
	высокий (n=1)	1	6,7	0	0	0	0
C-kit		n=14		n=14		n=13	
	низкий (n=27)	9	64,3	11	78,6	7	50,0
	средний (n=13)	4	28,6	3	21,4	6	42,9
	высокий (n=2)	1	7,1	0	0	1	7,1
$\beta$ -tubulin III		n=14		n=15		n=14	
	низкий (n=2)	0	0	1	6,7	1	7,1
	средний (n=5)	1	7,1	2	13,3	2	14,3
	высокий (n=36)	13	92,9	12	80,0	11	78,6

1	2	3	4	5	6	7	8
ERCC-1		n=14		n=14		n=13	
	низкий (n=6)	1	7,1	2	14,3	3	21,4
	средний (n=26)	8	57,1	8	57,1	10	71,4
	высокий (n=10)	5	35,7	4	28,6	1	7,1

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

При сравнении средних значений экспрессии генов в исследуемых группах отмечаются достоверные различия в экспрессии гена VEGF, C-kit, TP, PDGFRA (рисунок 21).

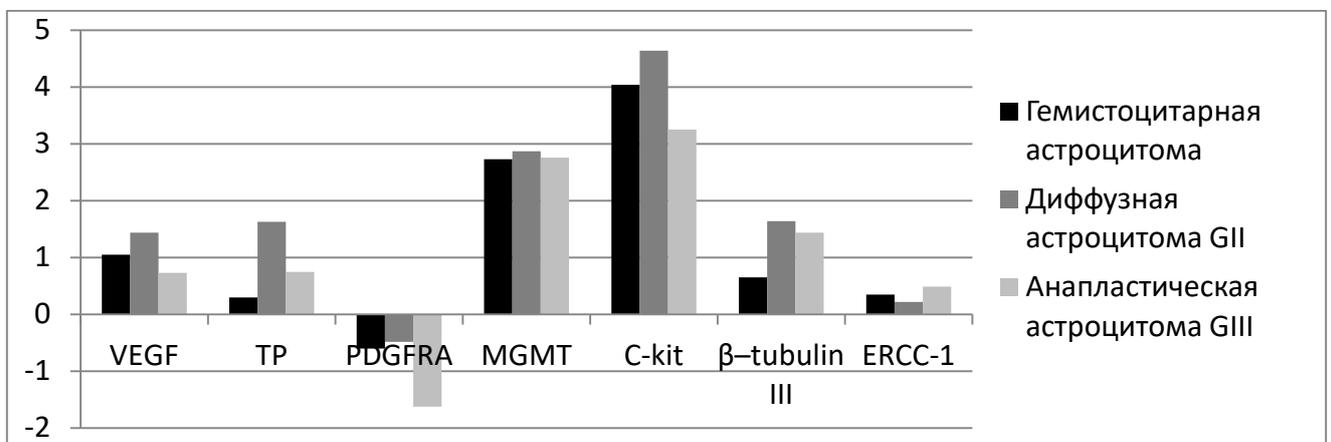


Рисунок 21. – Оценка средних значений экспрессии генов в группах сравнения.

Гены VEGF и TP являются показателями неоангиогенеза опухоли, без которых невозможен ее нормальный рост, особенно это касается злокачественных новообразований. Минимальная экспрессия гена VEGF наблюдалась в группе диффузных астроцитом ( $1,44 \pm 1$ ). Максимальная

экспрессия гена VEGF была в группе анапластических астроцитом ( $0,7 \pm 1,4$ ). В гемистоцитарных астроцитомах экспрессия гена VEGF была промежуточной при сравнении с другими группами ( $1,1 \pm 2,1$ ).

Опухоли с более агрессивным поведением характеризуются рядом морфологических паттернов, в том числе плотноклеточностью, где и наблюдаются более высокие показатели Ki-67 ( $>5\%$ ). Повышение клеточности опухоли сопровождается необходимостью запуска процессов неоангиогенеза для адекватного кровоснабжения опухоли. В нашей работе отмечалась не выявленная ранее взаимосвязь экспрессии гена VEGF и Ki-67 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 22).

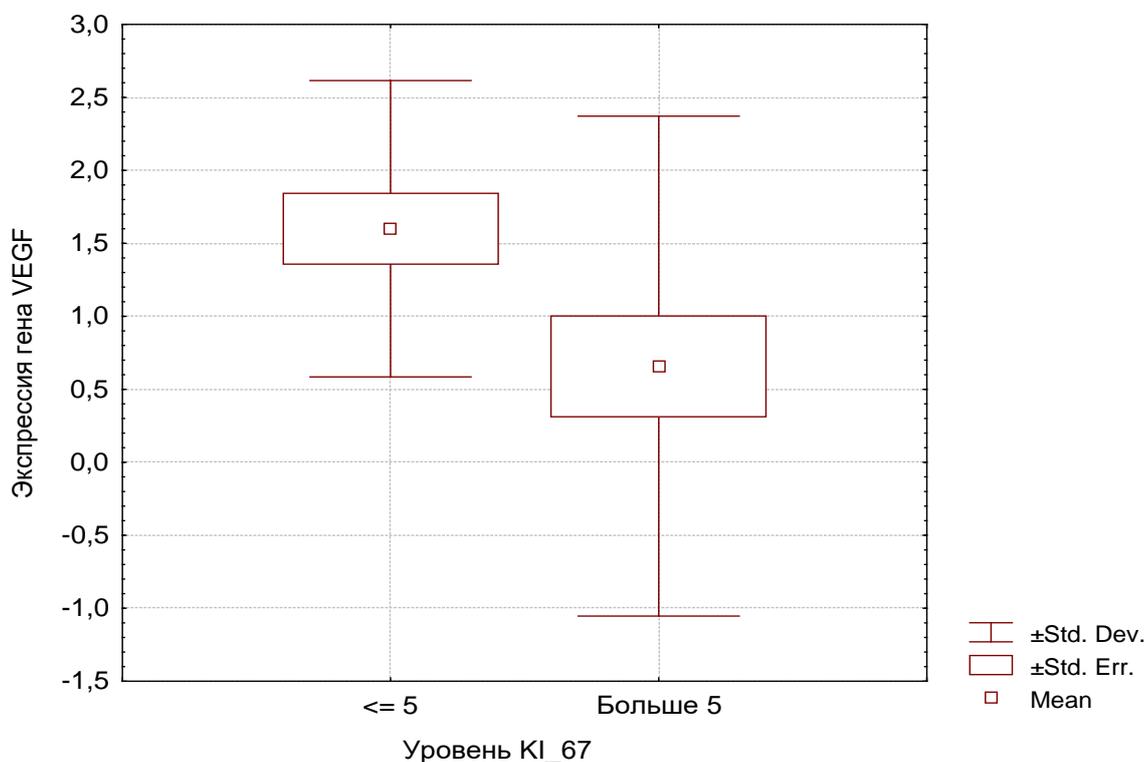


Рисунок 22. – Взаимосвязь экспрессии гена VEGF и уровня ИГХ-экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $\leq 5\%$  и  $> 5\%$ ) ( $p < 0,05$ ).

В гемистоцитарных астроцитомах также отмечалось различие в показателях экспрессии гена VEGF в зависимости от уровня экспрессии Ki-67 (2,3 при Ki-67  $\leq$ 5% и 0,7 при Ki-67  $>$ 5%).

Экспрессия гена TP в диффузных астроцитомах соответствовала низкому уровню экспрессии гена (1,6  $\pm$  2,2). Экспрессия гена TP в группах гемистоцитарных астроцитом и анапластических астроцитом была схожей (0,3  $\pm$  1,8 и 0,7  $\pm$  1,4 соответственно), но больше, чем в диффузных астроцитомах, и соответствовала среднему уровню экспрессии гена.

В гемистоцитарных астроцитомах экспрессия гена TP была выше у больных с Ki-67  $>$ 5%, чем при более низком значении пролиферативного индекса, но разница была незначительной (0,2 и 0,6 соответственно).

Экспрессия гена C-kit была низкой в группах диффузных астроцитом и гемистоцитарных астроцитом с некоторым преобладанием у последних (4,6  $\pm$  1,9 и 4  $\pm$  2,3 соответственно). В анапластических астроцитомах экспрессия гена C-kit была средней (3,3  $\pm$  2,1). У двух пациентов (один в группе диффузных астроцитом и один в группе гемистоцитарных астроцитом) уровень экспрессии гена C-kit был высоким, что является достаточно редким наблюдением. При необходимости для злокачественных астроцитом в подобном случае целесообразно определение мутации в гене C-kit для возможного проведения ХТ препаратом иматиниб. Отмечалась зависимость экспрессии гена C-kit от индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $p < 0,05$ ). Похожая тенденция выявлена среди и гемистоцитарных астроцитом ( $p < 0,05$ ) (рисунок 23). Кроме того, получены данные о зависимости экспрессии гена C-kit от уровня пролиферативной активности Ki-67 ( $\leq$ 5% и  $>$ 5%) ( $p < 0,05$ ).

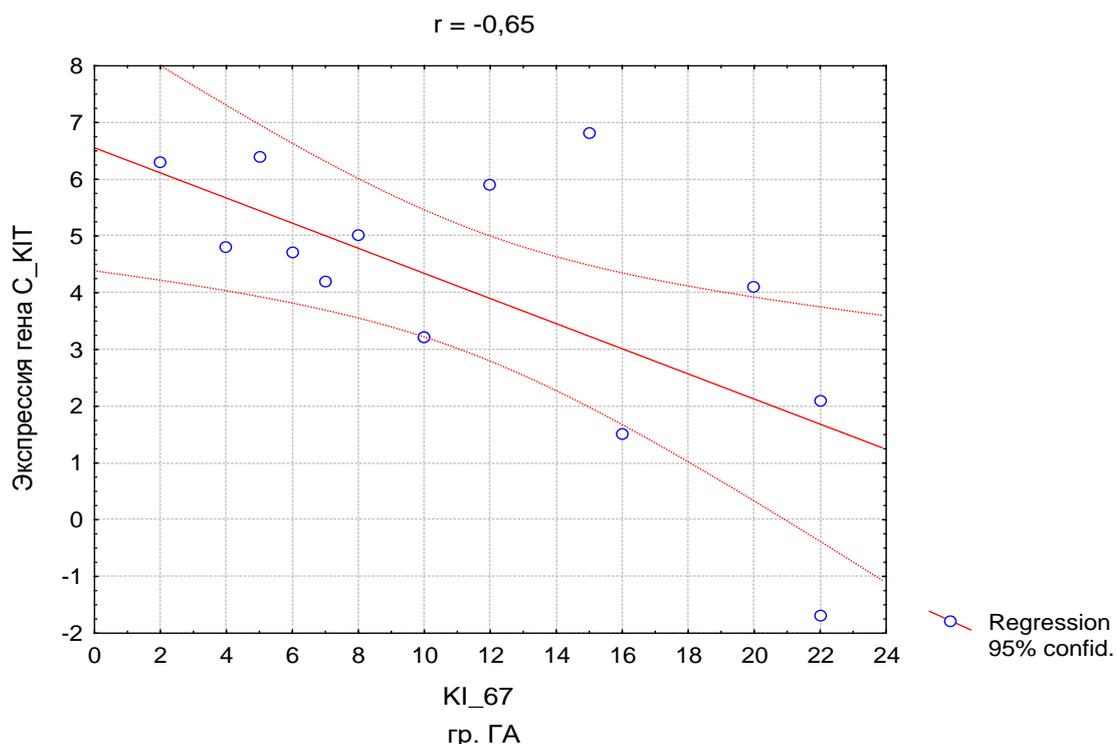


Рисунок 23. – Зависимость экспрессии гена C-kit от индекса пролиферативной активности Ki-67 в гемистоцитарных астроцитомах ( $p < 0,05$ ).

Экспрессия гена MGMT во всех группах была схожей и соответствовала среднему уровню экспрессии и приближалось к низкому уровню ( $2,8 \pm 1$  в анапластических астроцитомах,  $2,9 \pm 1,3$  в диффузных астроцитомах,  $2,7 \pm 1,4$  в гемистоцитарных астроцитомах). При этом ни в одной гемистоцитарной астроцитоме уровень экспрессии гена MGMT не был высоким, что свидетельствует о вероятном благоприятном ответе опухоли на ХТ темозоломидом.

Экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III во всех группах соответствовала высокому уровню экспрессии гена, при этом наибольшей она была в гемистоцитарных астроцитомах ( $0,7 \pm 0,9$ ). Только в одной гемистоцитарной астроцитоме уровень экспрессии гена  $\beta$ -tubulin III был средним. Высокий уровень экспрессии гена  $\beta$ -tubulin III свидетельствует о том, что ХТ препаратом винкрестин может быть неэффективна. При этом также отмечалась достоверная зависимость экспрессии гена  $\beta$ -tubulin III от Ki-67 у пациентов всех групп ( $p < 0,05$ ).

Экспрессия гена ERCC-1 принципиально не отличалась во всех исследуемых группах и соответствовала среднему уровню экспрессии гена. По некоторым данным низкий уровень экспрессии гена может способствовать положительному ответу на терапию препаратами платины.

Экспрессия гена PDGFRA также во всех группах соответствовала среднему уровню экспрессии гена и была наибольшей в анапластических астроцитомах ( $-1,6 \pm 1$ ). В гемистоцитарных астроцитомах она была несколько ниже ( $-0,6 \pm 1,8$ ) и практически была равной диффузным астроцитомам ( $-0,5 \pm 1,7$ ). Ген PDGFRA, помимо участия в ангиогенезе, также индуцирует экспрессию ряда протоонкогенов, кроме того он играет важную роль в выживании и регенерации нейронов и в дифференцировке глиальных клеток.

#### Клинический случай №2.

Чтобы показать необходимость выполнения ИГХ (Ki-67) и молекулярно-генетического исследования для постановки правильного диагноза и назначения адекватной терапии, приводим результаты лечения пациента Б-ва, 37 лет (и.б. № 30617/2016). Больной заболел остро с развития генерализованного судорожного приступа. В неврологическом статусе также отмечалась умеренная гипертензионная симптоматика и элементы моторной афазии. По данным МРТ головного мозга обнаружена опухоль конвекситальных отделов левой лобной доли, гиперинтенсивная на T2-режиме, без четких контуров, не накапливающая контрастное вещество, размерами 51\*29\*28 мм, перифокальный отек не выражен, левый боковой желудочек несколько деформирован, субарахноидальные пространства сужены в области левой лобной доли (рисунок 24). Длительность анамнеза до выполнения МРТ головного мозга составила 2 мес.

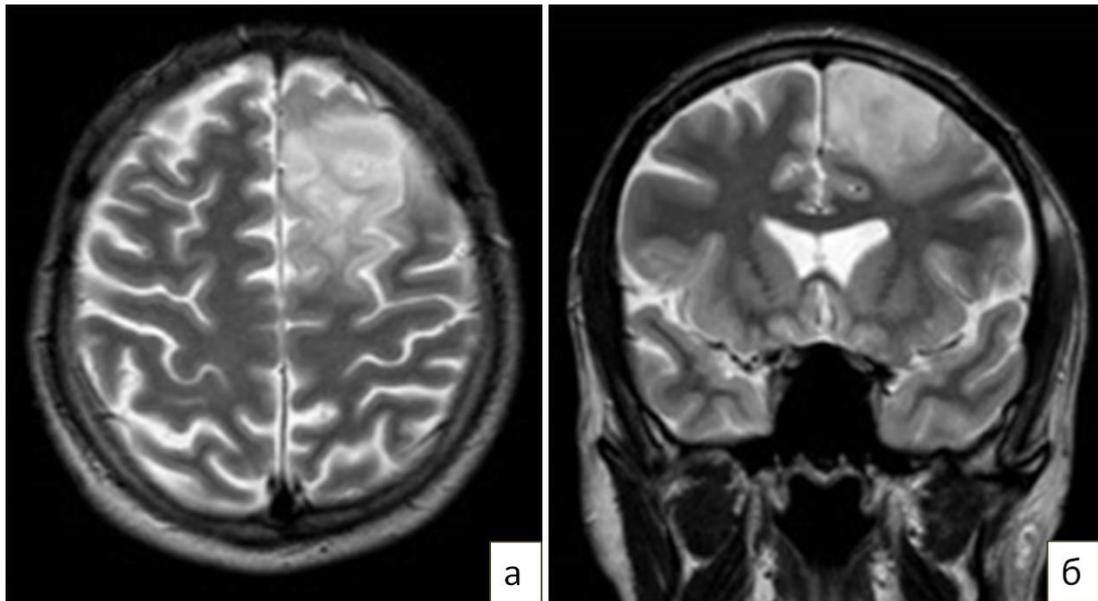


Рисунок 24. – Гемистоцитарная астроцитома. МРТ в режиме T2.

По данным ЭЭГ отмечались диффузные изменения умеренной выраженности, специфической эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Была произведена операция – краниотомия в левой лобной области, микрохирургическое тотальное удаление опухоли левой лобной доли. Макроскопически опухоль представляла собой ткань серого цвета, умеренного кровоснабжения, мягко-эластической консистенции, без четких границ с окружающими тканями. После удаления опухоли выполнено контрольное ультразвуковое сканирование ложа удаленной опухоли, убедительных признаков остаточной ткани опухоли не получено.

При гистологическом исследовании выявлена опухоль, которая практически полностью состояла из гемистоцитов (ГИ приближался к 100%), сосуды без пролиферации эндотелия, некрозов нет. При выполнении ИГХ-исследования индекс пролиферативной активности Ki-67 составил 20% (местами до 25%). Результаты молекулярно-генетического исследования опухоли представлены в таблице 32.

Таблица 32. – Результаты молекулярно-генетического исследования гистологических препаратов пациента Б.

	MGMT	TOP2A	c-kit	PDGFRA	VEGF	ERCC-1	B-tubulin III	TP
биопсия	2.8 (средний)	-0.5 (низкий)	2.1 (низкий)	-2.9 (высокий)	0.8 (средний)	4.2 (низкий)	1.4 (высокий)	-2.6 (высокий)

Уровень экспрессии генов, которые отражают процессы неоангиогенеза опухоли, были высокими в случае TP и PDGFRA и средним для VEGF. Также отмечалась мутация в гене IDH1 (R132H) (не указано в таблице), что считается благоприятным прогностическим фактором для астроцитарных опухолей.

Таким образом, фенотипически опухоль соответствовала гемистоцитарной астроцитоме GII. Однако, учитывая очень высокий уровень Ki-67 (20-25%), высокий уровень экспрессии генов TP, PDGFRA, средний уровень экспрессии гена VEGF, опухоль трактовалась как злокачественная. В послеоперационном периоде неврологический статус пациента оставался на дооперационном уровне. Проводилась ЛТ и ХТ темозоломидом (средний уровень экспрессии гена MGMT свидетельствует о чувствительности опухоли к данной терапии).

### 3.7 Характеристика послеоперационного лечения

При лечении астроцитарных опухолей как GII, так и GIII, оперативное вмешательство в подавляющем большинстве случаев является лишь первым этапом лечения. Поскольку астроцитарные опухоли характеризуются диффузно-инфильтративным ростом, истинно радикальное их удаление невозможно, что и обуславливает очень высокий риск рецидивов даже при астроцитомах GII. Чтобы снизить вероятность ранних рецидивов после операции, как правило, даже в случаях GII выполнялась ЛТ и по показаниям ХТ (таблица 33).

Таблица 33. – Характеристика послеоперационного лечения пациентов исследуемых групп (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Вид лечения	Схема лечения	Число наблюдений (n=49)					
		ГА (n=19)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
ЛТ (1-я линия)	не проводилась (n=6)	1	5,3	5	33,3	0	0
	без темозоломида (n=35)	16	84,2	10	66,7	9	60,0
	с темозоломидом (n=8)	2	10,5	0	0	6	40,0
ХТ (1-я линия)	не проводилась (n=16)	4	21,1	11	73,3	1	6,7
	темозоломид 2-5 циклов (n=5)	1	5,3	1	6,7	3	20,0
	темозоломид 6-15 циклов (n=15)	8	42,1	1	6,7	6	40,0
	PCV/CV 2-5 циклов (n=3)	3	15,8	0	0	0	
	PCV/CV 6 циклов (n=8)	2	10,5	2	13,3	4	26,7
	темозоломид + авастин (n=1)	0	0	0	0	1	6,7
	нидран (n=1)	1	5,3	0	0	0	0

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома.

В нашей серии пациентам с диффузными астроцитомами ЛТ проводилась в 10 (66,7%) случаях, при этом ни разу она не сопровождалась одновременным приемом темозоломида. У больных с анапластическими астроцитомами ЛТ

выполнялась всем больным, и в 6 (40%) случаях она проводилась совместно с приемом темозоломида. В гемистоцитарных астроцитомах ЛТ проводилась практически у всех пациентов (18 (94,7%) случаев), и у 2 (10,5%) больных сопровождалась приемом темозоломида.

ХТ в случаях диффузных астроцитом выполнялась в 4 (26,7%) случаях. При этом в половине случаев проводилась ХТ по схеме PCV, а у других пациентов с приемом темозоломида (уже после ЛТ). В группе анапластических астроцитом частота проведения ХТ была наибольшей (13 (93,3%) пациентов). Более чем половина пациентов (9 (60,0%) больных) получали ХТ препаратом темозоломид. Схема PCV использовалась у 4 (26,7%) пациентов (во всех случаях проводилось 6 циклов). В одном случае пациент получал темозоломид совместно с бевацизумабом. В гемистоцитарных астроцитомах ХТ проводилась несколько реже, чем в анапластических астроцитомах (15 (78,9%) случаев). Для этой категории пациентов ХТ, как правило, назначалась при наличии признаков анаплазии (накопление контрастного вещества опухолью по данным МРТ головного мозга, Ki-67 >5%, пролиферация сосудов, пролиферация эндотелия, высокий (реже – средний) уровень экспрессии генов VEGF, TP). Практически у половины пациентов с гемистоцитарными астроцитомами (9 (47,4%) больных) применялся темозоломид. У 5 (26,3%) пациентов, использовалась схема PCV. У одного больного, прооперированного в 2000 г., проводилось лечение препаратом нидран.

Характеристика ответа опухоли на послеоперационное лечение показана в таблице 34. Продолженный рост опухоли сразу после выполнения ЛТ и/или ХТ отмечался только у одного пациента с гемистоцитарной астроцитомой. Этому пациенту выполнялась стереотаксическая биопсия опухоли в связи с ее локализацией в функционально значимой зоне головного мозга. После чего проводилась ЛТ и ХТ по схеме PCV (4 цикла). Во второй линии ХТ использовался темозоломид (6 циклов), после которого также отмечалась прогрессия заболевания. У этого пациента была самая короткая

продолжительность жизни среди всех больных, вошедших в исследование – 49 недель.

Таблица 34. – Характеристика ответа опухоли на послеоперационное лечение в группах сравнения (в абсолютных числах и в % к общему числу пациентов каждой группы).

Ответ на терапию	Число наблюдений (n=49)					
	ГА (n=19)		ДА (n=15)		АА (n=15)	
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	Абс. ч	%
Полный (n=4)	1	5,3	1	6,7	2	13,3
Частичный (n=6)	2	10,5	0	0	4	26,7
Стабилизация (n=32)	14	73,7	9	60,0	9	60,0
Прогрессия (n=1)	1	5,3	0	0	0	0
П/о лечение не проводилось (n=6)	1	5,3	5	33,3	0	0

Примечание: АА – анапластическая астроцитома; Абс. ч. – абсолютное число; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ДА – диффузная астроцитома; п/о – послеоперационное.

Наибольшая частота положительного ответа (полный или частичный ответ) опухоли на послеоперационное лечение в виде уменьшения ее размеров по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением была выявлена в анапластических астроцитомах (6 (40,0%) больных). В гемистоцитарных астроцитомах положительный ответ на терапию отмечался у 3 (15,8%) пациентов. В диффузных астроцитомах подобная ситуация встречалась реже всего (только у одного больного – 10,0%).

Во всех случаях положительного ответа на послеоперационное лечение проводилась ЛТ. В качестве препарата для ХТ у большинства пациентов применялась монотерапия темозоломидом (у всех больных с гемистоцитарной астроцитомой и у 66,7% пациентов с анапластическими астроцитомами (n=4)) и

только однажды (у больного с анапластической астроцитомой) меньше 7 циклов. В одном случае (в группе анапластических астроцитом), помимо использования темозоломида, также применялся бевацизумаб. У двоих больных (по одному пациенту с диффузной и анапластической астроцитомой) использовалась схема ХТ РСV (6 циклов).

При использовании темозоломида и положительном ответе на терапию в группе анапластических астроцитом максимальное значение экспрессии гена MGMT составляло 2,3, а в группе гемистоцитарных астроцитом – 2,4, что соответствует среднему уровню экспрессии гена (ближе к границе низкого уровня экспрессии). В случае применения темозоломида положительный ответ опухоли на послеоперационное лечение отмечался только в тех случаях, когда применялось не менее 7 циклов лечения этим препаратом. При использовании схемы РСV положительный ответ опухоли на терапию отмечался у больного с диффузной астроцитомой с экспрессией гена  $\beta$ -tubulin III 2,8 (средний уровень экспрессии гена), а у пациента с анапластической астроцитомой – 1,5 (близко к границе среднего и высокого уровня экспрессии).

### 3.8 Отдаленные результаты лечения и оценка прогностических критериев развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом

Катамнестические данные прослежены у всех больных в группах диффузных и анапластических астроцитом и у 18 (75,0%) пациентов с гемистоцитарными астроцитомами. Катамнез оценивался в сроки от 11 до 691 нед. Производился подсчет длительности БРП в группах сравнения, ОВ, длительности БРП в зависимости от различных факторов риска.

В группе диффузных астроцитом средняя продолжительность периода наблюдения за БРП составила 146,0 нед, ОВ – 243,9 нед, у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами – БРП – 113,3 нед, ОВ – 208,8 нед, у больных с анапластическими астроцитомами – БРП – 114,5 нед, ОВ – 228,1 нед.

Функциональный статус по шкале Карновского через 1 год после операции определен у 45 больных (по 15 человек в каждой из исследуемых групп). Максимальный средний балл по шкале Карновского был в группе диффузных астроцитом – 80,7 балла, минимальный – у пациентов с анапластическими астроцитомами (72,7 балла). У больных с гемистоцитарными астроцитомами его значение было промежуточным – 76,0 баллов. Во всех группах отмечено уменьшение среднего балла по шкале Карновского через 1 год после операции по сравнению с данным показателем, который был оценен через 10 дней после операции (на 2,6 балла в диффузных астроцитомах, 1,3 балла в анапластических астроцитомах и 0,7 балла в гемистоцитарных астроцитомах).

Частота наступления летальных исходов в группах гемистоцитарных астроцитом и анапластических астроцитом за период наблюдения была практически равной (55,6% и 60,0% соответственно), а в диффузных астроцитомах смерть установлена только в одном случае (6,7%).

При оценке ОВ методом Каплан-Майер отмечаются достоверные различия между группами гемистоцитарных астроцитом и анапластических астроцитом с одной стороны и группой диффузных астроцитом с другой (рисунок 25) ( $p < 0,05$ ). При этом значимых отличий между гемистоцитарными астроцитомами и анапластическими астроцитомами не обнаружено.

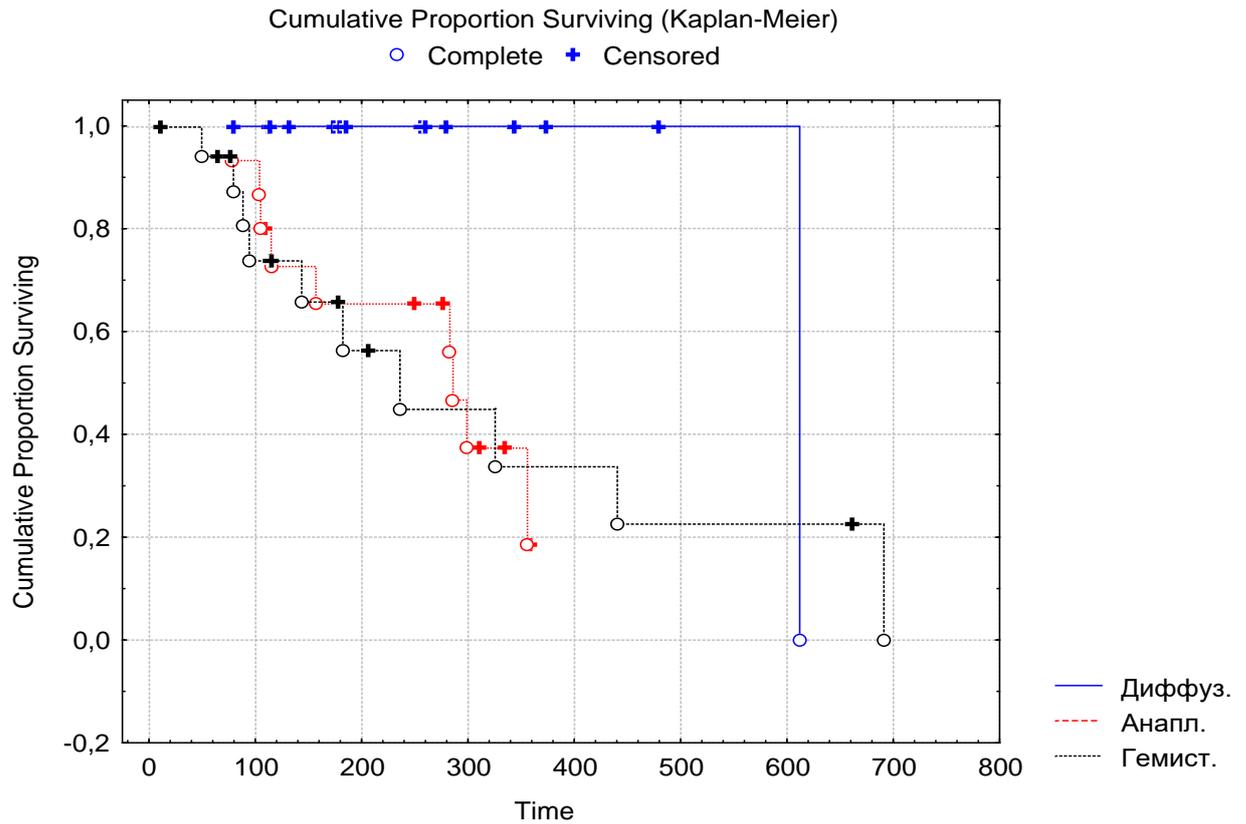


Рисунок 25. – Общая выживаемость пациентов в исследуемых группах ( $p < 0,05$ ).

На ОВ у пациентов всех групп достоверно негативное влияние оказывали распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга и/или мозолистое тело ( $p < 0,05$ ), пролиферация сосудов ( $p < 0,05$ ), высокий уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $> 5\%$ ) ( $p < 0,01$ ) и отсутствие мутации в гене IDH1 ( $p < 0,01$ ) (рисунки 26, 27, 28, 29).

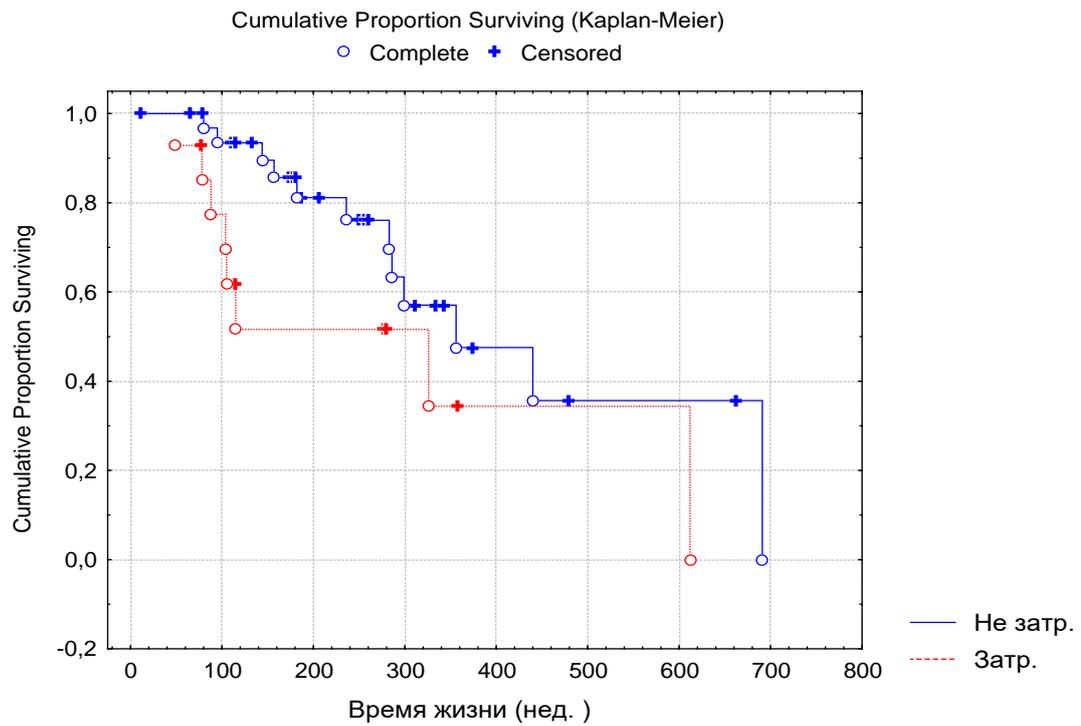


Рисунок 26. – Общая выживаемость у пациентов всех групп в зависимости от локализации опухоли в глубоких отделах полушария головного мозга и/или мозолистом теле ( $p < 0,05$ ).

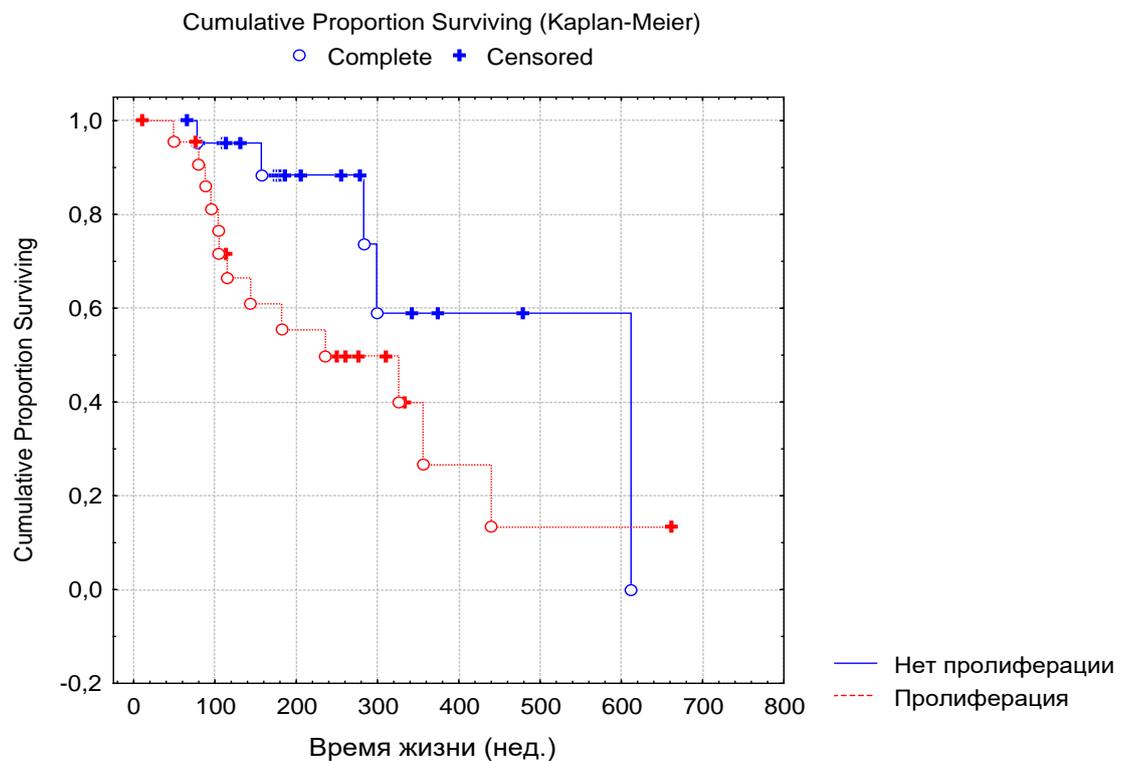


Рисунок 27. – Общая выживаемость у пациентов всех групп в зависимости от наличия пролиферации сосудов ( $p < 0,05$ ).

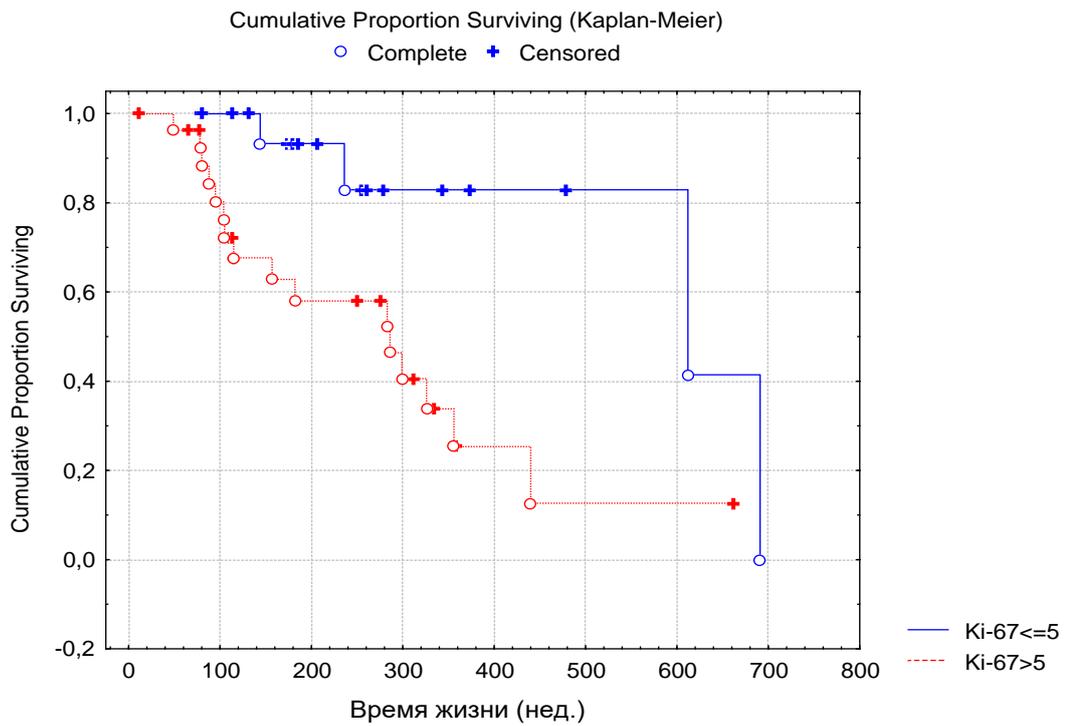


Рисунок 28. – Общая выживаемость у пациентов всех групп в зависимости от уровня экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $p < 0,01$ ).

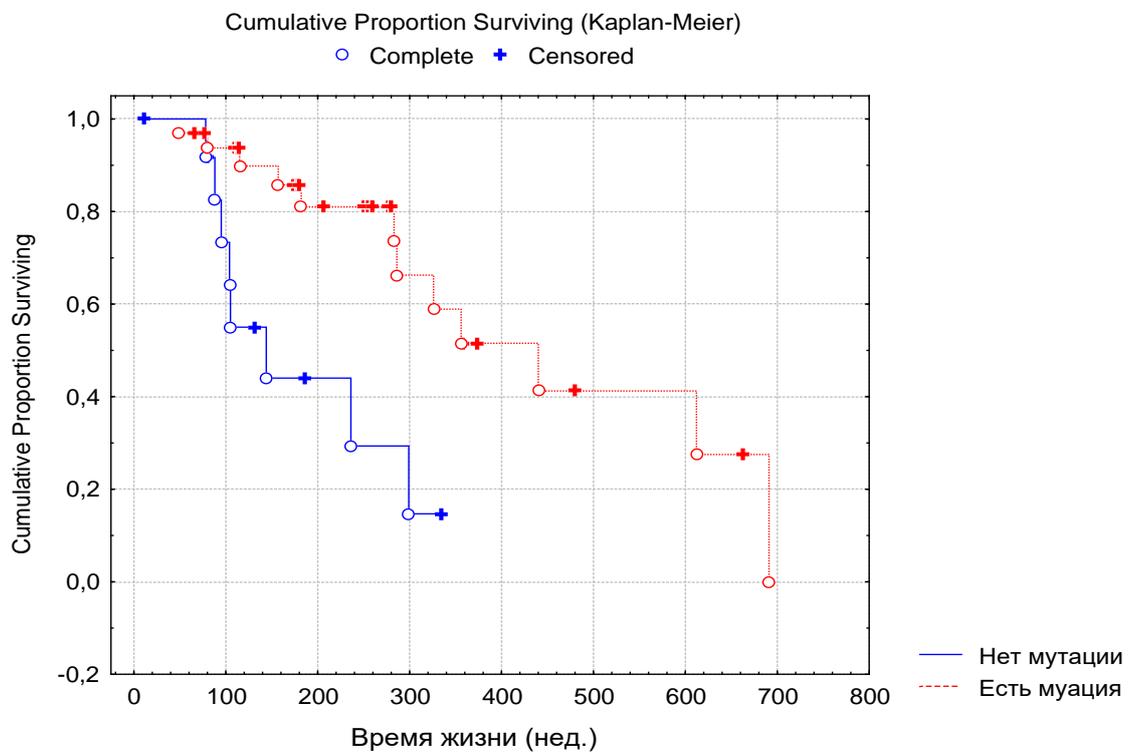


Рисунок 29. – Общая выживаемость у пациентов всех групп в зависимости от наличия мутации в гене IDH1 ( $p < 0,01$ ).

При сравнении БРП методом Каплан-Майера между исследуемыми группами выявляется та же тенденция, что и при анализе ОВ (рисунок 30).

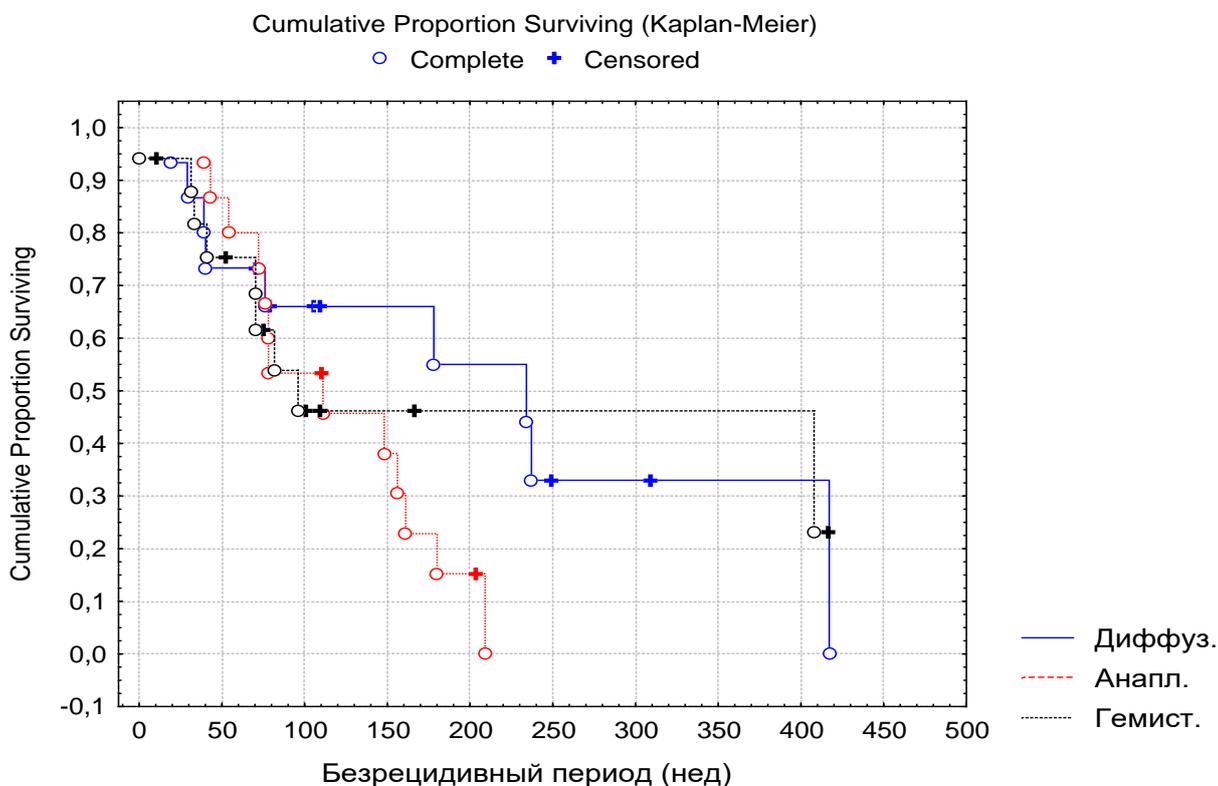


Рисунок 30. – Безрецидивная выживаемость пациентов в исследуемых группах.

Для оценки факторов риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом был произведен расчет медианы БРП, которая составила 75 нед. Показатели трех пациентов, у которых период наблюдения составил менее 75 нед, но при этом рецидив еще не наступил, были исключены из оценки факторов риска раннего рецидива. Для оставшихся пациентов группы гемистоцитарных астроцитом повторно была рассчитана медиана БРП – 89 нед. В случае наступления рецидива до этого срока он условно оценивался как «ранний». Произведен расчет отношения шансов различных параметров при сравнении пациентов из подгрупп раннего и позднего рецидива.

Наибольшее влияние на развитие ранней прогрессии заболевания оказывала экспрессия гена VEGF (рисунок 31) ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом экспрессия VEGF была  $\Delta Ct < 1,15$ , у больных с поздним рецидивом, наоборот, была  $\Delta Ct \geq 1,15$ .

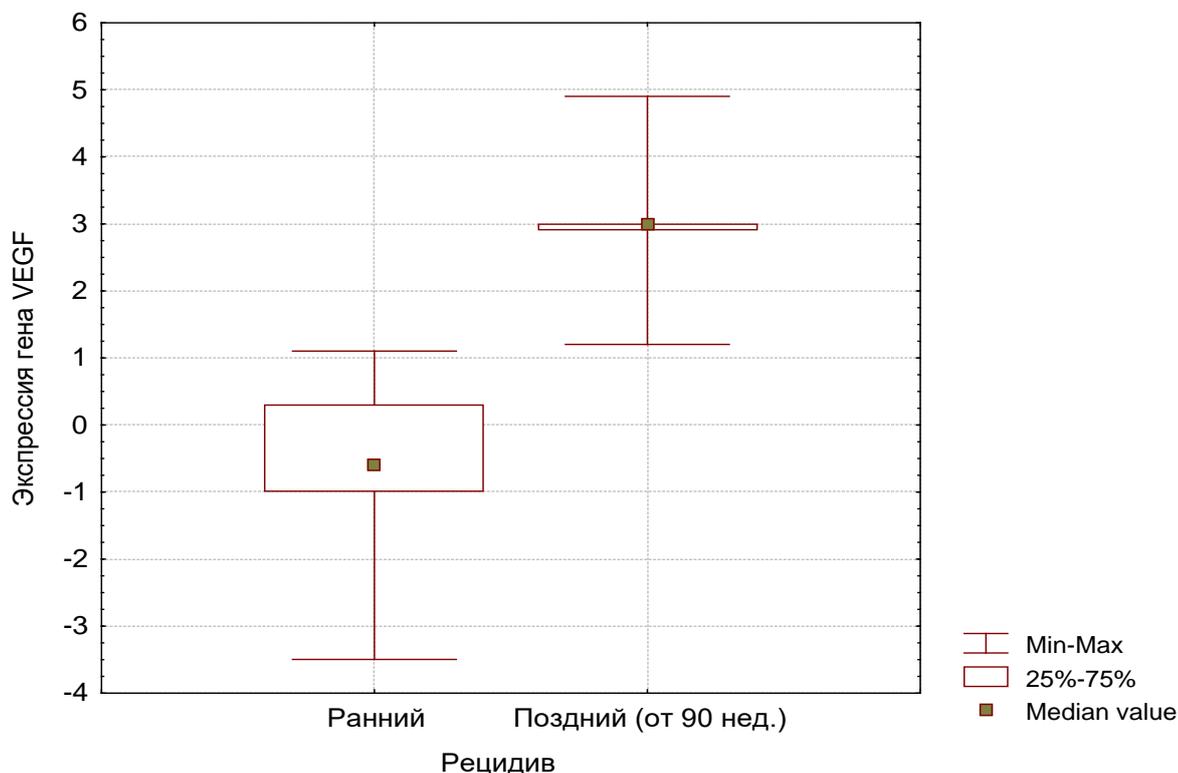


Рисунок 31. – Экспрессия гена VEGF в группах раннего и позднего рецидива гемистоцитарных астроцитом ( $p < 0,05$ )

Следующим параметром по степени влияния на ранний рецидив оказалась экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III. У всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом его экспрессия составляла  $\Delta Ct < 0,65$ , а у больных с поздним рецидивом в 80,0% случаев была  $\geq 0,65$  (OR – 33).

Мутация в генах IDH1/IDH2 считается благоприятным прогностическим фактором, однако в гемистоцитарных астроцитомах роль данной аберрации до настоящего времени не определена (Мацко Д.Е., 2016; Dubbink H.J., 2009; Ahmadi R., 2012; Ohta T., 2014). В нашей серии у всех пациентов с поздним

рецидивом отмечалась мутация в гене IDH1 (R132H), а у больных с ранним рецидивом подобная мутация встречалась в 57,1% (OR – 11,7).

Накопление контрастного вещества по данным МРТ головного мозга – это признак, который, как правило, характерен для злокачественных астроцитом. У больных с гемистоцитарными астроцитомами, у которых рецидив наступил в период до 89 нед, во всех случаях отмечалось накопление контрастного вещества, а при позднем рецидиве в 40% случаев опухоль контраст не накапливала (OR – 10,7).

Наиболее значимым морфологическим параметром оказалось наличие пролиферации сосудов. Умеренная и/или выраженная пролиферация сосудов была у всех пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом, а в 33,3% случаев с поздним рецидивом сосуды были «спокойными» (OR – 3,3).

Только у двух пациентов из группы раннего рецидива были выявлены микронекрозы (OR – 5,9).

При распространении опухоли в глубокие отделы полушария головного и/или мозолистое тело мозга риск раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом также повышался (OR – 4,5).

Высокий уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 (>5%) ассоциирован со злокачественными астроцитомами (Louis D.N., 2016). В нашей серии у пациентов с ранним рецидивом гемистоцитарных астроцитом подобный уровень ИГХ-экспрессии Ki-67 отмечался в 85,0% случаев. Но в группе пациентов с поздним рецидивом высокий уровень его экспрессии преобладал незначительно (57,1%) (OR – 4,5).

Менее значимыми факторами прогноза оказались большой размер опухоли (>6 см, OR – 3,3) и наличие пролиферации эндотелия сосудов (OR – 2,5).

Таким образом, единственным достоверным прогностическим фактором раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом оказалась экспрессия гена VEGF  $\Delta Ct < 1,15$  ( $p < 0,05$ ). Но также в качестве дополнительной информации на более высокий риск раннего рецидива данной группы опухолей могут

указывать экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III  $\Delta$ Ct  $<0,65$ , отсутствие мутации в гене IDH1, накопление опухолью контрастного вещества по данным МРТ, пролиферация сосудов, умеренная пролиферация эндотелия сосудов, индекс Ki-67  $>5\%$ , большой размер опухоли ( $>6$  см в максимальном измерении) и распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга.

### 3.9 Выбор лечебной тактики у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами

При лечении пациентов с гемистоцитарными астроцитомами, как и в случаях других астроцитарных опухолей GII и GIII, оперативное вмешательство в большинстве случаев является только первым этапом лечения больных. Проведение после операции ЛТ в стандартном режиме с облучением ложа удаленной опухоли с захватом окружающих 2 см головного мозга с суммарной очаговой дозой 55-60 Гр за 25-30 фракций, по нашему мнению, является обязательным для гемистоцитарных астроцитом, независимо от наличия признаков анаплазии. Это связано с диффузно-инфильтративным характером роста гемистоцитарных астроцитом (как и других диффузных астроцитом) и невозможностью радикального их удаления.

На основе анализа данных МРТ головного мозга, результатов морфологического исследования, молекулярно-генетического профиля, оценки факторов риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом нами выделена подгруппа анапластических гемистоцитарных астроцитом (таблица 35). Для нее характерно наличие высокого уровня экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $>5\%$ ), пролиферация сосудов, чаще встречаются экспрессия гена VEGF  $\Delta$ Ct  $<1,15$ , высокий уровень экспрессии гена TP, накопление опухолью контрастного вещества по данным дооперационного МРТ головного мозга, наличие умеренной пролиферации эндотелия сосудов. Пациентам с гемистоцитарными астроцитомами GIII, помимо ЛТ, в послеоперационном порядке целесообразно назначать проведение ХТ, что является общепризнанным стандартом лечения астроцитом

GIII и, вероятно, позволит увеличить БРП и ОВ больных с гемистоцитарными астроцитомами.

Таблица 35. – Сравнение гемистоцитарных астроцитом GII и GIII.

Признак	ГА GII	ГА GIII
Накопление контраста по МРТ	-/+	+/-
Пролиферация сосудов	-/+	+
Умеренная пролиферация эндотелия сосудов	-	+/-
Ki-67 >5%	-	+
VEGF ΔCt <1,15	-/+	+/-
Высокий уровень экспрессии гена TP	-	+/-
Рекомендуемое лечение	Операция + ЛТ	Операция + ЛТ + ХТ

Примечание: ГА – гемистоцитарная астроцитома; «-» – не характерно; «-/» – для большинства опухолей данной подгруппы не характерно; «+/-» – для большинства опухолей данной подгруппы характерно; «+» – характерно.

При выборе конкретной схемы ХТ необходимо ориентироваться на результаты молекулярно-генетического лечения. Первоначально следует оценивать уровень экспрессии гена MGMT: высокий уровень его экспрессии (<0,7), как считается, ассоциирован с нечувствительностью опухоли к терапии темозоломидом, и в этом случае использование данного химического агента не рекомендуется. В такой ситуации возможно применение альтернативных схем ХТ: PCV, бевацизумаб + иринотекан, иматиниб, препараты платины. Если отталкиваться от представленных случаев, то схема PCV может быть недостаточно эффективна у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами, учитывая высокий уровень экспрессии гена β-tubulin III. Данный параметр является признаком недостаточной чувствительности опухоли к терапии

препаратами, воздействующими на микротрубочки (винкристин). При наличии высокого уровня экспрессии гена C-kit (что встречается редко) следует дополнительно определять наличие или отсутствие мутации гена C-kit для принятия решения о возможном назначении иматиниба.

Таким образом, гемистоцитарные астроцитомы по многим параметрам отличаются от диффузных астроцитом, при этом они представляют собой гетерогенную группу опухолей, среди которых большая часть характеризуется признаками анапластических астроцитом. Больные из подгруппы «анапластических гемистоцитарных астроцитом GIII» нуждаются в проведении комплексного лечения, которое в настоящее время им не проводится.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016) гемистоцитарные астроцитомы представляют собой один из вариантов доброкачественных диффузных астроцитом GII с наличием мутации в генах IDH1/IDH2. Они являются редким видом первичных опухолей, чья распространенность составляет от 0,05 до 0,22 случаев на 100 тысяч населения в год (Okamoto Y., 2004; Ohgaki H., 2005; Wöhrer A., 2009; Ostrom Q.T., 2013; Babu R, 2013; Ostrom Q.T., 2014; Louis D.N., 2016). На дооперационном этапе отсутствуют достоверные признаки, которые позволили бы поставить диагноз гемистоцитарная астроцитом. Для гемистоцитарных астроцитом, согласно литературным данным, характерна более высокая частота мутации в гене TP53, чем в диффузных астроцитомах, а такие особенности, как увеличение копийности в теломерном регионе короткого плеча 12 хромосомы, гомозиготная делеция генов ERCC-1 и RRAS, мутация в гене TERT, которые типичны для гемистоцитарных астроцитом, для диффузных астроцитом несвойственны.

Согласно существующим представлениям, в качестве первого этапа лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами должно выступать проведение оперативного вмешательства. После операции больным, как правило, проводится только ЛТ. ХТ чаще всего не выполняется, так как гемистоцитарные астроцитомы считаются условно доброкачественными опухолями согласно действующей классификации ВОЗ (2016).

Однако прогноз течения заболевания у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами хуже, чем в случае диффузных астроцитом, и, зачастую, весьма сходен с прогнозом при анапластических астроцитомах. Таким образом, существующие подходы к лечению больных с гемистоцитарными астроцитомами нуждаются в пересмотре.

В данное исследование вошли 24 пациента с гемистоцитарными астроцитомами. В качестве групп сравнения в работу были включены пациенты

с диффузными астроцитомами (GII) и анапластическими астроцитомами (GIII) (по 15 человек в каждой группе). Средний возраст больных незначительно преобладал у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами и составил  $38,3 \pm 11,8$  лет.

Среди пациентов с гемистоцитарными астроцитомами и диффузными астроцитомами соотношение мужчин и женщин было близкое к равному с незначительным преобладанием мужчин в группе гемистоцитарных астроцитом, а женщин – в диффузных астроцитомах. Неожиданно, но в группе пациентов с анапластическими астроцитомами отмечалось значимое преобладание мужчин – 86,7% больных ( $p < 0,05$ ).

У всех пациентов на дооперационном этапе проводились оценка функционального статуса по шкале Карновского, неврологического статуса, общесоматического статуса, осмотр нейроофтальмолога. Во всех случаях клинический диагноз подтверждался выполнением МРТ головного мозга с контрастным усилением и без него. По показаниям выполнялась электроэнцефалография, позитронно-эмиссионная томография головного мозга. Всем больным выполнялось оперативное вмешательство, направленное на максимально радикальное удаление опухоли (с учетом локализации) и взятие материала для выполнения гистологического и молекулярно-генетического удаления опухоли. После операции степень радикальности удаления опухоли оценивалась по данным МРТ/КТ головного мозга (которое выполнялось с контрастным усилением через 24-72 часа после операции) в процентах от ее первоначального объема по условным критериям: тотальное удаление – удалено  $>95\%$  объема опухоли, субтотальное удаление – 75-95%, частичное удаление – 50-75%, биопсия –  $<50\%$ .

Гистологический диагноз устанавливался исходя из классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласа AFIP (2007). У всех пациентов, включенных в исследование, проводилась оценка экспрессии мРНК генов VEGF, TP,  $\beta$ -tubulin, PDGFRA, C-kit, MGMT и ERCC-1 с использованием ПЦР в режиме

реального времени, наличие мутации в генах IDH1 (экзон4) и IDH2 (экзон4) и ко-делеции 1p19q.

В послеоперационном периоде в подавляющем большинстве случаев проводились ЛТ и по показаниям ХТ. ЛТ после первой операции выполнялась по стандартной методике (55-60 Гр за 25-30 фракций). В качестве первой линии ХТ использовались темозоломид, схема PCV, в одном случае применялось совместное использование темозоломида и бевацизумаба, а одному больному назначался препарат нидран.

Характер ответа опухоли на послеоперационное лечение оценивался по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением. Полным считался ответ при исчезновении опухоли при проведении МРТ головного мозга в одной из наибольших проекций. Частичным считался ответ при уменьшении опухоли более чем на 50%. При увеличении опухоли более чем на 25% ответ рассматривался как прогрессия заболевания. Все остальные случаи считались стабилизацией заболевания.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 10. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Сравнение количественных параметров в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Для оценки OR использовались стандартные формулы доказательной медицины. Анализ выживаемости проводился на основе подходов к оценке функции выживания, называемой множительной оценкой, впервые предложенной Капланом и Мейером (1958). Критерием статистической достоверности получаемых выводов мы считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

В дебюте заболевания в случае гемистоцитарных астроцитом гипертензионный и эпилептический синдромы встречались примерно в равном соотношении с незначительным преобладанием первого (11 (45,8%) и 9 (37,5%)

случаев соответственно), тогда как в двух других группах эпилептический синдром заметно превалировал (по 10 (66,7%) больных в обеих группах).

В клинической картине гемистоцитарных астроцитом значительно чаще отмечались двигательные выпадения (9 (42,9%) больных в группе гемистоцитарных астроцитом, 1 (6,7%) пациент с диффузной астроцитомой, 2 (15,4%) случая в группе анапластических астроцитом) ( $p < 0,05$ ). Средний балл по шкале Карновского был максимальным у больных с диффузными астроцитомами (82,0 балла). В группе гемистоцитарных астроцитом он был практически идентичен таковому в группе анапластических астроцитом (73,5 и 74,7 баллов соответственно).

Для гемистоцитарных и анапластических астроцитом было характерно распространение опухоли за пределы одной доли головного мозга (9 (37,5%) и 6 (40,0%) случаев соответственно), при локализации опухоли в границах одной доли чаще всего это была лобная доля (5 (20,8%) больных). Диффузные астроцитомы чаще располагались в пределах лобной доли (7 (46,7%) пациентов).

Накопление контрастного вещества опухолью по данным МРТ головного мозга отмечалось более чем в половине случаев даже в диффузных астроцитомах (8 (61,5%) больных), однако в гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах такая ситуация встречалась несколько чаще (14 (77,8%) и 10 (76,9%) случаев соответственно).

Тотальное или субтотальное удаление опухоли по данным послеоперационного МРТ головного мозга в гемистоцитарных астроцитомах и диффузных астроцитомах было выполнено более чем в 50% случаев, в анапластических астроцитомах они проводились реже, что было связано с более частым их распространением в функционально значимые зоны головного мозга. При выполнении интраоперационного УЗИ оценка степени радикальности удаления опухоли совпадала с данными МРТ головного мозга у 9 (64,3%) больных. При этом использование УЗИ несколько повышало радикальность оперативного вмешательства у пациентов всех групп (с УЗИ – 9

(64,3%) пациентам выполнено тотальное/субтотальное удаление опухоли, без УЗИ – 17 (55,5%) больным). Степень радикальности удаления опухоли во всех группах достоверно уменьшалась при распространении опухоли в глубокие отделы полушарий и/или мозолистое тело ( $p < 0,05$ ) и максимальном размере опухоли более 6 см ( $p < 0,01$ ).

В случае применения фотодиагностики с использованием препаратов аласенс и фотодитазин отмечалась видимая флуоресценция в гемистоцитарных астроцитомах с индексом пролиферативной активности Ki-67  $> 5\%$ .

При оценке раннего послеоперационного периода значимых отличий по частоте встречаемости послеоперационных осложнений в группах сравнения не выявлено ( $p > 0,05$ ). Средний балл по шкале Карновского на 10 сутки после операции в группе гемистоцитарных астроцитом увеличился с 73,5 баллов до 76,7 баллов, в других группах изменения были минимальны и незначительны. Умерших больных ни в одной из исследуемых групп не было. Повторные операции в раннем послеоперационном периоде выполнены у одного больного с гемистоцитарной астроцитомой (удаление эпидуральной гематомы) и одного пациента с анапластической астроцитомой (ревизия послеоперационной раны, удаление костного лоскута в связи с развитием местных гнойно-воспалительных осложнений).

При сравнении гистологической картины опухолей обращает на себя внимание различие в частоте выявляемости пролиферации сосудов ( $p < 0,001$ ) и пролиферации эндотелия ( $p < 0,01$ ) в группах сравнения. Наиболее часто пролиферация сосудов отмечалась в гемистоцитарных астроцитомах (87,0%). В анапластических астроцитомах пролиферация сосудов встречалась чуть реже (61,5%), а в диффузных астроцитомах практически отсутствовала (6,7%). Проллиферация эндотелия сосудов также преобладала в гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах (56,6% и 53,8% соответственно), в диффузных астроцитомах она отмечалась лишь однажды (6,7%). Микронекрозы редко встречались только в гемистоцитарных

астроцитомах (13,0%). Также в гемистоцитарных астроцитомах чаще отмечался клеточный и/или ядерный полиморфизм (82,6%) ( $p < 0,05$ ).

При выполнении ИГХ-исследования наблюдались достоверные различия в уровне экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $p < 0,001$ ). В гемистоцитарных астроцитомах высокий уровень экспрессии Ki-67 ( $>5\%$ ), характерный для злокачественных астроцитом, встречался в 70,8% случаев. В то же самое время в анапластических астроцитомах он всегда был высоким, а в диффузных астроцитомах, наоборот, низким.

Проводилось изучение молекулярно-генетического профиля опухолей в трех указанных группах. Частота мутаций в гене IDH1 (R132H) была максимальной в диффузных астроцитомах (78,6%), тогда как в гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах она встречалась несколько реже (62,5% и 64,3% соответственно). В классификации ВОЗ (2016) гемистоцитарные астроцитомы обозначены как вариант диффузных астроцитом с соответствующей морфологией и с наличием мутации в генах IDH1/IDH2 (Louis D.N., 2016). Однако отмечается, что роль данных aberrаций именно в гемистоцитарных астроцитомах до настоящего момента однозначно не определена (Мацко Д.Е., 2016; Dubbink H.J., 2009; Ahmadi R., 2012; Ohta T., 2014), поэтому пациенты с морфологической картиной гемистоцитарных астроцитом с отсутствием мутации в генах IDH1/IDH2 также были включены в исследование.

Экспрессия гена VEGF в гемистоцитарных астроцитомах была промежуточной по сравнению с диффузными и анапластическими астроцитомами ( $1,1 \pm 2,1$ ,  $0,7 \pm 1,4$  и  $1,4 \pm 1$  соответственно). При этом выявлена достоверная взаимосвязь экспрессии гена VEGF и уровня экспрессии Ki-67 у пациентов всех групп ( $p < 0,05$ ). Экспрессия гена TP в гемистоцитарных астроцитомах и анапластических астроцитомах соответствовала среднему уровню экспрессии гена ( $0,3 \pm 1,8$  vs  $0,7 \pm 1,4$ ), в диффузных астроцитомах этот показатель был ниже ( $1,6 \pm 2,2$ ) и соответствовал низкому уровню экспрессии гена. Гены VEGF и TP являются показателями неоангиогенеза опухоли, а более

высокие показатели их экспрессии могут указывать на хорошо развитую сосудистую сеть опухоли, что характерно для злокачественных астроцитом. Во всех группах экспрессия гена C-kit соответствовало низкому уровню экспрессии без значимых отличий друг от друга, при этом отмечалась зависимость экспрессии гена C-kit от ИГХ-экспрессии Ki-67 ( $p < 0,05$ ). Экспрессия гена MGMT в гемистоцитарных астроцитомах ни в одном случае не была высокой, а средние значения экспрессии принципиально не отличались в группах сравнения. Также значимо не отличались экспрессии генов  $\beta$ -tubulin III и ERCC-1, при этом экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III соответствовала высокому уровню экспрессии, а ERCC-1 – среднему. Наконец, экспрессия гена PDGFRA в анапластических астроцитомах была выше, чем в гемистоцитарных астроцитомах и диффузных астроцитомах ( $-1,6 \pm 1$ ,  $-0,6 \pm 1,8$  и  $-0,5 \pm 1,7$  соответственно), все значения соответствовали среднему уровню экспрессии.

Всем пациентам с анапластическими астроцитомами и гемистоцитарными астроцитомами (кроме одного) после операции проводилась ЛТ, при диффузных астроцитомах – в 66,7%. ХТ чаще всего выполнялась у больных с анапластическими астроцитомами (93,3%), при гемистоцитарных астроцитомах – в 79% случаев, в группе диффузных астроцитом ХТ выполнялась редко (26,7%).

Уменьшение размеров опухоли более чем на 50% (положительный ответ) в объеме после проведения ЛТ и ХТ чаще всего отмечалось в анапластических астроцитомах (40,0%), в гемистоцитарных астроцитомах – реже (16,7%), при диффузных астроцитом положительный ответ на терапию наблюдался лишь однажды. Во всех случаях положительного ответа опухоли на послеоперационное лечение была проведена ЛТ, ХТ в 80% случаев выполнялась с использованием темозоломида (в этом случае ни у одного пациента уровень экспрессии гена MGMT не был высоким), у оставшихся пациентов использовалась схема PCV.

При оценке ОВ методом Каплан-Майера отмечались достоверные отличия данного показателя у больных с гемистоцитарными астроцитомами и

анапластическими астроцитомами от диффузных астроцитом ( $p < 0,05$ ). При сравнении БРП между группами отмечалась схожая тенденция. Но ОВ достоверно негативное влияние у пациентов всех групп оказывали: распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга ( $p < 0,05$ ), пролиферация сосудов ( $p < 0,05$ ), ИГХ-экспрессия индекса пролиферативной активности Ki-67  $> 5\%$  ( $p < 0,01$ ), отсутствие мутации в гене IDH1 ( $p < 0,01$ ).

Медиана БРП пациентов с гемистоцитарными астроцитомами составила 89 нед, за вычетом трех пациентов с коротким периодом наблюдения (менее 75 нед) при отсутствии рецидива. БРП продолжительностью до 89 нед условно считался «ранним». Произведена оценка факторов риска раннего рецидива опухоли. Всего выделено 10 факторов, которые способствовали ранней прогрессии заболевания, причем наиболее значимыми были показатели молекулярно-генетического исследования. Достоверным фактором, влияющим на ранний рецидив гемистоцитарных астроцитом, оказалась экспрессия гена VEGF  $\Delta Ct < 1,15$  ( $p < 0,05$ ). Также значимыми молекулярно-генетическими маркерами оказались экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III  $\Delta Ct < 0,65$  (OR –33) и отсутствие мутации в гене IDH1 (R132H) (OR –11,6).

По результатам МРТ головного мозга наибольшую информативность для прогнозирования течения заболевания имеет накопление опухолью контрастного вещества (OR – 10,7). Распространение опухоли в глубокие структуры полушарий головного мозга и размер опухоли больше 6 см в максимальном измерении имели меньшее значение (OR – 4,5 и OR – 3,3 соответственно).

Из морфологических характеристик значимыми оказались пролиферация сосудов (OR –8,3), ИГХ-экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 (более 5%) (OR – 4,5) и умеренная пролиферация эндотелия сосудов (OR – 2,5).

На основании данных инструментального и морфо-молекулярного исследований выявлена подгруппа «анапластических гемистоцитарных

астроцитом (GIII)», для которых характерно наличие пролиферации сосудов, высокий уровень экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 (>5%), экспрессия гена VEGF  $\Delta Ct < 1,15$ , более частое накопление контраста по данным МРТ головного мозга, умеренная пролиферация эндотелия, высокий уровень экспрессии гена TP. Пациентам данной подгруппы целесообразно назначать помимо ЛТ также и ХТ, что является стандартом для всех астроцитом GIII.

## ВЫВОДЫ

1) Клиническая картина заболевания в случае гемистоцитарных астроцитом в целом сходна с диффузными и анапластическими астроцитомами. В гемистоцитарных астроцитомах чаще, чем в диффузных астроцитомах, отмечается накопление контраста по МРТ головного мозга, выявляется высокий уровень экспрессии Ki-67 ( $>5\%$ ) ( $p < 0,001$ ), пролиферация сосудов ( $p < 0,001$ ), пролиферация эндотелия ( $p < 0,01$ ), клеточный и/или ядерный полиморфизм ( $p < 0,05$ ).

2) Гемистоцитарные астроцитомы характеризуются более низкой частотой встречаемости мутации в генах IDH1/IDH2, чем диффузные астроцитомы. Среднее значение экспрессии генов VEGF и TP в гемистоцитарных астроцитомах выше, чем в диффузных астроцитомах, что является косвенным признаком их более развитой сосудистой сети. Выявлена достоверная взаимосвязь между экспрессией гена VEGF и уровнем экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67 ( $\leq 5\%$  и  $> 5\%$ ) ( $p < 0,05$ ).

3) Общая выживаемость у больных с гемистоцитарными астроцитомами достоверно хуже, чем при диффузных астроцитомах, и сходна с таковой у больных с анапластическими астроцитомами ( $p < 0,05$ ). Достоверными факторами, оказывающими негативное влияние на общую выживаемость, являются: локализация опухоли в глубоких отделах полушария головного мозга, пролиферация сосудов, экспрессия Ki-67  $> 5\%$  и отсутствие мутации в гене IDH1 ( $p < 0,05$ ).

4) Экспрессия гена VEGF  $\Delta Ct < 1,15$  является наиболее значимым фактором прогноза риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом ( $p < 0,05$ ). Дополнительную информацию о более высоком риске раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом могут дать: экспрессия гена  $\beta$ -tubulin III  $\Delta Ct < 0,65$ , отсутствие мутации в гене IDH1, накопление опухолью контраста по МРТ головного мозга, Ki-67  $> 5\%$ , пролиферация сосудов, умеренная пролиферация эндотелия сосудов, большой размер опухоли ( $> 6$  см в

максимальном измерении), распространение опухоли в глубокие отделы полушарий головного мозга.

5) На основании диагностических, морфо-молекулярных и прогностических критериев выделена подгруппа «анапластических гемистоцитарных астроцитом (GIII)», которая требует проведение комплексного лечения, аналогично лечебной тактике при анапластических астроцитомах.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) При подозрении на гемистоцитарную астроцитому по данным МРТ головного мозга в качестве первого этапа лечения необходимо проводить оперативное вмешательство независимо от предположительного заключения о степени злокачественности.

2) Помимо стандартного гистологического исследования материала опухоли целесообразно выполнение ИГХ (определение экспрессии индекса пролиферативной активности Ki-67) и молекулярно-генетического исследования (определение экспрессии генов VEGF, TP, MGMT,  $\beta$ -tubulin III, мутации в генах IDH1/IDH2, ко-делеции 1p19q).

3) Для оценки риска развития раннего рецидива гемистоцитарных астроцитом следует, в первую очередь, ориентироваться на экспрессию гена VEGF  $\Delta Ct < 1,15$ .

4) При наличии убедительных диагностических, морфо-молекулярных и прогностических критериев гемистоцитарные астроцитомы должны трактоваться как «анапластические гемистоцитарные астроцитомы GIII», а данным пациентам после операции, помимо ЛТ, необходимо назначать и ХТ, с учетом оценки чувствительности опухоли к различным химиопрепаратам по данным молекулярно-генетического анализа.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Так как гемистоцитарные астроцитомы являются очень редкой патологией, основная перспектива разработки данной темы заключается в проведении крупных многоцентровых международных исследований, что дало бы возможность включить в работу большее количество пациентов с гемистоцитарными астроцитомами. Кроме того, необходимо продолжить поиск новых молекулярно-генетических прогностических и предиктивных маркеров для гемистоцитарных астроцитом. Это позволит лучше понимать биологические основы их более агрессивного поведения, по сравнению с диффузными астроцитомами, и подобрать наиболее оптимальную тактику лечения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямова, О.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы / О.В. Абсалямова, О.Ю. Аникеева, А.В. Голанова. – М., 2013. – 41 с.
2. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / В.П. Боровиков. – М.: Горячая линия-Телеком, 2013. – 288 с.
3. Гайдаенко, К.П. Выбор оптимальной тактики химиотерапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга: Дис. ...канд. мед. наук / К.П. Гайдаенко. – СПб., 2011. – 174 с.
4. Крымский, В.А. Место лучевой терапии в комплексном лечении злокачественных глиом / В.А. Крымский // Материалы научно-практической конференции. – М., 2003. – С. 10–12.
5. Мацко, Д.Е. Нейроонкологиям / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко, Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 103–114.
6. Мацко, Д.Е. Новая классификация ВОЗ опухолей центральной нервной системы (2016) – вызов нейрохирургам, нейроморфологам и нейроонкологам / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко, А.Ю. Улитин и соавт. // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. – 2016. – Т. 8(3). – С. 5-9.
7. Мацко, Д.Е. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение) / Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов. – СПб., 1998. – 197 с.
8. Гринберг, М.С. Нейрохирургия / М.С. Гринберг. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 1008 с.
9. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М.: ГОЭТАР-МЕдиа, 2012. – 384 с.

10. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – СПб: ВмедА, 2005. – 266 с.

11. Abe, K. A gemistocytic astrocytoma demonstrated high intensity on MR images. Protein hydration layer / K. Abe, H. Hasegawa, Y. Kobayashi et al. // *Neuroradiology*. – 1990. – Vol. 32 (2). – P. 166–167.

12. Ahmadi, R. No prognostic value of IDH1 mutations in a series of 100 WHO grade II astrocytomas / R. Ahmadi, F. Stockhammer, N. Becker et al. // *J neurooncol*. – 2012. – Vol. 109 (1). – P. 15–22.

13. Arita, H. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss / H. Arita, Y. Narita, S. Fukushima et al. // *Acta neuropathol. (Berl.)*. – 2013. – Vol. 126 (2). – P. 267–276.

14. Avninder, S. Gemistocytic astrocytomas: histomorphology, proliferative potential and genetic alterations – a study of 32 cases / S. Avninder, M.C. Sharma, P. Deb et al. // *J neurooncol*. – 2006. – Vol. 78 (2). – P. 123–127.

15. Babu, R. Low-grade astrocytomas: the prognostic value of fibrillary, gemistocytic, and protoplasmic tumor histology: Clinical article / R. Babu, J.H. Bagley, J.G. Park et al. // *J neurosurg*. – 2013. – Vol. 119 (2). – P. 434–441.

16. Van den Bent, M.J. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial / M.J. van den Bent, D. Afra, O. de Witte et al. // *Lancet lond Engl*. – 2005. – Vol. 366 (9490). – P. 985–990.

17. Van den Bent, M.J. 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 lond Engl*. – 2017. – Vol. 390 (10103). – P. 1645–1653.

18. Bigner, S.H. Gene amplification in malignant human gliomas: clinical and histopathologic aspects / S.H. Bigner, P.C. Burger, A.J. Wong et al. // *J neuropathol exp neurol.* – 1988. – Vol. 47 (3). – P. 191–205.

19. Binabaj, M.M. The prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma: A meta-analysis of clinical trials / M.M. Binabaj, A. Bahrami, S. ShahidSales et al. // *J cell physiol.* – 2018. – Vol. 233 (1). – P. 378–386.

20. Böker, D.K. Mononuclear infiltrates in human intracranial tumors as a prognostic factor. Influence of preoperative steroid treatment. I. Glioblastoma / D.K. Böker, R. Kalff, F. Gullotta et al. // *Clin neuropathol.* – 1984. – Vol. 3 (4). – P. 143–147.

21. Burger, P.C. Tumors of the Central Nervous System. AFIP Atlas of Tumour Pathology / P.C. Burger, B.W. Scheithauer – Washington, DC: Amer Registry of Pathology, 2007. – 596 p.

22. Cavalla, P. Cyclin D1 expression in gliomas / P. Cavalla, A. Dutto, R. Piva et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 1998. – Vol. 95 (2). – P. 131–135.

23. Chaichana, K.L. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas / K.L. Chaichana, M.J. McGirt, J. Latta et al. // *J neurosurg.* – 2010. – Vol. 112 (1). – P. 10–17.

24. Chang, E.F. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults / E.F. Chang, J.S. Smith, S.M. Chang et al. // *J neurosurg.* 2008. – Vol. 109 (5). – P. 817–824.

25. De Witt Hamer, P.C. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis / P.C. De Witt Hamer, S.G. Robles, A.H. Zwinderman // *J clin oncol off j am soc clin oncol.* – 2012. – Vol. 30 (20). – P. 2559–2565.

26. Du, P. High ERCC1 expression is associated with platinum-resistance, but not survival in patients with epithelial ovarian cancer / P. Du, Y. Wang, L. Chen et al. // *Oncol lett.* - 2016. - Vol. 12, № 2. - P. 857–862.

27. Dubbink, H.J. IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide / H.J. Dubbink, W. Taal, R. van Marion et al // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73 (21). – P. 1792–1795.
28. Elvidge, A.R. Long-Term Follow-Up of 106 Cases of Astrocytoma, 1928–1939 / A.R. Elvidge, A. Martinez-Coll // *J neurosurg*. – 1956. – Vol. 13 (4). – P. 230–243.
29. Elvidge, A.R. The gliomas of the central nervous system. A study of 210 verified cases / A.R. Elvidge, W. Penfield, W. Cone // *Assoc res nerv ment dis*. – 1935. – Vol. 16. – P. 107–181.
30. Ferrara, N. VEGF as a therapeutic target in cancer / N. Ferrara // *Oncology*. – 2005. – Vol (3). – P. 11–16.
31. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.-P. Gerber, J. LeCounter // *Nat med*. – 2003. – Vol. 9 (6). – P. 669–676.
32. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications / J. Folkman // *New Engl j med*. – 1971. – Vol. 285 (21). – P. 1182–1186.
33. Geranmayeh, F. Microglia In Gemistocytic Astrocytomas / F. Geranmayeh, B.W. Scheithauer, C. Spitzer et al. // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 60 (1). – P. 159–166.
34. Ginsberg, L.E. The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series / L.E. Ginsberg, G.N. Fuller, M. Hashmi et al. // *Surg neurol*. – 1998. – Vol. 49 (4). – P. 436–440.
35. Godefroy, A. Perfusion MR imaging and MR spectroscopy of gemistocytic astrocytoma / A. Godefroy, S. Derrey, A. Laquerrière et al. // *J neuroradiol*. – 2012. – Vol. 39 (3). – P. 190–194.
36. Heesters, M.A. Analysis of proliferation and apoptosis in brain gliomas: prognostic and clinical value / M.A. Heesters, J. Koudstaal, K.G. Go et al. // *J neurooncol*. – 1999. – Vol. 44 (3). – P. 255–266.

37. Hegi, M.E. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma / M.E. Hegi, A.C. Diserens, T. Gorlia et al. // *New Engl j med.* – 2005. – Vol. 352 (10). – P. 997–1003.

38. Heo, Y.J. Prognostic relevance of gemistocytic grade II astrocytoma: gemistocytic component and MR imaging features compared to non-gemistocytic grade II astrocytoma / Y.J. Heo, J.E. Park, H.S. Kim et al. // *Eur radiol.* – 2017. – Vol. 27 (7). – P. 3022–3032.

39. Hilton, D.A. Accumulation of p53 and Ki-67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy / D.A. Hilton, S. Love, R. Barber et al. // *Neurosurgery.* – 1998. – Vol. 42. (4). – P. 724–729.

40. Hoshino, T. Gemistocytic astrocytes in gliomas. An autoradiographic study / T. Hoshino, B.C. Wilson, W.G. Ellis // *J neuropathol exp neurol.* – 1975. – Vol. 34 (3). – P. 263–281.

41. Jackson, R.J. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas / R.J. Jackson, G.N. Fuller, D. Abi-Said et al. // *Neuro-oncol.* – 2001. – Vol. 3 (3). – P. 193–200.

42. Jakola, A.S. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas / A.S. Jakola, K.S. Myrmet, R. Kloster et al. // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308 (18). – P. 1881–1888.

43. Jung, T.Y. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas / T.Y. Jung, S. Jung, J.H Moon et al. // *Clin neurol neurosurg.* – 2011. – Vol. 113 (9). – P. 752–757.

44. Kiliç, T. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas / T. Kiliç, K. Ozduman, I. Elmaci et al // *J clin neurosci j neurosurg soc australas.* – 2002. – Vol. 9 (5). – P. 549–552.

45. Killela, P.J. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal / P.J. Killela, Z.J. Reitman, Y. Jiao et al. // *Proc natl acad sci.* – 2013. – Vol. 110 (15). – P. 6021–6026.

46. Kim, Y.-H. Molecular Classification of Low-Grade Diffuse Gliomas / Y.H. Kim, S. Nobusawa, M. Mittelbronn et al. // *Am j pathol.* – 2010. – Vol. 177 (6). – P. 2708–2714.

47. Kösel, S. Genotype-phenotype correlation in gemistocytic astrocytomas / S. Kösel, B.W. Scheithauer, M.B. Graeber // *Neurosurgery.* – 2001. – Vol. 48 (1). – P. 187–194.

48. Kreth, F.W. Supratentorial World Health Organization Grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors / F.W. Kreth, M. Faist, R. Rossner et al. // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79 (2). – P. 370–379.

49. Kros, J.M. Ultrastructural and immunohistochemical segregation of gemistocytic subsets / J.M. Kros, S.Z. Stefanko, A.A. de Jong et al. // *Hum pathol.* – 1991. – Vol. 22 (1). – P. 33–40.

50. Kros, J.M. Proliferation of gemistocytic cells and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive oligodendroglial cells in gliomas: a MIB-1/GFAP double labeling study / J.M. Kros, W.C. Schouten, P.J. Janssen et al. // *Acta neuropathol. (Berl).* – 1996. – Vol. 91 (1). – P. 99–103.

51. Kros, J.M. Cytogenetic analysis of gemistocytic cells in gliomas / J.M. Kros, N. Waarsenburg, D.P. Hayes et al. // *J neuropathol exp neurol.* – 2000. – Vol. 59 (8). – P. 679–686.

52. Krouwer, H.G. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal / H.G. Krouwer, R.L. Davis, P. Silver // *J neurosurg.* – 1991. – Vol. 74 (3). – P. 399–406.

53. Liekens, S. Targeting platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase for cancer therapy / S. Liekens, A. Bronckaers, M.J. Pérez-Pérez et al. // *Biochem pharmacol.* – 2007. – Vol. 74 (11). – P. 1555–1567.

54. Louis, D.N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th edition / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler et al. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007. – 309 p.

55. Louis, D.N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised 4th edition / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler et al. – Lyon: International Agency Research Cancer, 2016. – 409 p.

56. Martins, D.C. Gemistocytes in astrocytomas: Are they a significant prognostic factor? / D.C. Martins, S.M. Malheiros, L.H. Santiago et al. // *J neurooncol.* – 2006. – Vol. 80 (1). – P. 49–55.

57. McGirt, M.J. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma / M.J. McGirt, K.L. Chaichana, M. Gathinji et al. // *J neurosurg.* – 2009. – Vol. 110 (1). – P. 156–162.

58. Mitiushkina, N.V. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides / N.V. Mitiushkina, A.G. Iyevleva, A.N. Poltoratskiy et al. // *Cancer cytopathol.* – 2013. – Vol. 121 (7). – P. 370–376.

59. Muragaki, Y. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? / Y. Muragaki, M. Chernov, T. Maruyama et al. // *Minim invasive neurosurg.* – 2008. – Vol. 51 (5). – P. 275–279.

60. Nissl, F. Zur histopathologie der paralytischen rindenerkrankung / F. Nissl // *Histol histopathol arb grosshirn.* – 1904. – Vol. 1. – P. 315.

61. Nowak-Sadzikowska, J. Postoperative irradiation of incompletely excised gemistocytic astrocytomas. Clinical outcome and prognostic factors / J. Nowak-Sadzikowska, B. Gliński, T. Szpytma et al. // *Strahlenther onkol organ dtsch rontgengesellschaft al.* – 2005. – Vol. 181 (4). – P. 246–250.

62. Ogashiwa, M. Morphological analysis of recurrence of glioma / M. Ogashiwa, M. Nakadai, Y. Asoh et al. // *Neurol med chir (Tokyo).* – 1985. – Vol. 25 (12). – P. 1010–1018.

63. Ohgaki, H. A case history of glioma progression / H. Ohgaki, K. Watanabe, A. Peraud et al. // *Acta Neuropathol (Berl.).* – 1999. – Vol. 97 (5). – P. 525–532.

64. Ohgaki, H. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas / H. Ohgaki, P. Kleihues // *J neuropathol exp neurol.* – 2005. – Vol. 64 (6). – P. 479–489.

65. Ohta, T. Alterations of the RRAS and ERCC1 Genes at 19q13 in Gemistocytic Astrocytomas / T. Ohta, Y.H. Kim, J.E. Oh et al. // *J neuropathol exp neurol.* – 2014. – Vol. 73 (10). – P. 908–915.

66. Okamoto, Y. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas / Y. Okamoto, P.L. Di Patre, C. Burkhard et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 2004. – Vol. 108 (1). – P. 49–56.

67. Osswald, M. Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network / M. Osswald, E. Jung, F. Sahm et al. // *Nature*. – 2015. – Vol. 528 (7580). – P. 93–98.

68. Ostrom, Q.T. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, P. Farah et al. // *Neuro-oncol.* – 2013. – Vol. 15 (2). – P. 1-56.

69. Ostrom, Q.T. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, P. Liao et al. // *Neuro-oncol.* – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 1-63.

70. Pallud, J. Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas / J. Pallud, D. Fontaine, H. Duffau et al. // *Ann neurol.* – 2010. – Vol. 68 (5). – P. 727–733.

71. Paulus, W. Localization of basic fibroblast growth factor, a mitogen and angiogenic factor, in human brain tumors / W. Paulus, C. Grothe, M. Sensenbrenner et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 1990. – Vol. 79 (4). – P. 418–423.

72. Pignatti, F. 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 j am soc clin oncol.* – 2002. – Vol. 20 (8). – P. 2076–2084.

73. Piva, R. p27/kip1 expression in human astrocytic gliomas / R. Piva, P. Cavalla, S. Bortolotto et al. // *Neurosci lett.* – 1997. – Vol. 234 (2–3). – P. 127–130.

74. Potts, M.B. Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas / M.B. Potts, J.S. Smith, A.M. Molinaro et al. // *J neurosurg.* – 2012. – Vol. 116 (2). – P. 365–372.

75. Quinones-Hinojosa, A. Schmidek & sweet operative neurosurgical techniques: indications, methods, and results / A. Quinones-Hinojosa. – 2012. – 2391 p.

76. Raschke, F. Tissue-type mapping of gliomas / F. Raschke, T.R. Barrick, T.L. Jones et al. // *Neuroimage Clin.* – 2018. – P. 101648.

77. Reis, R.M. Genetic evidence of the neoplastic nature of gemistocytes in astrocytomas / R.M. Reis, A. Hara, P. Kleihues et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 2001. – Vol. 102 (5). – P. 422–425.

78. Reuss, D.E. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities / D.E. Reuss, A. Kratz, F. Sahm et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 2015. – Vol. 130 (3). – P. 407–417.

79. Ridley, A. Lymphocytic infiltration in gliomas: evidence of possible host resistance / A. Ridley, J.B. Cavanagh // *Brain j neurol.* – 1971. – Vol. 94 (1). – P. 117–124.

80. Sahm, F. Gain of 12p encompassing CCND2 is associated with gemistocytic histology in IDH mutant astrocytomas / F. Sahm, A. Korshunov, D. Schrimpf et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 2017. – Vol. 133 (2). – P. 325–327.

81. Simkin, P.M. Magnetic resonance imaging features of gemistocytic astrocytoma / P.M. Simkin, N. Yang, A. Tsui et al. // *J med imaging radiat oncol.* – 2016. – Vol. 60 (6). – P. 733–740.

82. Stummer, W. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial / W. Stummer, U. Pichlmeier, T. Meinel et al. // *Lancet oncol.* – 2006. – Vol. 7 (5). – P. 392–401.

83. Takeuchi, J. Perivascular lymphocytic cuffing in astrocytomas / J. Takeuchi, R.O. Barnard // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 1976. – Vol. 35 (3). – P. 265–271.

84. Tamiya, T. High cyclin E/low p27Kip1 expression is associated with poor prognosis in astrocytomas / T. Tamiya, S. Mizumatsu, Y. Ono et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 2001. – Vol. 101 (4). – P. 334–340.

85. Tihan, T. Definition and Diagnostic Implications of Gemistocytic Astrocytomas: A Pathological Perspective / T. Tihan, P. Vohra, M.S. Berger et al. // *J neurooncol.* – 2006. – Vol. 76 (2). – P. 175–183.

86. Van Veelen, M.L. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery / M.L. van Veelen, C.J. Avezaat, J.M. Kros et al. // *J neurol neurosurg ps.* – 1998. – Vol. 64 (5). – P. 581–587.

87. Walker, A.J. FDA Approval of Palbociclib in Combination with Fulvestrant for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer / A.J. Walker, S. Wedam, L. Amiri-Kordestani et al. // *Clin cancer res j am assoc cancer res.* – 2016. – Vol. 22 (20). – P. 4968–4972.

88. Watanabe, K. Role of gemistocytes in astrocytoma progression / K. Watanabe, O. Tachibana, Y. Yonekawa et al. // *Lab investig j tech methods pathol.* – 1997. – Vol. 76 (2). – P. 277–284.

89. Watanabe, K. p53 and PTEN gene mutations in gemistocytic astrocytomas / K. Watanabe, A. Peraud, C. Gratas et al. // *Acta neuropathol (Berl.)*. – 1998. – Vol. 95 (6). – P. 559–564.

90. Watanabe, T. IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas / T. Watanabe, S. Nobusawa, P. Kleihues // *Am j pathol.* – 2009. – Vol. 174 (4). – P. 1149–1153.

91. Weller, M. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas / M. Weller, M. van den Bent, J.C. Tonn et al. // *Lancet oncol.* – 2017. – Vol. 18 (6). – P. e315–e329.

92. Wick, W. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide / W. Wick, C. Hartmann, C. Engel et al. // *J clin oncol j am soc clin oncol.* – 2009. – Vol. 27 (35). – P. 5874–5880.

93. Wick, W. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide / W. Wick, P. Roth, C. Hartmann et al. // *Neuro-oncol.* – 2016. – Vol. 18 (11). – P. 1529–1537.

94. Wöhrer, A. The Austrian Brain Tumour Registry: a cooperative way to establish a population-based brain tumour registry / A. Wöhrer, T. Waldhör, H. Heinzl et al. // *J neurooncol.* – 2009. – Vol. 95 (3). – P. 401–411.

95. Yang H.J. The significance of gemistocytes in astrocytoma / H.J. Yang, J.E. Kim, S.H. Paek et al. // *Acta neurochir (Wien).* – 2003. – Vol. 145 (12). – P. 1097–1103.

96. Zhao, H. The prognostic value of MGMT promoter status by pyrosequencing assay for glioblastoma patients' survival: a meta-analysis / H. Zhao, S. Wang, C. Song et al. // *World j surg oncol.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 261.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Таблица 36. – Обзор исследований, посвященных гемистоцитарным астроцитомам.

Авторы	Число случаев	Средний возраст пациентов	Пол м/ж	Локализация опухоли	Степень злокачественности (Grade)	ГИ (%)	Средняя выживаемость (месяцы)	Морфологическая характеристика, ИГХ	Молекулярно-генетические особенности
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A.R. Elvidge с соавт. (1956)	24	38.2	н/д	Левое полушарие – 14 Правое полушарие – 10	ГА	н/д	44 (18 пациентов)	ВОЗ	н/д
H.G. Krouwer с соавт. (1991)	13 15	48.5 38.3	12/1 9/6	Левое полушарие – 13 Правое полушарие – 15	ГА GIII	> 60 20-60	136.5 (недель) 135.6 (недель)	Плотноклеточность, увеличение ядерно- цитоплазматического отношения, митозы	н/д
J.M. Kros с соавт. (1996)	7	22-76	н/д	н/д	ГА GIII	н/д	н/д	MIB1 – 5-40%	н/д
K. Watanabe с соавт. (1998)	28	40	19/9	Супратенториально	ГА GII – 17 Анапластическая ГА GIII – 11	15.2-58.0 20.0-46.6	н/д	ВОЗ (GII) ВОЗ (GIII)	Мутация в гене TP53 – 82% Мутация в гене PTEN: GII – 0%; GIII – 18%
J.M. Kros с соавт. (2000)	4	47	2/2	н/д	АА с гемистоцитарным компонентом GIII	н/д	н/д	ВОЗ (GIII)	Анеуплоидия – 50% Увеличение копийности в 7 хромосоме – 25% Делеция в 10 хромосоме – 50%
S. Kosel с соавт. (2001)	25	43	16/9	Супратенториально	ГА GII – 5 ГА GIII – 12 ГА GIV – 8	41 40 42	113.5 37 13	MIB-1 – 0.10-44.75% GIV: наибольшее количество малых, неокруглых, атипичных ядер	Мутация в гене TP53 – 60% Мутация в гене TP53 – 75% Мутация в гене TP53 – 62%
R.M. Reis с соавт. (2001)	6	35.5	4/2	н/д	ГА GII – 5 ГА GIII – 1	15.2-43.3 32.8	н/д	ВОЗ (GII, GIII)	Мутация в гене TP53 – 100%
H.J. Yang с соавт. (2003)	15 10	42	16/9	Лобная доля – 16 Теменная доля – 5 Височная доля – 4 Глубокие отделы полушария мозга – 1	ГА GII – 14 ГА с признаками анаплазии GIII – 11	> 60 20-60	GII – 77 GIII – 25  GII – 158 GIII – 8	ВОЗ (GII, GIII) Ki-67 LI – 1.40% Bcl-2 LI – 3.13% P53 LI – 12.0%  Ki-67 LI – 2.50% Bcl-2 LI – 3.21% P53 LI – 12.1%	н/д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Y. Okamoto с соавт. (2004)	9	50	7/2	н/д	ГА GII	н/д	39.3	ВОЗ (GII)	Мутация в гене TP53 – 88% Потеря гетерозиготности в 1p и 19q хромосомах – 0%
J. Nowak- Sadzikowska с соавт. (2005)	48	36	26/22	Лобная доля – 26 Височная доля – 13 Затылочная доля – 9	ГА GII	н/д	БРП 30.5 (38 пациентов)	ВОЗ (GII)	н/д
D.C. Martins с соавт. (2006)	20 19	34.8 36.2	11/9 13/6	Супратенториально	ГА GII – 17, GIII 3 ГА GII – 15, GIII – 4	< 16.8 > 16.8	н/д 95.2	ВОЗ (GII, GIII) P53 – 74.4% Vcl-2 – 100%	н/д
S. Avninder с соавт. (2006)	32	34.6	5.4:1	Лобная доля – 19 Лобная и теменная доли – 4 Теменная доля – 4 Височная доля – 3 Островковая доля – 1 Затылочная доля – 1	н/д	12.2-80.8	н/д	Митозы, ПЛИ, многоядерные гемистоциты MIB-1 LI – 3.7% P53 – 75% P53 LI – 33.3% P27 – 71.5% P27 LI – 23% Cyclin D1 – 71.5% CD3 – 43.8% CD20 – 6.25% CD68 – 43.8%	н/д
T. Tihan с соавт. (2006)	14	39.2	9/5	Лобная доля – 7 Теменная доля – 1 Височная доля – 5 Затылочная доля – 1	ГА GIII – 13 ГА GIV – 1	н/д	56.2	Митозы (GIII) Сосудистая пролиферация, некроз (GIV)	н/д
R. Babu с соавт. (2013)	145	46	85/60	Головной мозг 10 Лобная доля – 52 Височная доля – 26 Теменная доля – 23 Затылочная доля – 4 Другие отделы головного мозга – 30	ГА GII	> 20%	38	ВОЗ (GII)	н/д

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Т. Ohta с соавт. (2014)	42	45	1.8:1	н/д	ГА GII	> 20%	48.7	ВОЗ (GII)	Мутация в гене IDH1 – 74% Мутация в гене ERCC-1 – 24% Мутация в гене RRAS – 17% Ко-делеция 1p19q – 10% Делеция в 10q хромосоме – 10% Мутация в гене TERT – 5%
Р.М. Simkin с соавт. (2016)	16	50	9/7	Лобная доля – 8 Височная доля – 1 Лобная и височная доли 3 Теменная доля – 1 Таламус 1 Ствол головного мозга – 1 Множественные 1	ГА GII – 8  АА с гемистоцитарным компонентом GIII – 8	20-90  10-88	н/д	ВОЗ (GII)  ВОЗ (GIII)	н/д
Ф. Sahm с соавт. (2016)	24	н/д	н/д	н/д	ГА GII – 9 АА с гемистоцитарным компонентом GIII – 15	> 20%	н/д	ВОЗ (GII)  ВОЗ (GIII)	Увеличение копийности в 12p хромосоме: GII – 89%, GIII – 87%

Примечания: АА – анапластическая астроцитома; ГА – гемистоцитарная астроцитома; ГИ – гемистоцитарный индекс; ж-женщины; н/д – нет данных; ПЛИ – периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация.

Приложение 2. Таблица 37. – Классификация опухолей ЦНС ВОЗ (2016) (Louis D.N., 2016).

Тип опухоли	МКБ/О	Степень злокачественности (G)
1	2	3
<b>Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли</b>		
Диффузная астроцитома, с мутацией в гене IDH	9400/3	G=II
Гемистоцитарная астроцитома, с мутацией в гене IDH	9411/3	G=II
Диффузная астроцитома, без мутаций в гене IDH	9400/3	G=II
Диффузная астроцитома, БДУ	9400/3	G=II
Анапластическая астроцитома, с мутацией в гене IDH	9401/3	G=III
Анапластическая астроцитома, без мутаций в гене IDH	9401/3	G=III
Глиобластома, без мутаций в гене IDH	9440/3	G=IV
Гигантоклеточная глиобластома	9441/3	G=IV
Глиосаркома	9442/3	G=IV
Эпителиоидная глиобластома	9440/3	G=IV
Глиобластома, с мутаций в гене IDH	9445/3	G=IV
Глиобластома, БДУ	9440/3	G=IV
Диффузная глиома средней линии, с мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)	9385/3	G=IV
Олигодендроглиома, с мутаций в гене IDH и ко-делецией 1p/19q	9450/3	G=II
Олигодендроглиома, БДУ	9450/3	G=II
Анапластическая олигодендроглиома, с мутаций в гене IDH и ко-делецией 1p/19q	9451/3	G=III
Анапластическая олигодендроглиома, БДУ	9451/3	G=III

1	2	3
Олигоастроцитома, БДУ	9382/3	G=II
Анапластическая олигоастроцитома, БДУ	9382/3	G=III
Другие астроцитарные опухоли		
Пилоцитарная астроцитома	9421/1	G=I
Пиломиксоидная астроцитома	9425/3	G=II
Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома	9384/1	G=I
Плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3	G=II
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома	9424/3	G=III
Эпендимарные опухоли		
Субэпендимомма	9383/1	G=I
Миксопапиллярная эпендимомма	9394/1	G=I
Эпендимомма	9391/3	G=II
Папиллярная эпендимомма	9393/3	G=II
Светлоклеточная эпендимомма	9391/3	G=II
Таницитарная эпендимомма	9391/3	G=II
Эпендимомма, с химерой RELA (RELA fusion-positive)	9396/3	
Анапластическая эпендимомма	9392/3	G=III
Другие глиомы		
Хордоидная глиома III желудочка	9444/1	G=II
Ангиоцентрическая глиома	9432/1	G=I
Астробластома	9430/3	G=IV
Опухоли сосудистого сплетения		
Папиллома сосудистого сплетения	9390/0	G=I
Атипическая папиллома сосудистого сплетения	9390/1	G=II
Карцинома сосудистого сплетения	9390/3	G=III

1	2	3
<b>Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли</b>		
Дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	9413/0	G=I
Ганглиоцитома	9492/0	G=I
Ганглиоглиома	9505/1	G=I
Диспластическая ганглиоцитома	9505/3	
Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (болезнь Лермитт&Дюкло)	9493/0	G=I
Десмопластическая ганглиоцитома и ганглиоглиома у детей	9412/0	
Папиллярная глионейрональная опухоль	9509/0	G=I
Розеткообразующая глионейрональная опухоль	9509/0	G=I
Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль		неизвестна
Центральная нейроцитома	9506/1	G=II
Внежелудочковая нейроцитома	9506/1	G=II
Липонейроцитома мозжечка	9306/1	G=II
Параганглиома	8693/1	G=I
<b>Опухоли пинеальной области</b>		
Пинеоцитома	9361/1	G=I
Паренхиматозная опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки	9362/3	G=II-III
Пинеобластома	9362/3	G=IV
Папиллярная опухоль пинеальной области	9395/3	G=II-III
<b>Эмбриональные опухоли</b>		
<b>Медуллобластомы, определяемые генетически</b>		
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада WNT	9475/3	G=IV
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH и мутацией в гене TP53	9476/3	G=IV
Медуллобластома, с активацией сигнального каскада SHH и без мутаций в гене TP53	9471/3	G=IV

1	2	3
Медуллобластома, без активации сигнальных каскадов WNT/SHH	9477/3	
Медуллобластома, группа 3		G=IV
Медуллобластома, группа 4		G=IV
Медуллобластомы, определяемые гистологически		
Медуллобластома, классическая	9470/3	G=IV
Медуллобластома, десмопластическая / нодулярная	9471/3	G=IV
Медуллобластома с выраженной нодулярностью	9471/3	G=IV
Медуллобластома, крупноклеточная / анапластическая	9474/3	G=IV
Медуллобластомма, БДУ	9470/3	G=IV
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с повреждением гена C19MC	9478/3	G=IV
Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, БДУ	9478/3	G=IV
Медуллоэпителиома	9501/3	G=IV
Нейробластома ЦНС	9500/3	G=IV
Ганглионейробластома ЦНС	9490/3	G=IV
Эмбриональная опухоль ЦНС, БДУ	9473/3	G=IV
Атипичная тератоидная / рабдоидная опухоль	9508/3	G=IV
Эмбриональная опухоль ЦНС с рабдоидными чертами	9508/3	G=IV
<b>Опухоли черепных и спинальных нервов</b>		
Шваннома	9560/0	G=I
Клеточная шваннома	9560/0	G=I
Плексиформная шваннома	9560/0	G=I
Меланотическая шваннома	9560/1	G=I
Нейрофиброма	9540/0	G=I
Атипичная нейрофиброма	9540/0	G=I

1	2	3
Плексиформная нейрофиброма	9550/0	G=I
Периневриома	9571/0	G=I
Гибридные опухоли оболочек нерва		
Злокачественная опухоль периферического нерва (ЗОПН)	9540/3	G=II-IV
Эпителиоидная ЗОПН	9540/3	G=II-IV
ЗОПН с периневральной дифференцировкой	9540/3	G=II-IV
<b>Менингиомы</b>		
Менингиома	9530/0	G=I
Менинготелиальная менингиома	9531/0	G=I
Фиброзная менингиома	9532/0	G=I
Переходная менингиома	9537/0	
Псаммоматозная менингиома	9533/0	G=I
Ангиоматозная менингиома	9534/0	G=I
Микрокистозная менингиома	9530/0	G=I
Секреторная менингиома	9530/0	G=I
Менингиома с выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией	9530/0	G=I
Метапластическая менингиома	9530/0	G=I
Хордоидная менингиома	9538/1	G=II
Светлоклеточная менингиома	9538/1	G=II
Атипическая менингиома	9539/1	G=II
Папиллярная менингиома	9538/3	G=III
Рабдоидная менингиома	9538/3	G=III
Анапластическая (злокачественная) менингиома	9530/3	G=III
<b>Мезенхимальные неменинготелиоматозные опухоли</b>		
Солитарная фиброзная опухоль / гемангиоперицитомы		
Степень злокачественности (Grade) 1	8815/0	G=I

1	2	3
Степень злокачественности (Grade) 2	8815/1	G=II
Степень злокачественности (Grade) 3	8815/3	G=III
Гемангиобластома	9161/1	G=I
Гемангиома	9120/0	G=I
Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/3	G=III
Ангиосаркома	9120/3	G=III
Саркома Капоши	9140/3	G=III
Саркома Юинга / ПНЭО	9364/3	G=III
Липома	8850/0	G=I
Ангиолипома	8861/0	G=I
Гибернома	8890/3	G=III
Липосаркома	8850/3	G=III
Фиброматоз десмоидного типа	8821/1	G=III
Миофибробластома	8825/0	G=III
Воспалительная миофибробластическая опухоль	8825/1	G=III
Фибросаркома	8810/3	G=III
Недифференцированная плеоморфная саркома / злокачественная фиброзная гистиоцитома	8802/3	G=III
Лейомиома	8890/0	G=I
Лейомиосаркома	8890/3	G=III
Рабдомиома	8900/3	G=I
Рабдомиосаркома	8900/3	G=III
Хондрома	9220/0	G=I
Хондросаркома	9220/3	G=III
Остеома	9180/0	G=I
Остеохондрома	9210/0	G=I
Остеосаркома	9180/3	G=III

1	2	3
Меланоцитарные опухоли		
Оболочечный меланоцитоз	8728/0	
Оболочечная меланцитома	8728/1	
Оболочечная меланома	8720/3	
Оболочечный меланоматоз	8728/3	
Лимфомы		
Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома ЦНС Лимфомы ЦНС, ассоциированные с иммунодефицитом Диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома при СПИДе	9680/3	
EBV-позитивная диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, БДУ Лимфоматоидный грануломатоз	9766/1	
Внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома	9712/3	
Т-клеточные и НК/Т-клеточные лимфомы ЦНС		
Анапластическая крупноклеточная, ALK-позитивная лимфома	9714/3	
Анапластическая крупноклеточная, ALK-негативная лимфома	9702/3	
MALT-лимфома твердой мозговой оболочки	9699/3	
Гистиоцитарные опухоли		
Гистиоцитоз из клеток Лангергенса	9751/3	
Болезнь Эрдгейма-Честера	9750/1	
Болезнь Розан-Дорфмана		
Ювениальная ксантогранулома		
Гистиоцитарная саркома	9755/3	
Герминогенные опухоли		
Герминома	9064/3	
Эмбриональный рак	9070/3	

1	2	3
Опухоль желточного мешка	9071/3	
Хорионкарцинома	9100/3	
Тератома	9080/1	
Зрелая тератома	9080/0	
Незрелая тератома	9080/3	
Тератома со злокачественной трансформацией	9084/3	
Смешанная герминогенная опухоль	9085/3	
Опухоли турецкого седла		
Краниофарингиома	9350/1	G=I
Адамантинозная краниофарингиома	9351/1	G=I
Папиллярная краниофарингиома	9352/1	G=I
Гранулоклеточная опухоль области турецкого седла	9582/0	G=I
Питуицитома	9432/1	G=I
Веретенклеточная онкоцитома	8290/0	G=I
Метастатические опухоли		

Приложение 3. Таблица 38. – Шкала Карновского.

<b>Индекс Карновского</b>	<b>Активность, %</b>
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90
Нормальная активность с усилием	80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской	40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20
Умиравший больной	10

Приложение 4. Таблица 39. – Список больных, вошедших в исследование.

№	ФИО	№ и.б. / а.к.
1	2	3
1	У-ов А.И.	а.к. 60481/2013
2	М-ва Ш.Ф.	а.к. 58333/2014
3	П-ов Э.С.	и.б. 2732/2016
4	К-ва Н.А.	и.б. 178/2016
5	Я-ва Е.Б.	и.б. 1613/2013
6	Н-ва Н.М.	и.б. 529/2011
7	С-ко С.С.	и.б. 14521/2017
8	К-ов Ф.Н.	и.б. 2104/2011
9	Н-ий А.С.	и.б. 17764/2015
10	Т-ва Е.М.	а.к. 2729/2015
11	Б-ов В.Ф.	а.к. 3750/2015
12	С-ва Н.В.	и.б. 1048/2013
13	Ш-ов А.В.	и.б. 23360/2015
14	П-ва Н.А.	и.б. 26433/2017
15	А-ов М.О.	и.б. 24386/2016
16	К-ая С.И.	и.б. 779/2013
17	К-ов А.Е.	и.б. 2216/2009
18	К-ов А.И.	а.к. 74373/2015
19	М-ов А.Н.	а.к. 5977/2015
20	С-ва И.В.	а.к. 7925/2018
21	С-ов А.В.	и.б. 1839/2014
22	Е-ев И.А.	и.б. 1453/2013
23	С-ев В.А.	а.к. 60482/2013
24	Р-ев С.П.	и.б. 2923/2010
25	К-ль А.А.	а.к. 24003/2008
26	Х-ов Р.Р.	и.б. 2817/2014
27	З-ин И.В.	а.к. 61914/2012
28	П-ко К.Ю.	и.б. 1807/2013
29	З-ов А.Х.	и.б. 2148/2012
30	К-ов Н.Г.	и.б.1630/2013
31	Б-на Л.А.	и.б. 2030/2014
32	Н-ва Е.Л.	и.б. 2212/2005
33	К-ва О.А.	и.б. 2386/2014
34	К-ин Д.В.	а.к. 37753/2016
35	К-на В.А.	и.б. 2436/2002
36	Н-ва Г.К.	и.б. 260/2002
37	П-ва Г.И.	и.б. 55/2004
38	К-ко Н.М.	а.к. 4325/2015
39	К-им М.В.	а.к. 25348/2012
40	Б-ва И.С.	а.к. 31307/2016

1	2	3
41	Б-ва Е.В.	а.к. 39234/2016
42	К-ва О.В.	а.к. 58332/2014
43	И-ов Д.С.	и.б. 20027/2015
44	М-ик Р.А.	а.к. 43317/2017
45	П-ов П.Л.	а.к. 40612/2015
46	С-ва Т.В.	и.б. 1785/2010
47	К-ин С.С.	и.б. 2926/2014
48	А-ва О.А.	и.б. 6115/2015
49	Б-ев А.А.	и.б. 30617/2016
50	Б-ко А.А.	и.б. 691/2000
51	С-ин А.Н.	и.б. 174/2000
52	Л-ев Ю.Б.	и.б. 1975/2005
53	П-ов И.М.	и.б. 1221/2006
54	М-ев А.М.	и.б. 3337/2010

Примечание: а.к. – амбулаторная карта; и.б. – история болезни.

«УТВЕРЖДАЮ»  
 проректор по учебной работе  
 ФГБОУ ВО СЗГМУ  
 им. И.И. Мечникова МЗ РФ  
 д.м.н., проф. С.А. Артюшкин  
 «04» 04 2018 г.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в учебный процесс кафедры нейрохирургии имени профессора А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова результатов научной работы по теме кандидатской диссертации «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения» аспиранта кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ Зрелова Андрея Андреевича.

Результаты работы: уточнение молекулярно-генетического профиля гемистоцитарных астроцитом, повышение эффективности лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами, формирование факторов прогноза риска развития раннего рецидива пациентов данной группы.

Мы, нижеподписавшиеся члены комиссии в составе:

председателя – декана хирургического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова д.м.н., проф. Земляного В.П.,

заведующего кафедрой нейрохирургии имени профессора А.Л. Поленова д.м.н., проф. Яковенко И.В.,

заведующего учебной частью кафедры имени профессора А.Л. Поленова к.м.н., Валерко В.Г.

удостоверяем, что результаты диссертационного исследования на тему:

«Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения» аспиранта кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ Зрелова Андрея Андреевича внедрены в 2018 г. в качестве лекции «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения» (2 часа) на цикле № 22 «Нейрохирургия» от 22.03.2018 г.

Акт внедрения обсужден и утвержден на заседании кафедры нейрохирургии имени профессора А.Л. Поленова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова № 5 от 04.04.2018 г.

Председатель комиссии:

Декан хирургического факультета  
 ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова



д.м.н., проф. Земляной В.П.

Члены комиссии:

Заведующий кафедрой нейрохирургии  
 имени профессора А.Л. Поленова



д.м.н., проф. Яковенко И.В.

Заведующий учебной частью  
 кафедры нейрохирургии  
 имени профессора А.Л. Поленова



к.м.н. Валерко В.Г.

УТВЕРЖДАЮ  
 Заместитель генерального  
 директора по научной работе  
 ФГБУ «Национальный  
 медицинский исследовательский центр  
 им. В.А. Алмазова» Минздрава России,  
 член-корр РАС, проф.  
 А.О. Конради

« 12 » 03 2018г.

### АКТ

#### внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: повышение эффективности лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами на основе анализа особенностей клинической картины, диагностики, морфо-молекулярного профиля и разработки критериев прогноза заболевания.

Автор предложения: Зрелов Андрей Андреевич – аспирант кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».

Предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науки в виде докладов, лекций, обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» (филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова), 4 нейрохирургическое отделение.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение результатов проведенного исследования, позволяет улучшить диагностику и результаты лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Заместитель директора по научно-лечебной работе  
 «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова»  
 (филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)



к.м.н. К. А. Самочерных

Руководитель отделения хирургии опухолей  
 головного и спинного мозга №1  
 «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова»  
 (филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)



д.м.н. М. М. Тастанбеков

Заведующий 4 нейрохирургическим отделением  
 «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова»  
 (филиал ФГБУ «НМИЦ» имени В. А. Алмазова)



к.м.н. Б. И. Сафаров

**УТВЕРЖДАЮ**  
 Главный врач ГБУЗ  
 «Ленинградская  
 областная клиническая больница»

д.м.н., проф.,  
 Т. В. Тюрина



» 03 2018г.

### АКТ внедрения

Наименование предложения: повышение эффективности лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Автор предложения: Зрелов Андрей Андреевич – аспирант кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ.

Название темы диссертационной работы, при выполнении которой сделано предложение: «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».

Предложение предназначено для диагностики и лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Практическое использование результатов данного исследования показало целесообразность их внедрения в научную и лечебно-профилактическую работу нейрохирургического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница».

Заместитель главного врача по хирургии,  
 заведующий нейрохирургическим отделением,  
 к.м.н.

В. М. Драгун

УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач СПб ГБУЗ «Городская  
 Мариинская больница»  
 д.м.н. Проф. заслуженный врач РФ  
 О. В. Емельянов



2018г.

## АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: повышение эффективности лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами на основе анализа особенностей клинической картины, диагностики, морфо-молекулярного профиля и разработки критериев прогноза заболевания.

Автор предложения: Зрелов Андрей Андреевич – аспирант кафедры нейрохирургии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».

Предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Форма внедрения: предложение реализовано в сфере практического здравоохранения, медицинской науке в виде докладов, лекций, обучения специалистов.

Уровень внедрения: местный.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение используется: СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», отделение нейрохирургии.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: использование в клинической практике результатов научной работы позволяет усовершенствовать диагностику и улучшить результаты лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Заместитель главного врача по хирургии  
 СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,  
 к.м.н.

Е. В. Липская

Заведующий нейрохирургическим отделением  
 СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,  
 к.м.н.

О. А. Павлов

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач СПб ГБУЗ  
«Александровская больница»  
д.м.н., проф., заслуженный врач РФ  
Ю. П. Линец



02 2018г.

## АКТ внедрения

Наименование предложения для внедрения: повышение эффективности лечения пациентов с гемистоцитарными астроцитомами. На основе изучения морфомолекулярного профиля гемистоцитарных астроцитов и разработки критериев прогноза заболевания среди них выделены 2 подгруппы (Grade II и Grade III). Для подгруппы гемистоцитарных астроцитов Grade III рекомендуется проведение комплексного лечения, которое в настоящее время им, как правило, не проводится.

Предложение усовершенствует существующий диагностический комплекс, алгоритм лечебной тактики у пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Автор предложения: Зрелов Андрей Андреевич, аспирант кафедры нейрохирургии им проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ.

Название темы диссертационной работы, при выполнении которой сделано предложение: **«Гемистоцитарные астроцитомы: клинические, морфологические, молекулярно-генетические особенности, тактика лечения».**

Предложение реализуется при лечении пациентов с гемистоцитарными астроцитомами.

Наименование учреждения и его подразделения, где данное предложение реализуется: СПб ГБУЗ «Александровская больница», нейрохирургическое отделение №2.

Предложение реализовано в сфере здравоохранения. Уровень внедрения: местный.

Заведующий нейрохирургическим отделением №2

А. И. Филлипов

Заместитель главного врача по хирургии к.м.н.

А. Е. Чикин