

«РОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. ПРОФ. А.Л. ПОЛЕНОВА –
ФИЛИАЛ ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МЗ РФ

На правах рукописи

КАЛЬМЕНС
ВЯЧЕСЛАВ ЯКОВЛЕВИЧ

ГЛИОСАРКОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОСОБЕННОСТИ
КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.01.18 – нейрохирургия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Улитин Алексей Юрьевич

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ГЛИОСАРКОМЫ ЦНС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая характеристика исследования	35
2.2 Краткая характеристика методов обследования	35
2.3 Краткая характеристика методов лечения.....	38
2.3.1 Хирургическое лечение	38
2.3.2 Адьювантные методы лечения	39
2.4 Краткая характеристика методов морфологического исследования.....	40
2.5 Методы статистической обработки материала	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1. Клинико-статистическая характеристика больных	42
с глиосаркомами	42
3.1.1. Клинико-статистическая характеристика общей группы больных	42
3.1.2. Клинико-статистическая характеристика больных с первичными и вторичными глиосаркомами	48
3.1.3. Клинико-статистическая характеристика больных глиосаркомой в разных возрастных группах	50
3.1.4 Клинико-статистическая характеристика больных с “менингиомоподобным” и “глиобластомоподобным” типом глиосарком	53
3.1.5 Клинико-статистическая характеристика больных с множественными глиосаркомами.....	57
3.2 Инструментальная диагностика у больных с глиосаркомами.....	57
3.2.1 Данные нейровизуализационных методов обследования больных	58
с глиосаркомой	58

3.2.2 Рентгенологические особенности вторичных глиосарком	60
3.2.3 Рентгенологические особенности “менингиомоподобных” и “глиобластомоподобных” глиосарком.....	60
3.3 Хирургическое лечение больных с глиосаркомами	67
3.3.1. Особенности хирургического лечения больных с глиосаркомой.....	67
3.3.2 Особенности хирургического лечения больных с глиосаркомой при первичных и повторных операциях	73
3.3.3 Особенности хирургического лечения больных с “менингиомоподобным” и ”глиобластомоподобным” типом глиосарком	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ	138

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГС – глиосаркома
ГБ – глиобластома
ТМО – твердая мозговая оболочка
МРТ – магнитно-резонансная томография
ЛТ – лучевая терапия
ХТ – химиотерапия
ИГХ – иммуногистохимия
ПЦР – полимеразно-цепная реакция
FISH - fluorescence *in situ* hybridization (флуоресцентная гибридизация *in situ*)
EGFR – receptor эпидермального фактора роста
PTEN – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью
PDGFRA – receptor тромбоцитарного фактора роста
GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок
MGMT – O⁶-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Глиосаркома (ГС) является редким опухолевым заболеванием ЦНС, т.к. наблюдается в 0,4% - 0,6% от числа всех первичных опухолей головного мозга и составляет от 1,0% до 8,0% всех злокачественных глиальных опухолей (Morantz R., 1976; Meis J., 1991; Lutterbach J., 2001; Walker G., 2013). Клиническая картина при глиосаркомах отличается от таковой при других вариантах глиобластом и характеризуется более злокачественным течением, выражающимся в быстром рецидивировании, склонности к метастазированию (Cerame M., 1985; Maiuri F., 1990; Meis J., 1990; Cervoni L., 1996; Lutterbach J., 2007; Shin-Hyuk Kang, 2011; Dawar R., 2012).

Результаты лечения глиосарком остаются неудовлетворительными. Средняя продолжительность жизни больных без проведения лечения составляет 4,0 мес, при проведении лечения – 8,0 - 9,0 мес (по данным разных авторов этот показатель варьирует от 6,0 до 14,8 мес, что свидетельствует о его высокой вариабельности) (Meis J., 1990; Maiuri F., 1990; Cervoni L., 1996; Lutterbach J., 2007; Shin-Hyuk Kang, 2011; Walker G., 2013; Zhang G., 2016).

Некоторые авторы выделяют два подтипа глиосарком: 1) с преобладанием саркоматозного компонента (по своим радиологическим и макроскопическим характеристикам опухоли имеют некоторую схожесть с менингиомами); 2) с преобладанием глиального компонента (опухоли обладают сходством с глиобластомами) (Morantz R., 1976; Perry J., 1995; Salvati M., 2005; Han S., 2010). Однако влияние подтипа глиосаркомы на течение заболевания остается неизвестным.

По мнению ряда авторов, выживаемость больных с глиосаркомой зависит от возраста пациента, объема резекции опухоли, проведения адьювантной лучевой терапии (Maiuri F., 1990; Cervoni L., 1996). В литературе имеются сведения об увеличении продолжительности жизни у больных с “менин-

гиомоподобными” глиосаркомами, по сравнению с группой опухолей, схожих по своей структуре с глиобластомами (Cervoni L., 1996; Salvati M., 2005; Han S., 2010), связанное с возможностью более радикального удаления “менингиомоподобных” глиосарком. Другая точка зрения базируется на отсутствии корреляции между продолжительностью жизни и объемом резекции опухоли (тотальным, субтотальным или частичным) (Kozak K., 2009). Это означает, что оценка влияния степени радикальности удаления опухоли на продолжительность жизни пациентов с глиосаркомой требует проведения дополнительных исследований.

Влияние химиотерапевтического лечения на результаты лечения больных с глиосаркомой также окончательно не установлено. Kang Shin-Hyuk (2011) отмечает увеличение продолжительности жизни у больных, получавших темозоламид в послеоперационном периоде (при метилированном продомтере MGMT), а L. Dakeun (2012) не обнаружил статистически достоверного увеличения продолжительности жизни у больных с глиосаркомой при проведении адьювантного химиотерапевтического лечения.

Таким образом, проблема диагностики и лечения больных с глиосаркомой еще далека от своего окончательного решения, а продолжительность жизни пациентов остается крайне низкой. Некоторые аспекты клинической, рентгенологической и морфологической диагностики у больных с глиосаркомой нуждаются в дополнительной детализации. Не установлены факторы, влияющие на продолжительность жизни у этой категории пациентов. Все вышеуказанное в совокупности с отсутствием работ отечественных авторов, посвященных данной проблеме, обуславливает актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Степень разработанности темы

В данной работе проведена комплексная оценка клинических, диагностических и прогностических особенностей больных с ГС. Так как, в соот-

ветствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2007, 2016гг) ГС является гистологическим вариантом ГБ, то подавляющее большинство авторов не выделяет эти опухоли в отдельные группы исследования, обсуждая и автоматически применяя к ним данные, полученные для ГБ. Вместе с тем, учитывая специфическую биморфную структуру ГС, эти опухоли должны изучаться отдельно. В доступной нам литературе, мы не встретили работ отечественных авторов, посвященных данной проблеме. В мировой литературе стоит отметить значительную противоречивость имеющихся данных: это касается и правомочности разделения ГС на две группы (“менингиомоподобные” и “глиобластомоподобные”), и оценки факторов, влияющих на прогноз заболевания, недостаточном освещении результатов хирургического и адъювантного лечения. В нашей работе, на достаточном клиническом материале с использованием средств статистической обработки материала проводится сравнительный анализ между ГС и ГБ, сравнительный анализ двух типов ГС, достоверно выделяются факторы, оказывающие влияние на продолжительность жизни пациентов.

Цель исследования

Повысить эффективность лечения больных с ГС на основе изучения их клинико-морфологических характеристик, особенностей диагностики, результатов хирургического и комбинированного лечения.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-статистические и диагностические особенности больных с церебральными ГС.
2. Сравнить два типа ГС (“менингиомоподобных” и “глиобластомоподобных”) и провести статистический анализ их клинических, рентгенологических, морфологических и прогностических особенностей.

3. Уточнить факторы, влияющие на среднюю продолжительность жизни больных с ГС на основе анализа ближайших и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения.
4. Оценить результаты комплексного лечения больных с глиосарком с учетом степени радикальности удаления опухоли и проведения адъювантной терапии.

Научная новизна исследования

Впервые в России на значительном клиническом материале произведен комплексный анализ клинико-статистических, диагностических, морфологических и прогностических особенностей глиосарком. Подтверждена целесообразность разделения глиосарком на два типа. Впервые проведен анализ ближайших и отдаленных результатов комплексного лечения больных с глиосаркомой, в том числе в зависимости от типа опухоли. Выявлены факторы, достоверно влияющие на прогноз данного заболевания. Оценена эффективность предложенной тактики лечения больных с глиосаркомой.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Результаты исследования позволили получить статистически достоверные представления о клинических, диагностических, морфологических и прогностических особенностях выделенных типов глиосарком, что способствует увеличению эффективности лечения данной группы больных.
2. Разработана тактика оптимального лечения пациентов с ГС
3. Полученные данные создают предпосылки для выбора направления дальнейших исследований, в первую очередь, связанных с уточнением молекулярно-генетических особенностей ГС и выбора оптимальных схем химиотерапевтического лечения.

Методология и методы исследования

Методология исследования основана на системном структурно-функциональном подходе, направленном на максимально полное изучение особенностей ГС как самостоятельной нозологической единицы. Изучались статистические, клинические, диагностические, морфологические, особенности ГС, а также результаты ближайших и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения. Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе изучалась доступная отечественная и иностранная литература, посвященная данной проблеме, и составление дизайна исследования. На втором этапе производился отбор пациентов и включение их в исследование, обработка архивных историй болезни, обследование и лечения собственных пациентов. На третьем этапе всем пациентам проводился сбор катамнестических данных. Четвертый этап подразумевал сравнительный анализ полученных данных с применением статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Совокупность диагностических и прогностических критериев позволяет разделить глиосаркомы на 2 типа: “менингиомоподобные” и “глиобластомоподобные”.

2. Факторами, достоверно влияющими на прогноз у больных глиосаркомой, являются пол, возраст, радикальность удаления опухоли, проведение адъюvantной лучевой терапии, положительная экспрессия гена p53.

3. Тактика лечения больных с глиосаркомой включает: максимально возможное радикальное удаление опухоли (с учетом принципа физиологической дозволенности) с последующим проведением адъюvantной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования внедрены в работу ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. акад. В.А.Алмазова, ГБУЗ “Мариинская больница”, ГБУЗ “Елизаветинская больница”. Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2016, 2017), VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2014), III Петербургском Онкологическом Форуме “Белые ночи 2017” (СПб, 2017).

Апробация работы проводилась на заседании ученого совета РНХИ им.проф.А.Л.Поленова – филиал ФГБУ НМИЦ им.В.А.Алмазова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ.

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автором самостоятельно разработан дизайн настоящего исследования, определена его цель и сформулированы задачи, выполнен сбор и обработка материалов, изучены данные литературы, проведено обобщение полученных результатов и осуществлен их анализ. Вклад соискателя в сбор статистического материала – 100%, в обработку материалов исследования – 90%, в обобщение и анализ результатов исследования – 100%.

Оценка клинических, рентгенологических особенностей, ближайшие и отдаленные результаты терапии церебральных глиосарком проводилась на основе анализа лечения 55 больных, в лечении 12 (21,8%) из которых автор принимал непосредственное участие.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с результатами собственных исследований, заключения выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, содержащего 104 источников, из них 3 отечественных и 101 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и 44 таблицами.

ГЛАВА 1. ГЛИОСАРКОМЫ ЦНС (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Глиосаркома – это редкое опухолевое заболевание головного мозга, гистологически представленное как участками злокачественно перерожденной глиальной, так и участками малигнизированной соединительной ткани. Глиальный компонент представлен глиобластомой, а мезенхимальный, как правило, фибросаркомой или злокачественной фиброзной гистиоцитомой. Однако в литературе описаны случаи, когда в качестве мезенхимального компонента глиосаркомы выступала остеосаркома, хондросаркома, ангиосаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома и липосаркома (Borota O., 2006; Miller C., 2006; Barresi V., 2006; Schittenhelm J, 2007; Fukuda T, 2008).

Термин впервые был предложен H. Stroebe в 1895г., однако он не получил широкого распространения до 1955г., когда I. Feigen and S. Gross описали три случая глиосаркомы и попытались выделить эти опухоли в отдельную нозологическую группу.

В соответствии с классификацией опухолей ЦНС (ВОЗ, 2007) глиосаркома рассматривались как один из гистологических вариантов глиобластомы, а по классификации опухолей ЦНС (ВОЗ, 2016) – относится к глиобластомам – IDH – wildtype.

По данным разных авторов, глиосаркомы составляют 0,4–0,6% от числа всех первичных опухолей головного мозга, от 1,0 до 8,0 % от всех злокачественных глиальных опухолей и около 2,0 % от всех глиобластом (Meis J., 1991; Ohgaki H., 2000, Lutterbach J., 2001, Machuca T.N., 2004; Kozak K., 2009; Walker G., 2013). В единичных сообщениях (Morantz R., 1976, Sarcar C., 1997, Zhang G., 2016) это соотношение выше (8%; 4,9% и 9,8% от всех глиобластом соответственно). Чаще всего глиосаркомы выявляются в пятой – седьмой декадах жизни, поражая несколько чаще мужчин, чем женщин (1,4-1,8:1) (Perry J., 1995; Ohgaki H., 2000; Lutterbach J., 2001; Kozak K., 2009; Walker G., 2013; Zhang G., 2016). У детей глиосаркомы развиваются крайне редко, хотя по-

dobnye soobshcheniya i vstrechayutsya v meditsinskoy literaturye (Okami N., 2002; Salvati M., 2006; Karremann M., 2010).

Глиосаркомы, в подавляющем большинстве случаев, располагаются супратенториально, наиболее часто поражая височные (34%), лобные (18,7%) и теменные (15%) доли головного мозга. Крайне редко (1,4%), глиосаркомы располагаются субтенториально (Kozak K, 2009). Частую височную локализацию глиосарком отмечают многие авторы (Morantz R., 1976; Perry J., 1995; Sarkar M., 1997; Galanis E., 1998; Lutterbach J., 2001; Salvati M., 2005; Zhang G., 2016), в то время ряд других (Meis J., 1990; Seunggu J., 2010) не обнаруживают подобной закономерности. Глиосаркомы не склонны диссеминировать по оболочкам мозга, ликворным или периваскулярным пространствам, однако в литературе имеются единичные сообщения о случаях первичного диффузного лептоменигиального глиосаркоматоза (Watanabe Y., 2008). Так же редко встречаются описания первичных спинальных глиосарком (Salvati M., 2006, Giuseppe M., 2002).

Клиническая картина у больных с глиосаркомами и с глиобластомами практически идентична и обусловлена как локализацией опухоли, так и процессом повышения внутричерепного давления. К наиболее распространенным симптомам относятся головная боль, тошнота, рвота, пароксизмальный синдром, двигательные расстройства. При объективном исследовании выявляются парезы, дисфазия, отек и атрофия дисков зрительных нервов, различные варианты гемианопсии (Feigen I., 1955; Morantz R., 1976, Meis J., 1990; Oghaki H., 2000; Machuca T., 2004; Seunggu J., 2010). Некоторые авторы сообщают о незначительном превалировании в клинической картине речевых расстройств, что может быть связано с частой локализацией глиосарком в височной доле (Perry J., 1995).

Таким образом, глиосаркомы также как и глиобластомы, наиболее часто встречаются у мужчин старше 50 лет. Схожим является и их преимущественно супратенториальное расположение, что во многом объясняет и схожесть клинической картины. Тем не менее, многие авторы отмечают боль-

шую склонность глиосарком к поражению височных долей головного мозга, что определяет и особенности их клиники.

Гистогенез глиосарком до сих пор является предметом дискуссии. Считается, что смешанные опухоли могут возникать в результате двух независимых неопластических процессов: в результате индукции одной опухолью другой или же в результате злокачественной трансформации определенных клеточных элементов первичной опухоли с формированием злокачественно перерожденной ткани иной гистологической структуры.

Многие авторы предполагают, что саркоматозный компонент глиосаркомы развивается в результате злокачественной трансформации мезенхимальной ткани под воздействием факторов роста и онкогенов, выделяемых злокачественным глиальным компонентом (так называемая, горизонтальная злокачественная трансформация) (Goldenberg D., 1982). I.Feigin и S.Gross (1955) считали, что глиосаркомы возникают в результате опухолевой трансформации эндотелия сосудов в предсуществующей глиобластоме, что было подтверждено рядом последующих исследований, которые позволили обнаружить в саркоматозном компоненте эндотелиальные маркеры, такие, как антигены к фактору Виллебранда и UEA-1 (GreenH.,1968; SchifferD.,1984). Однако проведенные иммуногистохимические методы исследования не выявили в саркоматозном компоненте опухоли значительной части глиосарком эндотелиальных маркеров (McComb R., 1982). Кроме того, бромдезоксиуридиновый индекс в эндотелиальных клетках глиобластом ниже, чем в паренхиматозных клетках, что также может свидетельствовать против данной теории (PerryJ.,1995). N.Kochi et al. (1987) на основании экспрессии в ткани глиосаркомы GFAP, антигена к фактору Виллебранда и моногистиоцитарных маркеров выявили, что основная часть глиосаркомы, вероятнее всего, исходит из гистиоцитов периваскулярных пространств в глиобластоме. Однако во многом этот вывод базировался на обнаружении в саркоматозном компоненте опухоли альфа-1-антитрипсина, который являясь моногистиоцитарным маркером, также определяется и в участках некроза, и в участках неспецифиче-

ской моноцитарно-макрофагальной реакции. J. Perry et al. (1995), в свою очередь, выявили в тканях глиосаркомы высокий уровень положительной реакции на гладкомышечный актин, что позволило им высказать гипотезу о возможном формировании саркоматозного компонента в результате пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки в предсуществующей глиобластоме.

Существует еще одна гипотеза, согласно которой саркоматозный компонент глиосаркомы образуется в результате дедифференцировки глиальной ткани с потерей глиальными элементами GFAP-позитивности (Meis J., 1990). Такого же мнения придерживается M. Nagaishi с коллегами (2012). Проведя тщательный хромосомный анализ, данные авторы выявили, что в мезенхимальном компоненте опухоли в отличие от глиального, имеется увеличение числа копий 13q13.3-q14.1 участка хромосомы с расположенными на нем генами STOML3, FREM2, LHFP, которые играют важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе. При дальнейшем исследовании была обнаружена амплификация генов STOML3, FREM2, LHFP исключительно в мезенхимальной порции опухоли с частотой 14 (22 %), 10 (16 %) и 7 (11%) соответственно и более интенсивное окрашивание (сверхэкспрессия) STOML3 и FREM2.

В настоящее время наиболее убедительно выглядит предположение ряда исследователей, согласно которому и глиальный, и саркоматозный компоненты глиосаркомы имеют моноклональное происхождение (об этом свидетельствует наличие идентичных генетических повреждений в обоих компонентах опухоли) и, скорее всего, развиваются из клеток-предшественников глии. Еще в 1984г. B.Ducatman и B.Scheithauer предложили концепцию “эктомезенхимы” – существование клеток нервного гребня, которые могут в дальнейшем приобретать как нейроэнтодермальную, так и мезенхимальную дифференцировку. W.Biernat в 1995 г. доказал, что в обоих компонентах опухоли имеется идентичная мутация гена p53. В дальнейшем R.Reis в 2000 г.

обнаружил идентичные мутации гена PTEN, делецию гена p16 и амплификацию CDK4 гена.

В 1990 г. J.Meis сформулировал следующие гистологические критерии, которые позволяют отнести опухоль к глиосаркоме:

- биморфная опухоль, которая состоит из двух злокачественных и четко определяемых клеточных популяций;
- одну из данных популяций составляет астроцитарная ткань, отвечающая критериям, необходимым для установления диагноза “глиобластома”;
- саркоматозный компонент опухоли представляет собой веретенообразно-клеточную саркому;
- как минимум, один участок саркоматозной ткани должен полностью занимать один участок поля зрения (десятикратное увеличение на окуляре и на объективе).

При установлении гистологического диагноза необходимо помнить, что возникающие в быстро растущей глиобластоме очаги некроза вызывают неопухолевую десмопластическую реакцию с формированием в структуре опухоли соединительнотканного компонента, что не является критерием для постановки диагноза глиосаркомы.

При иммуногистохимическом исследовании в глиальном компоненте обнаруживается глиальный фибриллярный кислый белок, а в саркоматозном – виментин и ретикулин (рисунок 1, рисунок 2). Дополнительные иммуногистохимические исследования для выявления актина, десмина, цитокератина позволяют произвести дополнительную дифференцировку гистологического варианта саркоматного компонента (Meis J., 1990 Koul R., 2008).

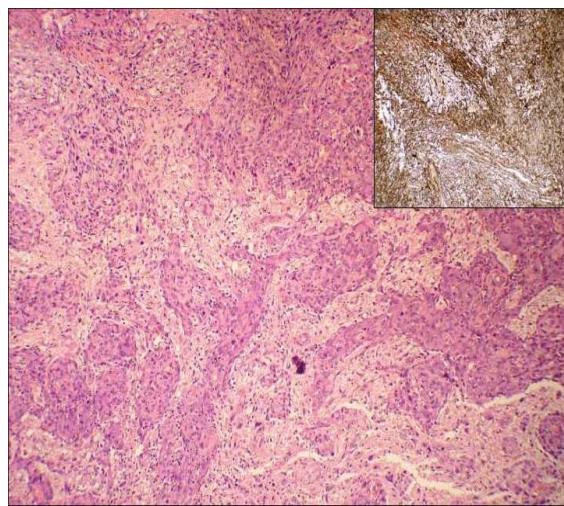


Рисунок 1.– Микрофотография (окраска гематоксилин и эозин, x10). Глиосаркома. Биморфный характер опухоли, состоящей из участков злокачественно перерожденной глиальной ткани и саркоматозного компонента. Внутренний рисунок демонстрирует резко положительную реакцию саркоматозного компонента при окраске на ретикулин

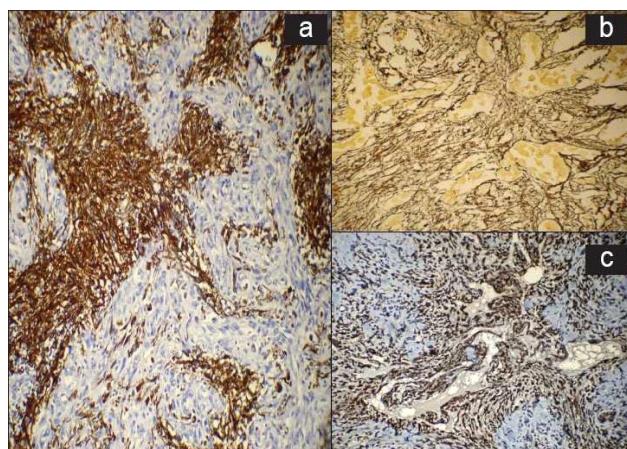


Рисунок 2. –Микрофотография (иммуногистохимическое исследование). Глиосаркома. а. (окраска на GFAP, x10): участки опухолевой ткани с положительной реакцией при окраске на GFAP, перемежающиеся с GFAP негативными участками; б. (окраска на ретикулин, x40): веретенообразные клетки с положительной реакцией при окраске на ретикулин, перемежающиеся с ретикулин-негативными участками с. (окраска на гладкомышечный актин, x40): участки опухоли с положительной реакцией при окраске на наличие гладкомышечного актина

При морфологическом исследовании глиосарком дифференциальный диагноз, как правило, проводится с другими гистологическими вариантами глиобластом, глиофибромами, ангиосаркомами и пр. Глиобластомы также

могут содержать соединительную ткань и вследствие инвазии опухоли в твердую мозговую оболочку, и в результате организации зон некроза или микроваскулярной пролиферации. В этом случае отсутствие характерной для глиосарком мозаичности расположения глиального и соединительнотканного компонентов позволяет установить правильный диагноз.

Глиофибромы – это крайне редкие опухоли ЦНС, которые так же как и глиосаркомы являются биморфными и состоят из глиального компонента, который может представлять собой низко- или высокозлокачественную глиому, и мезенхимального компонента, который не является саркомой. Первичные и метастатические саркомы ЦНС встречаются крайне редко и не содержат глиального компонента (Pardoa J., 2010).

Таким образом, гистологическая верификация диагноза “глиосаркома” достаточно сложна и требует зачастую не только проведения рутинных методов окраски, но и имmunогистохимического исследования биопсийного материала.

В 2002 г. B. Actor с соавторами провели молекулярно-генетическое исследование 20 глиосарком с помощью метода сравнительной геномной гибридизации и ИГХ-методов. По их данным, у больных с глиосаркомами наиболее часто встречаются генетические альтерации в 7 хромосоме (75 %). Увеличение копийности генетического материала отмечалось: в X хромосоме – у 20 % пациентов, в 20q и 9q хромосомах – у 15 %, в Y хромосоме – у 14 % и в 21q хромосоме – у 10 % пациентов. Потеря генетического материала наблюдалось в 10 и 9p хромосомах в 35 %, а в 13q хромосоме – в 15 %. При этом в 57 % случаев хромосомные aberrации наблюдались одновременно как в глиальной, так и в саркоматозной части образцов. В 2011г. C. Jimenez с коллегами провели сравнительный анализ хромосомных повреждений в саркоматозной и глиальной порциях и пришли к выводам, что в обеих порциях имеются как потеря генетического материала в 9p, 10, 11q и 13q хромосомах, так и увеличение копийности генетического материала в 19 и 20 хромосомах.

Только в саркоматозной порции они отметили как потерю, так и увеличение копий генетического материала в 3 хромосоме. Следует отметить, что подобное мнение относительно частоты aberrаций в 3 хромосоме высказал R. Boerman с соавторами еще в 1996 г.

Среди генетических альтераций в глиосаркомах чаще всего наблюдались мутации в гене PTEN (45%) и гене P53 (24%), а также амплификации в генах: CDK4 (11%), MDM2 (8%), EGFR (8%) и PDGFRA (3%). Частота мутаций гена PTEN, амплификаций CDK4 и MDM2 практически не отличается от таковых в первичных глиобластомах. Что касается мутации гена P53, то при глиосаркомах она встречается чаще, чем при первичных глиобластомах (24% vs 11%). Амплификация гена, контролирующего экспрессию рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR), в глиосаркомах наблюдается гораздо реже (0%–13%), чем в первичных глиобластомах (39%–50%). Это касается и гена PDGFRA, частота амплификации которого в первичных глиобластомах составляет 8–16 %, сверхэкспрессия, определяемая полимеразной цепной реакцией (ПЦР) – 24–33 %, а имmunогистохимическая экспрессия (+++) – 33 %, что значительно чаще, по сравнению с глиосаркомами.

В свою очередь, проведенное в 2008г. исследование молекулярно-генетического статуса глиобластом и глиосарком с использованием FISH анализа (флюоресцентная гибридизация *in situ*) продемонстрировало следующие генетические закономерности:

- 1) делеция гена p16 в ГБ – 65%, в ГС – 73%;
- 2) делеция 10 хромосомы в ГБ – 54%, в ГС – 53%;
- 3) делеция гена PTEN в ГБ – 22%, в ГС – 13%;
- 4) амплификация гена EGFR в ГБ – 27%, в ГС – 13%;
- 5) увеличение копий генетического материала 7 хромосомы в ГБ – 48%, в ГС – 60%;
- 6) делеция гена RB1 в ГБ – 25%, в ГС – 31%;
- 7) амплификация гена PDGFRA в ГБ – 7%, в ГС – 8%.

По данным FISH анализа, из генетических аберраций только делеция гена PTEN и амплификация гена EGFR чаще наблюдались в первичных глиобластомах по сравнению с глиосаркомами (Rodriguez, F., 2008).

При использовании методов имmunогистохимического анализа были получены следующие результаты: сверхэкспрессия гена p53 в глиобластомах была выявлена в 34% случаев, в глиосаркомах – в 35%; сверхэкспрессия EGFR для глиобластом и глиосарком составили 29% и 18% соответственно.

Вне зависимости от метода определения (ИГХ, ПЦР, FISH анализ) экспрессия и амплификация гена EGFR однозначно более характерна для первичных глиобластом (Rodriguez, F., 2008)..

В 2012 г. D. Lee, исследовав частоту метилирования промотора гена MGMT у 26 больных с глиосаркомами, выявил, что в отличие от глиобластом, где она достигает 43 – 47%, в глиосаркомах эта цифра составляет всего 11,5% (рисунок 3).

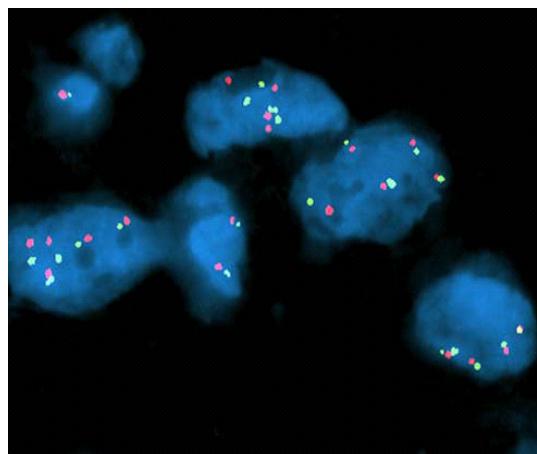


Рисунок 3. – FISH анализ. Меченные антитела к 7 хромосоме (зеленый) и к EGFR гену (красный). Наличие в большинстве ядер опухолевых клеток более двух сигналов по 7 хромосоме свидетельствует о полисомии по данной хромосоме

Вышеуказанные многочисленные исследования направлены, в основном, на уточнение молекулярно-генетических сходств и различий между глиобластомами и глиосаркомами и на выяснение гистогенеза глиосарком, что не входит в задачи нашей работы. Однако необходимо отметить, что на данном этапе развития наиболее значимым в практическом плане является

подтвержденная рядом исследований низкая частота метилирования промотора гена MGMT в глиосаркомах (Lee D., 2012; Zhang G., 2016). Это может означать низкую эффективность применения темодала в химиотерапии этих больных и требует дальнейшего изучения.

Возникновение глиобластом, и в частности глиосарком, у некоторых больных является проявлением синдрома Turcott I. Этот синдром развивается в результате мутации генов, отвечающих за репарацию ДНК (MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2) и проявляется развитием полипов толстой кишки, высоким риском развития колоректального рака и опухолей головного мозга (gliобластом (глиосарком) и медуллобластом). Особенностью этих больных является достаточно высокая продолжительность жизни (в среднем, 27 мес для больных с глиобластомами), что, возможно, объясняется более молодым возрастом заболевших и высокой чувствительностью опухоли к химиотерапии алкилирующими агентами (Paraf F., 1997).

У части больных глиосаркомы развиваются после лучевой терапии, проведенной по поводу предшествующей глиобластомы или анапластической астроцитомы (вторичные глиосаркомы). Их следует отличать от радиоиндуцированных глиосарком (т.е. развивающиеся у тех больных, у которых ранее не была диагностирована глиобластома или анапластическая астроцитома, и получавших лучевую терапию всвязи с другими причинами).

Критерии, позволяющие считать опухоль радиоиндуцированной, разработаны еще в 1948г. W.G.Cahan и дополнены J.L.Schrantz, C.A.Araoz (1972): 1) опухоль не должна быть диагностирована до облучения; 2) возникает в зоне облучения; 3) между проведением лучевой терапии и возникновением опухоли должен пройти значительный промежуток времени; 4) новая опухоль гистологически отличается от облучаемой; 5) не должно быть генетических или других предрасполагающих факторов для вторичной малигнизации, таких как нейрофиброматоз или иммунодефицит.

В литературе встречаются описания радиоиндуцированных глиосарком, возникших в результате проведения лучевой терапии по поводу разно-

образных патологических состояний: доброачественных глиом, менингиом, эпендимом, медуллобластом, аденом гипофиза, лейкемии и назофарингеальной карциномы (Cahan W.,1948; Averback P.,1978; Behling E.,2004; Beute B.,1991; Jager B.,2008; Kaschten B.,1995; Kawaguchi S.,1991; Kepes J.,1996; Lach M.,1996; Malde R.,2004).

J. Seunggu (2010) исследовал группу из 24 больных с глиосаркомой. По его данным, в группе вторичных опухолей среднее время от облучения до появления опухоли составило 44,8 нед (при средней СОД 54,8Гр), а в группе радиоиндуцированных – 5,2 года (средняя СОД 51,3Гр).

J.Perry et al. (1995) в своей работе, включавшей 25 больных с первичными и 7 больных с вторичными глиосаркомами, не обнаружил между этими типами опухолей различий при гистологическом и иммуногистохимическом анализе, а другие авторы – и генетических расхождений (Deb P.,2006). По всей видимости, процессы образования первичных, вторичных или радиоиндуцированных глиосарком идентичны, а радиация лишь способствует мутагенезу.

Данные о продолжительности жизни больных со вторичными глиосаркомами противоречивы. В работе J.Perry (1995) она составила 53 нед. С этими цифрами совпадают и данные J. Seunggu (2006), исследовавшего катамнез 12 больных со вторичными глиосаркомами: средняя продолжительность жизни которых, по его наблюдениям, составила 52 нед. По данным S.Han (2010) средняя продолжительность жизни пациентов с вторичными глиосаркомами составляет 4,4 мес. В описанных в литературе единичных случаях (case report), посвященным вторичным глиосаркомам, средняя продолжительность жизни больных варьирует от 1 мес до 24 мес (Lieberman K.,2001; Deb P.,2006) с момента установления диагноза глиосаркомы.

По данным D. Cachia (2015г), продолжительность жизни больных с первичными глиосаркомами составила 24,7 мес, а вторичных – 8,95 мес (с момента установления диагноза глиосаркомы).

На СКТ головного мозга без контрастного усиления глиосаркомы могут иметь как гипер-, так и гипо- и изоденсный сигнал. При выполнении МРТ в режиме T1 глиосаркомы представляются в виде гипо- или изоинтенсивных образований, а в T2 и FLAIR последовательностях имеют гипер- или изоплотную структуру. Как правило, на СКТ и МРТ наблюдается неоднородная плотность этих опухолей, отражающая наличие солидного и кистозного компонентов (Lee Y., 1985; Dwyer K.W., 1996, Bi-Yun Zhang, 2011).

Для глиосаркомы характерно наличие четких границ с окружающими тканями и значительное накопление контрастного вещества, причем, в подавляющем большинстве случаев (96,7%) накопление контраста происходит по периферии опухоли. Почти все без исключения глиосаркомы окружены зоной перифокального отека (Han L., 2008; Bi-Yun Zhang, 2011).

Кроме этого, для глиосарком характерны “полосы” контрастного усиления внутри опухоли, что обычно объясняется особенностями кровоснабжения этих новообразований (Han L., 2008).

При выполнении МР-спектроскопии при глиосаркомах отмечается повышение уровня холина, снижение уровня N-ацетил аспартата и повышение уровня лактата (в области кистозного и/или некротического компонентов) (Han L., 2008).

Таким образом, наличие у больного 30-60 лет на МРТ супратенториального объемного образования с четкими границами, имеющего кистозный и солидный компоненты, окруженного выраженным перифокальным отеком, с кольцевидным накоплением контрастного вещества по периферии и прилежащего к ТМО или фальксу, позволяет с большой долей вероятности предположить глиосаркому (Han L., 2008) (рисунки 4а, 4б).

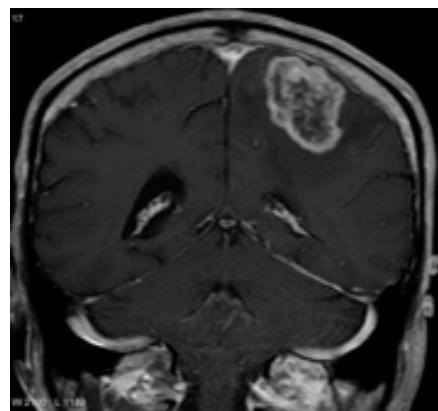


Рисунок 4а. – МРТ головного мозга с контрастным усилением, Т1-взвешенное изображение. Визуализируется объемное образование левой теменной доли гетерогенной структуры, активно накапливающее контрастное вещество. При проведении гистологического исследования выявлена глиосаркома

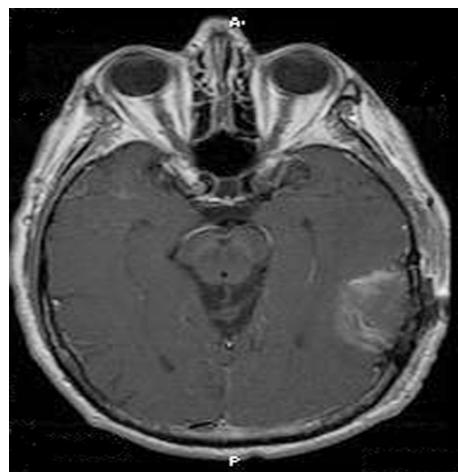


Рисунок 4б. – МРТ головного мозга с контрастным усилением, Т1-взвешенное изображение. Визуализируется объемное образование левой височной доли, умеренно накапливающее контрастное вещество. При проведении гистологического исследования – глиосаркома

Определенную ясность, по мнению некоторых авторов, в дооперационную дифференциальную диагностику глиосарком может внести ангиография (Jack C., 1987). При выполнении этого исследования у больных с глиосаркомами выявляется обильно кровоснабжаемое из патологических дуральных и\или пialльных сосудов образование, гетерогенно накапливающее контрастное вещество и имеющее венозный отток в поверхностные вены, которые становятся видны уже в ранней венозной фазе. Данный процесс слабохарак-

терен для глиобластом, которые в большинстве случаев не имеют кровоснабжения из дуральных артерий, а венозный отток из опухолевого узла обычно осуществляется в глубокие вены (JackC., 1987). Что касается менингиом, то их кровоснабжение практически всегда осуществляется из имеющихся в норме дуральных артерий, а опухоль контрастируется и в венозную фазу (чего не наблюдается при глиосаркомах), также отсутствует и ранний венозный дренаж (Stuckey S., 2004).

Некоторые авторы выделяют два подтипа глиосарком: 1) с преобладанием саркоматозного компонента (по своим радиологическим и макроскопическим характеристикам эти опухоли имеют некоторое сходство с менингиомами – плотная, хорошо ограниченная ткань, прилегающая к твердой мозговой оболочке, фальксу или намету мозжечка, гомогенно накапливающая контрастное вещество); 2) с преобладанием глиального компонента (такие опухоли более схожи с глиобластомами) – диффузно распространяющиеся образования, имеющие нечеткие границы, часто содержащие некротические массы и гетерогенно накапливающие контрастное вещество (Morantz R., 1976; Maiuri F., 1990; Perry J., 1995; Cervoni L., 1996; Salvati M., 2005; Kozak K, 2009; Seunggu J, 2010). Разделение глиосарком на две указанные группы в настоящее время не является общепринятым. Остаются неизученными клинические, рентгенологические особенности двух групп глиосарком, влияние принадлежности к той или иной группе на биологическое поведение опухоли и прогноз заболевания.

На данный момент в литературе имеется расхождение в оценке зависимости продолжительности жизни больных с глиосаркомами от объема резекции. К. Kozak в 2009г. показал отсутствие такой зависимости у пациентов с глиосаркомами, которым выполнялась тотальная, субтотальная или частичная резекция опухоли. В то же время, имеются указания на увеличение продолжительности жизни у больных с глиосаркомами, макроскопически схожих с менингиомами, по сравнению с группой “glioblastomоподобных” (14 мес и 7 мес соответственно), после выполнения в обеих группах резекции

опухоли и проведения адьювантной радио- и химиотерапии. (Cervoni L., 1996). Справедливости ради надо отметить, что сами авторы указанной работы отмечают отсутствие статистически достоверных результатов, связанное с небольшим количеством больных в собственной серии наблюдений.

J.Seunggu в своем обзоре в журнале Neurooncology (2010г.) отмечает, что в настоящее время нет статистически достоверных работ, доказывающих зависимость продолжительности жизни больных глиосаркомой от радикальности их удаления. Однако в работе, опубликованной в журнале Cancer в марте 2010г., этот же автор сообщает, что продолжительность жизни больных с “менингиомоподобной” глиосаркомой больше, чем “глиобластомоподобной” (16 vs 9,6 мес) и связывает это с возможностью их более радикального удаления. Этого же мнения придерживается в своем обзоре и G.Singh (2015 г.) (8 мес vs 2 мес).

В литературе имеются указания на возможность экстракраниального роста глиосарком при отсутствии в анамнезе хирургического вмешательства и\или лучевой терапии (Schuss P., 2010). Механизмы такого роста для глиосарком (как и для глиобластом в целом) остаются пока неисследованными. Интересным является наблюдение немецких врачей, в котором у больного с глиосаркомой первичный очаг располагался в области подвисочной ямки, в Меккелевской полости и в основной пазухе и, распространяясь через твердую мозговую оболочку, имел очень небольшой интрадуральный компонент, без инвазии мозговой ткани. Через один год после удаления опухоли и проведения радио- и химиотерапии был выявлен опухолевый очаг в височной доле, также оказавшийся глиосаркомой. В данном случае трансдуральное распространение опухоли произошло, по всей видимости, от ее экстрадурального компонента через ТМО (Schuss P., 2010).

Метастазирование глиальных опухолей – достаточно редкое явление, хотя ряд авторов отмечает его учащение в последние годы (CerameM., 1985; Hoffman H.J., 1985; Campora R.G., 1993; Datta C.K., 1998; Hubner F., 2001). Это может быть связано с возрастанием оперативной активности, которая

повышает вероятность лептоменингиальной диссеминации, увеличением продолжительности жизни больных со злокачественными глиальными опухолями, а также с проведением этим больным лучевой терапии и последующим приобретением опухолью более ангиоинвазивного фенотипа (Cerame M., 1985).

Экстракраниальные, а особенно экстраневральные метастазы у больных с мультиформной глиобластомой, выявляют всего в 0,5-2% случаев (Campora R., 1993; Cervio A., 2001; Chung Y., 1999, Улитин А.Ю., 2009). В отличие от них, глиосаркомы характеризуются высокой склонностью к метастазированию, что было отмечено еще I. Feigin в 1955г. В 1958г. T. Ehrenreich описал легочный метастаз глиосаркомы, и в том же году R. Garret – метастаз в шейный лимфатический узел. В 1969г. D. Smith описал 23 случая метастазирования глиобластом, семь из которых составляли глиосаркомы. Во многом, именно высокая частота метастазирования церебральных опухолей, гистологически представленных как злокачественной глиальной, так и саркоматозной тканью, послужила толчком к выделению глиосаркомы как отдельного вида опухоли в группе глиобластом.

Наиболее часто глиосаркомы дают вторичные отсевы в легкие, в печень, в лимфатические узлы, в спинной мозг (Ehrenreich T., 1958; Garret R., 1958; Ojeda V., 1984; Gjedrum L., 1999; Witwer B., 2000, Beaumont T., 2007; Dawar R., 2012).

По данным разных авторов, частота метастазирования глиосарком составляет 9 - 13% (Cerame M., 1985; Beaumont T., 2007; Dawar R., 2012). Причины такой высокой метастатической активности глиосарком досконально неизвестны. Некоторые авторы объясняют большую склонность глиосарком к метастазированию тем, что стенки опухолевых сосудов в глиобластоме содержат низкое количество соединительнотканых волокон, и в процессе роста опухоли происходит сдавление этих сосудов возрастающей массой опухоли, что снижает вероятность метастазирования. Однако, если опухоль имеет соединительнотканый компонент, инфильтрирует сосуды или синусы

ТМО (что часто наблюдается при глиосаркомах), то подобного сдавления просвета сосудов не происходит (Beaumont T., 2007; Dawar R., 2012). Не исключено, что в данном случае играет роль и эктодермальное происхождение глиобластомы, в отличие от мезодермального у глиосарком и большинства органов-мишеней (Matsuyama J., 1989).

В большинстве проведенных исследований гистологическая картина метастазов глиосаркомы представлена исключительно саркоматозной тканью (Ehrenreich T., 1958; Weaver D., 1984; Ojeda V., 1984; Gjedrum L., 1999; Wittwer B., 2000, Beaumont T., 2007), гораздо реже – злокачественно перерожденными тканями глиального и мезенхимального компонента (Fischer S., 2007; Евзиков Г., 2010). Основным путем метастазирования глиосарком является гематогенный, однако, встречается также и распространение по ликворопроводящим путям (Matsuyama J., 1989, Demirci S., 2008).

В литературе имеется описание случая, в котором у больного с глиосаркомой на аутопсии были выявлены метастазы множественных локализаций, включавшие в себя мягкие ткани головы, слизистую верхней губы, стенку грудной клетки, плевру, легкие, перикард, миокард, брюшину, диафрагму, печень, поджелудочную железу, слизистую желудка, почку, селезенку, щитовидную железу, корешки конского хвоста (Beaumont T., 2007).

На рисунке 5 представлены МР-снимки пациента с глиосаркомой левой лобной доли и метастатическим поражением грудного отдела спинного мозга



Рисунок 5а. – МРТ шейно-грудного отдела позвоночника с контрастным усилением, сагиттальная проекция, у больной, перенесшей операцию по поводу удаления глиосаркомы левой лобной доли. Визуализируются интамедуллярные объемные образования на уровне Th3, Th4 б). МРТ шейно-грудного отдела позвоночника с контрастным усилением той же больной, аксиальная проекция. Визуализируется интрамедуллярное объемное образование на уровне Th3. При гистологическом исследовании – саркоматозная ткань с наличием единичных GFAP позитивных клеток

До сих пор не существует четких рекомендаций по поводу лечения метастазов глиосарком. В качестве химиотерапевтических агентов используются антрациклиновые антибиотики, (в частности, адриамицин) и ифосфамид, применяемые в химиотерапии сарком, однако результаты этой терапии весьма неутешительны.

Таким образом, частота метастазирования глиосарком и способность к экстракраниальному росту определяет их как более биологически агрессивные опухоли, чем глиобластомы. Причиной этого, по всей видимости, явля-

ется наличие саркоматозного компонента, что подтверждается и преимущественно саркоматозным гистологическим строением вторичных очагов. Профилактика метастазирования глиосарком и лечение вторичных очагов не разработаны и требуют дальнейших исследований.

Данные о сравнении продолжительности жизни больных с глиосаркомами и глиобластомами противоречивы. Ряд авторов полагают, что статистически достоверного различия между двумя этими группами опухолей нет. Например, J.Meis (1991) сообщает о средней продолжительности жизни больных с глиосаркомами 8,3 мес, а у больных с глиобластомами – 9,6 мес; E.Galanis (1998) – 8,75мес и 8,6 мес соответственно. Другие исследователи, напротив, отмечают значительные различия: J. Lutterbach (2001) приводит цифры 11,5 мес для пациентов с глиосаркомами и 8,1 мес –для пациентов с глиобластомами, а C.Miller (2007) – 7,6 мес и 9,3 мес соответственно.

В литературе описан случай больной с глиосаркомой, продолжительность жизни которой составила 22 года. Больная перенесла несколько операций по поводу удаления опухоли (гистологическое заключение каждый раз подтверждало диагноз глиосаркомы), адьювантную лучевую терапию, в ее лечении также использовались радиохирургические методы лечения и иммунотерапия (Winkler P., 2000).

Так или иначе, продолжительность жизни больных с глиосаркомами остается низкой и составляет без проведения лечения, в среднем, 4 мес, а при проведении лечения, в среднем, 8- 9 мес (по данным разных авторов от 6 до 14,8 мес) (Meis J., 1990; Cervoni L., 1996; Maiuri F., 1990; Lutterbach J., 2001; Kozak K., 2009; Shin-HyukKang, 2011). В исследовании D.Cachia в 2015г средняя продолжительность жизни этих пациентов составила 17,5 мес. Сами авторы объясняют большую продолжительность жизни больных в своей серии по сравнению с данными литературы назначением бевацизумаба при продолженном росте опухоли, хотя и отмечают отсутствие статистически достоверных результатов (Cachia D., 2015г). По данным исследования, проведенного в США и включавшего в себя 353 пациента с глиосаркомами, сред-

няя продолжительность жизни составила 9 мес и статистически достоверно зависела от следующих факторов: возраста пациента, объема резекции, проведения адъювантной лучевой терапии (Kozak K., 2009). Авторы показали, что средняя продолжительность жизни больных, у которых диагноз глиосаркомы был установлен в возрасте до 50 лет составляла 15 мес, а в возрасте после 50 лет – только 7 мес. При проведении только биопсии опухоли средняя продолжительность жизни составила 4 мес, возрастая при увеличения объема резекции до 7 – 11 мес. Следует отметить, что статистически достоверного увеличения продолжительности жизни больных в зависимости от объема резекции (частичное, субтотальное, тотальное) все же не наблюдалось. Проведение адъювантной лучевой терапии также увеличивало среднюю продолжительность жизни больных с глиосаркомами с 4 – 6,25 мес до 10 мес.

С другой стороны, L.Dakeun (2012), исследуя продолжительность жизни 24 пациентов с глиосаркомами, не выявил ее увеличения у больных, получавших лучевую и химиотерапию по сравнению с теми, кому адъювантная терапия не проводилась. По данным автора, основным фактором, увеличивающим продолжительность жизни этих больных, является агрессивная хирургическая тактика (тотальное удаление опухоли или дополнительное проведение радиохирургического лечения) при продолженном росте опухоли. При соблюдении этих условий средняя продолжительность жизни больных с глиосаркомой составила 24 мес.

Такого же мнения придерживается и J.Seunggu (2010), который в своей серии из 20 больных с глиосаркомой, не выявил статистически достоверного увеличения продолжительности жизни при проведении адъювантной лучевой терапии и химиотерапии темодалом.

R. Morantz (1976) сообщает о незначительном повышении продолжительности жизни при проведении химиотерапии (36 нед по сравнению с 33 нед) с использованием митрамицина и аметофтерина. В настоящее время стандартным химиотерапевтическим агентом, используемым для лечения больных с глиосаркомами, является темодал. Это связано с доказанной эф-

фективностью этого препарата для лечения больных с глиобластомами (хотя при лечении глиосарком его эффективность доказана не была). В 2011г. было проведено исследование, которое выявило зависимость продолжительности жизни у больных с глиосаркомами, получавшими химиотерапию алкилирующими агентами, от их MGMT-статуса. Больные с метилированным продомтером MGMT имели среднюю продолжительность жизни 15 мес, а длительность безрецидивного периода – 10,3 мес, с неметилированным – 11,3 мес и 7,3 мес соответственно (Shin-HyukKang, 2011). G.Walker (2013) исследовал влияние химиотерапии темодалом на продолжительность жизни больных с глиосаркомой и выявил, что 2-х летняя выживаемость у больных, получавших темодал, составляет 20,0%, а у неполучавших – 10,2% ($p=0,68$). Таким образом, статистически достоверных результатов о преимуществах применения темозоломида у больных с глиосаркомой не получено. В табл.1 представлены данные о продолжительности жизни больных с ГС по данным литературы.

Таблица 1. –Продолжительность жизни больных с глиосаркомой (по данным мировой литературы с 2000г)

Автор, год	Число пациентов	Возраст (средний)	Пол	Продолжительность жизни (средняя)
1	2	3	4	5
Winkler et al., 2000	1	61	Ж	264 мес
Salvati et al., 2005	11	39-81 (52)	9м/2ж	15,75 мес
Han L et al., 2008	15	15-71 (44,5)	11м/4ж	3-30 мес (среднее 10,5 мес)
Kozak et al., 2009	353	21-90 (63)	216м/137ж	9 мес
Seunggu J et al., 2010	219	не указано	не указано	4-11,5 мес
Kang et al., 2011	12	25-75 (54)	10м/2ж	13,4 мес

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
Biswas et al., 2011	17	22-61 (50)	9м/8ж	8,27 мес
Lee et al., 2012	26	11-84 (51)	16м/10ж	12 дней -36,7 мес (среднее 14,4 мес)
Singh et al., 2012	22	7-65 (37,5)	16м/6ж	1,5-46 мес (среднее 18,5 мес)
Walker et al., 2013	46	24-92 (56)	31м/15ж	12,5 мес
Burzynski et al., 2013	1	9	M	156 мес
Romero et al., 2013	5	54,2	5м/1ж	10 мес
Linhares et al., 2014	1	51	Ж	36 мес
Damodaran et al., 2014	19	34-86 (58,6)	11м/8ж	9,7 мес

В литературе имеется сообщение о применении у больных с глиосаркомами нейтрон-захватной терапии с использованием атомов бора (Cervoni L., 1996). При выполнении этой методики больному первоначально производится внутривенная инфузия препарата, содержащего изотоп элемента бора, который накапливается преимущественно в опухоли. При последующем нейтронном облучении, атомы B10 распадаются с образованием ядер Li и α-частиц, которые и поражают опухолевые клетки. В описанном случае после удаления опухоли и использования B-нейтрон-захватной терапии впоследствии отмечался рецидив только саркоматозного компонента, что может быть связано как с различной чувствительностью глиального и саркоматозного компонента к лучевой терапии, так и с накоплением бора преимущественно в глиальном компоненте опухоли.

Литературные данные относительно применения у больных с глиосаркомами иммунотерапии и противоопухолевых вакцин очень скучны, и проведенные исследования, как правило, касаются больных со злокачественны-

ми глиальными опухолями вообще, где глиосаркомы рассматриваются как гистологический вариант глиобластомы (Prados M., 2009). Тем не менее, иммунотерапия является, по всей видимости, достаточно перспективным методом адъювантной терапии, а в качестве подходящей антигенной мишени может выступать виментин, содержащийся в саркоматозном компоненте (Salcman M., 2001).

Таким образом, результаты лечения глиосарком остаются неудовлетворительными. Остаются неуточненными факторы, влияющие на прогноз заболевания, в том числе, роль максимально тотального удаления опухоли и проведения адъювантной терапии в увеличении продолжительности жизни больных данной группы.

Несмотря на то, что современные классификации опухолей ЦНС рассматривают глиосаркомы как гистологический вариант глиобластом, между этими опухолями отмечаются значительные различия. Уточнение клинико-эпидемиологических, рентгенологических и морфологических особенностей глиосарком, оценка ближайших и отдаленных результатов их лечения, являются основными задачами данного исследования, решение которых позволит повысить эффективность лечения больных с глиосаркомами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

В основу диссертационной работы положено изучение результатов клинического обследования и лечения 55 больных с гистологически верифицированным диагнозом “глиосаркома”, находившихся на лечении в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова в период с 2002 по 2013 гг. включительно.

Собственные наблюдения составили 12 пациентов, архивные наблюдения – 43 пациента.

В исследуемой группе больных преобладали мужчины (соотношение составило 1:1,75), возраст больных колебался от 18 до 82 лет, составляя в среднем 56,6 лет. Больных в возрасте до 20 лет было 2, в возрасте 21-40 лет – 2, в возрасте 41-60 лет – 26, старше 60 лет – 25.

Для решения поставленных задач была разработана информационная карта, в которой содержатся все имеющиеся сведения о больном, полученные на основе изучения истории болезни, лучевых эпикризов и медицинских сведений из поликлинических учреждений. Кроме того, в карту заносились полученные катамnestические данные и данные патоморфологических исследований.

2.2 Краткая характеристика методов обследования

План обследования больных включал стандартные клиническое, неврологическое, отоневрологическое и офтальмологическое исследования.

Общее состояние больных при поступлении и при выписке оценивалось по общепринятой шкале Карновского (Karnofsky Performance Scale)

(приложение 1). При поступлении этот индекс варьировал от 20 до 80 баллов, составляя в среднем 64,3 балла. 29 (52,7 %) пациентов имели при поступлении от 70 до 90 баллов по шкале Карновского, 22 (40%) пациентов – от 50 до 60 баллов, 4 (7,3%) пациента – менее 50 баллов (рисунок 6).

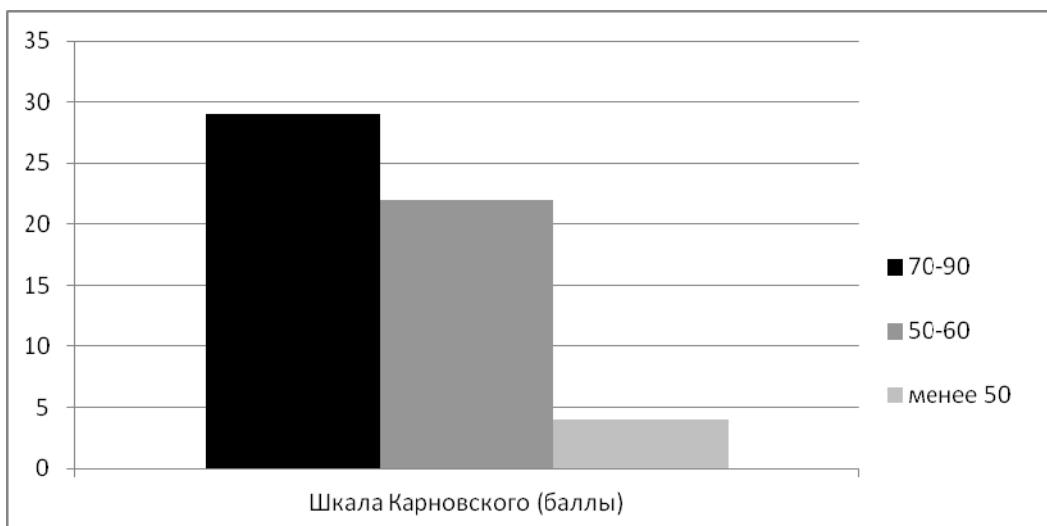


Рисунок 6.– Распределение больных при поступлении по шкале Карновского

Подробный неврологический осмотр осуществлялся лечащим врачом и неврологом отделения. Определялся ведущий клинический синдром, преобладание и выраженность общемозговой или очаговой симптоматики. Выявлялись нарушения высших корковых функций, речевые, двигательные и чувствительные расстройства, менингиальные симптомы.

Сопутствующие заболевания диагностировали при осмотре смежными специалистами, в первую очередь, терапевтом, кардиологом и эндокринологом.

Нейроофтальмологическое и отоневрологическое исследования выполнены 52 (94,5%) больным – изучалась острота зрения, острота слуха, изменение полей зрения, состояние глазного дна, определялись нарушения вестибулярной, слуховой и вкусовой функций, наличие сопутствующих заболеваний.

Инструментальная диагностика включала в себя следующие методы исследования: магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), компьютерная томография (КТ), компьютерная ангиография сосудов голов-

ного мозга, электроэнцефалографическое исследование, допплерографическое исследование сосудов головного мозга.

При подозрении на включении в строму опухоли крупных артериальных сосудов больным выполнялась МР- или СКТ-ангиография.

Анализировали следующие рентгенологические признаки: изменение плотности сигнала и особенности накопления контрастного вещества, локализацию опухоли по отношению к основанию черепа, фальксу, намету мозжечка, конвекситальной поверхности головного мозга, крупным артериальным и венозным сосудам, функционально значимым зонам головного мозга, выраженность перифокального отека, степень смещения срединных структур, наличие включений в структуре опухоли.

При проведении электроэнцефалографического исследования определяли зоны патологической активности, признаки диффузных изменений биоэлектрической активности, наличие межполушарной асимметрии, признаки ирритации стволовых структур.

В соответствии с действующим в РФ стандартом обследования и лечения больных с опухолями ЦНС (2005г, 2009г), пациентам в период 48-72 часов после операции выполняли МРТ (или, в крайнем случае, КТ) с контрастным усилением с целью оценить степень радикальности удаления опухоли, выявить внутричерепные гематомы, смещение срединных структур, регресс масс-эффекта.

При необходимости в процессе лечения больным проводили повторные МРТ и КТ исследования, ЭЭГ, осмотр ЛОР-врача, офтальмолога, терапевта и других специалистов.

2.3 Краткая характеристика методов лечения

2.3.1 Хирургическое лечение

Всем больным после выполнения комплекса диагностических мероприятий выполняли хирургическое вмешательство, варианты которого включали:

1. Открытое оперативное вмешательство: трепанацию черепа и удаление опухоли с различным объемом радикальности (тотальное, субтотальное, частичное, биопсия).

2. Стереотаксическая биопсия опухоли (СТБ).

Выбор между этими хирургическими методами осуществлялся с учетом возраста, состояния больного, особенностей локализации опухоли.

Оценка радикальности удаления опухоли проводили по условным критериям, в соответствии с которыми тотальным считали удаление более 95% опухоли, субтотальным – удаление от 80 до 94% опухоли, частичное от 50 до 80%, удаление менее 50% опухоли рассматривали как биопсия.

При выполнении СТБ использовалась нейронавигационная рамка Leksell или безрамная навигационная установка RadionixOmnisight.

Все операции по удалению опухолей выполняли с использованием операционных микроскопов и микрохирургического инструментария с применением стандартных доступов к образованию.

При выполнении оперативных вмешательств использовали высокооборотные хирургические дрели (Aesculap, Medtronic), операционные микроскопы (Leyka, Pentero, Muller, Opton), лупы нейрохирургические бинокулярные (ЛБВО, Heine), ультразвуковые дезинтеграторы (CUSA, Soring), микрохирургический инструментарий. При проведении интраоперационного ультразвукового и электрофизиологического контроля применяли ультразвуковые сканеры (Sonoline, Siemens), электоэнцефалографы (Биофизприбор, Nicolet), электромиограф (Nicolet).

Интраоперационная УЗ-навигация проводилась у 19 (34,5%) пациентов. Она позволяла уточнить локализацию и размеры образования, наличие опухолевых включений, соотношение опухоли с окружающими структурами, а также определить оптимальный и безопасный доступ к неоплазме. Контрольное УЗ-сканирование производили в процессе и после удаления опухоли, при этом определялась радикальность удаления, локализация и размеры оставшихся участков новообразования.

У 12 (21,8%) больных удаление опухоли производили с использованием фотодиагностики. В качестве фотосенсибилизаторов применялись отечественный препарат группы хлоринов № 2-го поколения фотодитазин (у 4 пациентов) или препарат группы порфиринов аласенс (у 8 пациентов). Для диагностики флюoresценции аласенса использовался микроскоп Pentero, оснащенный диагностическим светофильтром длиной волны 400 Нм. Для определения флюoresценции фотодитазина использовали микроскоп LeykaOHS – 1, дооснащенный осветителем синего света длиной волны 400 Нм.

2.3.2 Адъювантные методы лечения

После проведенного оперативного вмешательства 19 (34,5%) пациентов получили курс лучевого лечения. Суммарная очаговая доза не превышала 60Гр, режим фракционирования составлял по 2Гр один раз в день, пять дней в неделю. Объем облучения соответствовал границам оставшейся части опухоли с захватом окружающей ее 2-х сантиметровой зоны.

Химиотерапевтическое лечение проведено у 30 (54,5%) пациентов. Основными химиотерапевтическими препаратами, используемыми у наших больных, являлись темозоломид и комбинация винкристина и ломустина (по 13 (43,3%) больных), значительно реже – нидран, доксирубицин, фотомустин (мюстофоран) и цисплатин – по 1 случаю.

2.4 Краткая характеристика методов морфологического исследования

У всех пациентов диагноз “глиосаркома” подтвержден гистологическим исследованием интраоперационного материала в соответствии с классификацией опухолей ЦНС Всемирной Организации Здравоохранения (2007г), из них у 24 (43,6%) в соответствии с классификацией опухолей ЦНС Всемирной Организации Здравоохранения (2016г).

Для верификации гистологического диагноза операционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине, обезвоживали стандартным способом и заливали в парафин. Изготавливали срезы толщиной 3-5 мкм (микротом LeicaSM 2000R), окрашивали гематоксилином и эозином, при необходимости производили другие окраски: пикрофуксином по методу Ван-Гизона, импрегнацию серебром. Для визуализации и выполнения микрофотографий использовался лабораторный микроскоп Leica 4000B и лабораторный микроскоп Leica DM 2500, оснащенный цифровой камерой и адаптированной программой Adobe Photoshop CS 3.

Также определялись имmunогистохимические маркеры: GFAP, Vimentin, MGMT, p53, Ki-67 (MIB-1) (антитела фирмы Dako, Дания; система визуализации EnVision).

Для изучения характеристики распределения клеток глиосаркомы по фазам клеточного цикла и определения числа анеуплоидных клеток использовался метод прецизионной ДНК цитометрии из парафиновых блоков. При этом, использовался проточный цитометр FACS Calibur (Becton Dickinson, USA). При помощи набора Cycle TEST PLUS DNA Reagent Kit производился анализ ДНК в образцах (12 препаратов “менингиомоподобных” и 12 “глиобластомоподобных” ГС), затем при помощи программы ModFit LT, производился анализ полойности и распределения клеток опухоли по фазам клеточного цикла (в фазах S и G2 + M).

2.5 Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка полученных данных исследования была выполнена на персональном компьютере с использованием прикладного пакета программ в среде Excel, Statistica for Windows, SPSS. Для статистической обработки результатов исследования использовали методы описательной статистики, корреляционного, регрессионного и дисперсионного анализа. Оценка различий дисперсий проведена при помощи критерия Фишера (F). Уровень достоверности (α) равный ($p<0,05$) определяли как достаточный, характеризующий статистическую значимость различий данных, полученных в процессе выполнения исследования. Кроме того, в статистическом анализе использовался критерий Пирсона (Хи-квадрат), критерий Манна-Уитни, для анализа выживаемости применялась процедура Каплана-Майера.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-статистическая характеристика больных с глиосаркомами

3.1.1. Клинико-статистическая характеристика общей группы больных

Проведено изучение клинической картины у 55 больных с верифицированными глиосаркомами. Соотношение по полу (мужчины:женщины) составило 1,75:1, средний возраст пациентов – 56,6 лет. Больных возрасте до 50 лет было 14, в возрасте более 50 лет – 41 человек (рисунок 7).

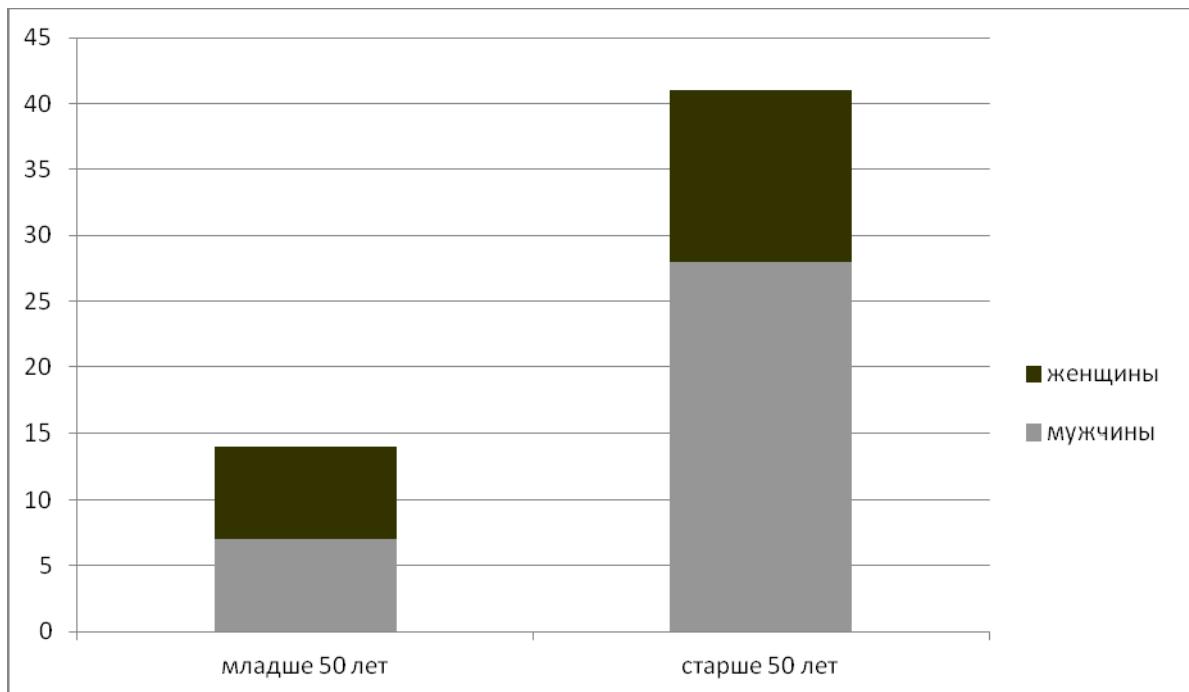


Рисунок 7. – Распределение больных по полу и возрасту

Обращает на себя внимание, что в группе больных младше 50 лет количество мужчин и женщин было одинаковым, тогда как во второй возрастной группе в значительной степени преобладали мужчины – 2,1:1.

В таблице 2 представлена достоверность различий средних значений возраста у мужчин и женщин с глиосаркомами на основе дисперсионного анализа. На рисунках 8 и 9 показана частота этого параметра.

Таблица 2. –Достоверность различий средних значений возраста у мужчин и женщин с глиосаркомами на основе дисперсионного анализа

Пол пациента	Средний возраст пациентов, годы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, P
М, N=26	60,96	92,11	5,14	4,07	0,028
Ж, N=17	52,94	185,43			(<0,05)

Примечание: N – число пациентов в группе; F>Fкр. (8,74>4,07).

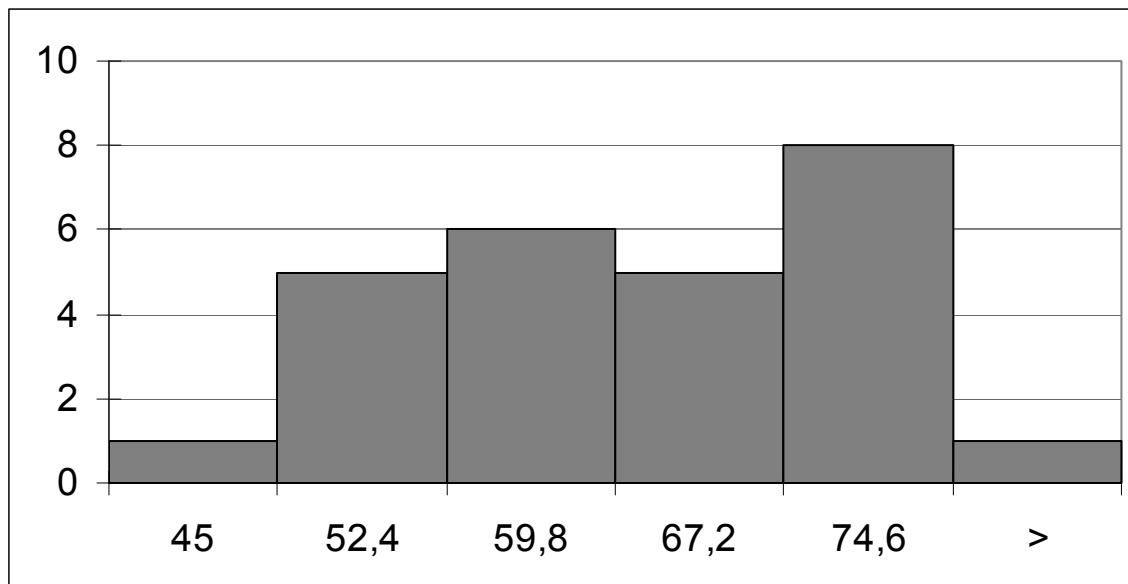


Рисунок 8. – Распределение мужчин с глиосаркомами по возрасту

Примечание. Ось абсцисс: возраст пациентов, годы. Ось ординат: частота распределения, Р. Среднее значение возраста мужчин, $M \pm m$, $60,96 \pm 1,88$. M – среднее значение, $\pm m$ – ошибка среднего значения

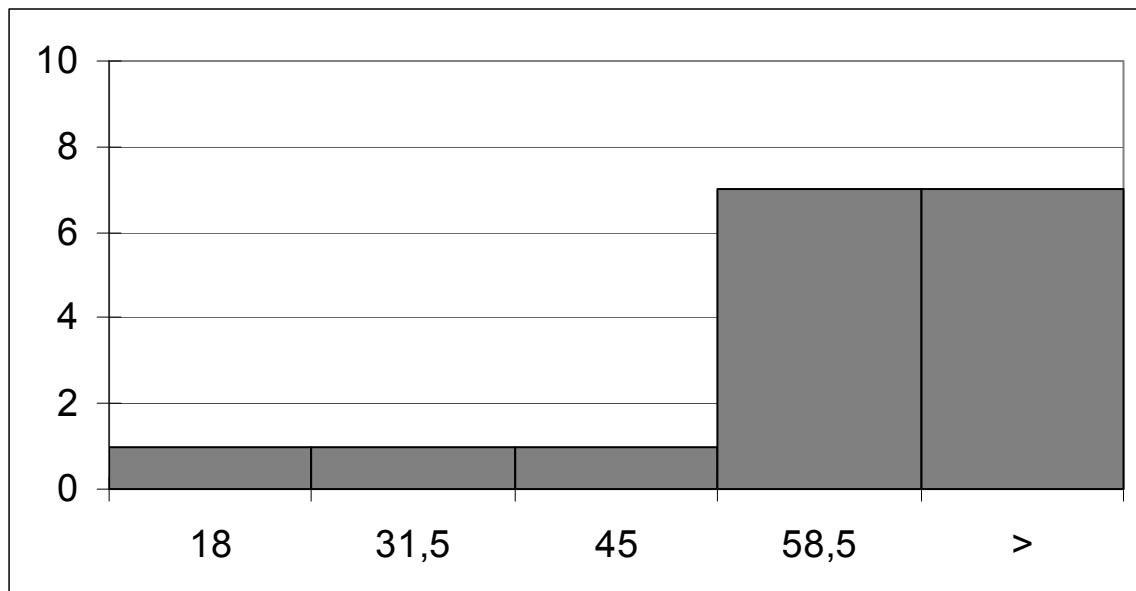


Рисунок 9. – Распределения женщин с глиосаркомами по возрасту

Примечание, Ось абсцисс: возраст пациентов, годы. Ось ординат: частота распределения, Р. Среднее значение возраста мужчин, $M \pm m$, $52,94 \pm 3,30$. M – среднее значение, $\pm m$ – ошибка среднего значения

В серии наших наблюдений опухоль располагалась в правом полушарии головного мозга у 23 (41,8%) больных, в левом полушарии – у 24 (43,6%). У 8 (14,5%) больных опухоль поражала оба полушария головного мозга (в 6 случаях имел место множественный процесс поражения, в 2 случаях опухоль поражала мозолистое тело и распространялась на другое полушарие).

В подавляющем большинстве случаев (96,4%), опухоли располагались супратенториально. У 2 (3,6%) пациентов, помимо супратенториального очага, имелись вторичные отсевы опухоли в структуры задней черепной ямки.

При анализе особенностей локализации опухолей по отношению к долям головного мозга мы исключили из исследования те случаи, в которых имело место множественное поражение различных его отделов. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Локализация глиосарком в различных отделах полушарий большого мозга (в абсолютных числах и в процентах от общего числа больных) по сравнению с локализацией глиобластом (по данным литературы)

Локализация опухоли	Гистологический вариант опухоли		
	Глиосаркомы n=47	Глиобластомы (H. Ohgaki, 2005)	Глиобластомы (M.Salman, 1995г.)
Лобная доля	8 (17,0%)	23%	31%
Височная доля	13 (27,7%)	31%	32%
Теменная доля	5 (10,6%)	24%	10%
Затылочная доля	1 (2,1%)	16%	
Стык нескольких долей	14(29,8%)	–	23%
Подкорковые ядра (изолированно)	1 (2,1%)	–	–
Мозолистое тело	5 (10,6%)	–	–

У 31 (56,4%) пациентов опухоль прилежала к ТМО основания и свода черепа, формируя широкий матрикс. При этом в 10 (32,3%) случаях опухоль располагалась конвекситально, в 8 (25,8%) – на основании СЧЯ, в 8 (25,8%) отмечалось парасагиттальное расположение новообразования, в 4 (12,9%) – на намете мозжечка, в 1 (3,2%) – на основании ПЧЯ. У остальных 24 (43,6%) больных опухоль располагалась в глубине полушарий большого мозга.

При поступлении жалобы на головную боль предъявили 44 (80%) пациента, из них гипертензионный характер головных болей отмечался у 34 (61,8%), оболочечно-сосудистый характер – у 10 (18,9%) больных.

При поступлении 50 (90,1%) больных находилось в ясном сознании, 4 (7,3%) – в умеренном оглушении, 1 (1,8%) больной – в состоянии глубокого оглушения.

Судорожные припадки отмечались у 33 (60%) пациентов, из них у 16 (48,5%) судорожный приступ являлся первым проявлением заболевания и был единичным. В подавляющем большинстве случаев, у 31 (94%) пациента наблюдались генерализованные судорожные приступы и только у 2 (6%) пациентов были диагностированы парциальные припадки.

Нарушения речи при поступлении были выявлены у 14 (25,5%) пациентов. При неврологическом обследовании установлено, что у 2 (14,3%) больных отмечалась моторная афазия, у 6 (42,9%) – сенсорная афазия, у 1 (7,1%) – сенсо-моторная, у 4 (28,6%) – амнестическая афазия, у 1 (7,1%) пациента наблюдалась выраженная дизартрия.

Слабость мимической мускулатуры наблюдалась у 24 (43,6%) пациентов, девиация языка у 6 (10,1%) больных.

Жалобы на слабость в конечностях предъявляли 17 (30,9%) больных, из них умеренный силовой парез (до 3б) наблюдался у 12 (70,6%), глубокий (1-2б) – у 4 (23,5%), плегия – у 1 (5,9%).

Нарушения чувствительности отмечались в 9 (16,4%) наблюдениях.

Застойные явления на глазном дне, по данным осмотра офтальмолога, были выявлены у 16 (29,1%) пациентов, гемианопсия встречалась у 14 (25,5%). Значительное количество пациентов с изменением поля зрения можно объяснить тем, что у 58,1% больных опухоль располагалась в отделах головного мозга, связанных с прохождением пути зрительного анализатора (височная доля, затылочная доля, зрительный бугор).

Частота статокинетических нарушений в клинической картине глиосарком составила 20 (36,3%) наблюдений. Такие высокие показатели связаны с развитием, в первую очередь, лобной и височной типов атаксии (расположение опухоли в лобной и/или височной долях головного мозга отмечалось у 14 пациентов из 20).

Оболочечный синдром наблюдался у 5 (8,9%) пациентов. У двух пациентов он, по всей видимости, был связан с наличием дислокационного син-

дрома, а у трех пациентов опухоль прилежала к ТМО, раздражая ее и вызывая развитие соответствующей симптоматики.

Ниже представлено сравнение частоты неврологической симптоматики у больных с глиосаркомами (по данным нашего исследования) и глиобластомами (таблица 4).

Таблица 4. – Сравнительный анализ наиболее распространенных клинических симптомов у больных с глиосаркомами (в нашей серии наблюдений) и глиобластомами (по данным литературы)

Симптом	У больных с глиосаркомами	У больных с глиобластомами
Головная боль	44 (80%)	76,8%
Речевые нарушения	14 (25,5%)	29,0%
Двигательные нарушения	17 (30,9%)	42,8%
Эпизиндром	33 (60%)	29,2%
Нарушения сознания	5 (9,1%)	27,7%
Всего	55 (100%)	_____

Обращает на себя внимание значительно большая частота судорожного синдрома у больных с глиосаркомами по сравнению с глиобластомами. Возможно, это связано с тем, что из 33 больных с эпизиндромом, у 20 (60,6%) опухоль прилежала к ТМО, оказывая более грубое воздействие на кору головного мозга.

Возможно, этот факт объясняет и относительно небольшую частоту больных с нарушением сознания среди больных с глиосаркомами по сравнению с глиобластомами, т.к. как после развития судорожного приступа в дебюте заболевания, большинству этих больных выполняются нейровизуализационные исследования, что позволяет установить диагноз в более ранние сроки (до развития грубого дислокационного синдрома).

3.1.2. Клинико-статистическая характеристика больных с первичными и вторичными глиосаркомами

В литературе глиосаркомы разделяют на первичные и вторичные, возникшие из предсуществующей глиобластомы, анапластической или доброкачественной астроцитомы.

В группе больных первичными глиосаркомами (всего 43 пациента) соотношение по полу составило 2,3:1 (преобладали мужчины), средний возраст был 59,7 года, среднее время между возникновением жалоб и госпитализацией в этой группе больных 3,7 мес.

У 12 больных с вторичными глиосаркомами головного мозга соотношение мужчины/женщины составило 1:2, средний возраст – 52,9 года, среднее время между возникновением жалоб и госпитализацией у больных в этой группе было 3 мес. У 4 (33,3%) из них опухоль располагалась в лобной доле, у 3 (25%) – в височной доле, у 2 (16,7%) – на стыке долей головного мозга (теменной и затылочной – у одного, височной и затылочной – у другого), у 1 (8,3%) – в теменной доле. В 1 (8,3%) наблюдении опухоль локализовалась в зрительном бугре, и еще в 1 (8,3%) случае имел место множественный характер поражения. Распределение вторичных глиосарком по различным отделам большого мозга представлена в таблице 5.

Таблица 5. – Локализация вторичных глиосарком по долям большого мозга (в абсолютных числах и в процентах от общего числа наблюдений)

Локализация вторичных глиосарком	Число наблюдений (n=12)
1	2
Лобная доля	4 (33,3%)
Височная доля	3 (25%)

Продолжение таблицы 5.

1	2
Теменная доля	1 (8,3%)
Стык нескольких долей	2(16,7%)
Подкорковые ядра (изолированно)	1 (8,3%)
Множественное поражение	1 (8,3%)

В таблице 6 представлен сравнительный анализ основных клинических симптомов у больных с первичными и вторичными глиосаркомами.

Таблица 6. – Сравнительный анализ клинической картины у больных с первичными и вторичными глиосаркомами (в абсолютных числах и в процентах от общего числа больных каждой группы)

Симптом	У больных с первичными глиосаркомами (n=43)	У больных со вторичными глиосаркомами (n=12)
	1	2
<u>Головная боль:</u>	33 (76,7%)	11(91,7)
-гипертензионного характера	25 (75,8%)	9 (81,8%)
-оболочечно-сосудистого характера	8 (24,2%)	2 (18,2%)
<u>Речевые нарушения:</u>	11 (25,6%)	3 (25%)
- моторная афазия	2 (18,2%)	0 (0%)
- сенсорная афазия	4 (36,4%)	2 (66,7%)
- сенсорно-моторная афазия	1 (9,1%)	0 (0,0%)
- амнестическая афазия	3 (27,3%)	1 (33,3%)
- дизатрия	1 (9,1%)	0 (0,0%)

Продолжение таблицы 6

1	2	3
Двигательные нарушения	12 (27,9%)	5 (41,7%)
Чувствительные нарушения	10 (23,3%)	2 (16,7%)
<u>Эпилептический синдром:</u>	24 (55,8%)	9 (75%)
- генерализованные приступы	23 (95,8%)	8 (88,9%)
- парциальные приступы	1 (4,2%)	1 (11,1%)
Нарушения сознания	4 (9,3%)	1 (8,3%)
<u>Статокинетические расстройства:</u>	16 (37,2%)	5 (41,7%)
- лобная атаксия	9 (66,2%)	1 (20%)
- височная атаксия	7 (43,8%)	4 (80%)
Застойные явления на глазном дне	12 (27,9%)	4 (33,3%)
Гемианапсия	10 (23,3%)	4 (33,3%)

Полученные данные позволяют сделать вывод об отсутствии значительных различий в клинической картине первичных и вторичных глиосарком не наблюдается, а небольшое преобладание двигательных расстройств и эпилептического синдрома в клинической картине у больных с вторичными глиосаркомами можно объяснить ранее перенесенным хирургическим вмешательством.

3.1.3. Клинико-статистическая характеристика больных глиосаркомой в разных возрастных группах

Все больные в исследовании были разделены нами по возрастному признаку на две группы: 14 больных младше 50 лет и 41 пациент старше 50 лет. Подобное разделение мы считаем правомочным на основании работы

А.Коршунова (2005г), в котором указывается на прогностическое значение возрастного критерия (старше или младше 50 лет) в определении продолжительности жизни больных с глиобластомами.

В группе больных младше 50 лет мужчин и женщин было поровну, средний возраст – 40,3 года, функциональный статус по шкале Карновского составил 58,6 баллов.

У больных в старшей возрастной группе соотношение между мужчинами и женщинами было 2,1:1. Средний возраст пациентов составил 62,2 года. Функциональный статус по шкале Карновского – 66,2 баллов.

В таблице 7 представлен сравнительный анализ клинических симптомов у больных с ГС разных возрастных групп.

Таблица 7. – Сравнительный анализ клинической картины у больных с ГС в выделенных возрастных группах (в абсолютных числах и в процентах от общего числа пациентов каждой группы)

Симптом	У больных младше 50 лет (n=14)	У больных старше 50 лет (n=41)
1	2	3
<u>Головная боль:</u>	11 (78,6%)	33 (80,5%)
-гипертензионного характера	9	26
-оболочечно-сосудистого характера	2	7
<u>Речевые нарушения:</u>	5 (35,7%)	9 (22,0%)
- моторная афазия	1	1
- сенсорная афазия	2	4
- сенсорно-моторная афазия		1
- амнестическая афазия	2	2

Продолжение таблицы 7

1	2	3
- дизатрия		1
Двигательные нарушения	7 (50%)	17 (41,5%)
<u>Эпилептический синдром:</u>	10 (71,4%)	23 (56,1%)
- генерализованные приступы	9	22
- парциальные приступы	1	1
Нарушения сознания	2 (14,3%)	3 (7,3%)
<u>Статокинетические расстройства:</u>	6 (42,8%)	15 (36,6%)
- лобная атаксия	4	6
- височная атаксия	2	9
Менингиальный синдром	2(14,3%)	3 (7,3%)
Застойные явления на глазном дне	7 (50,0%)	9 (22,0%)
Гемианапсия	4 (28,5%)	15 (35,6%)

Более высокая частота встречаемости речевых расстройств, эпилептического и менингиального синдромов у больных молодого возраста может объясняться тем, что в этой возрастной группе чаще встречаются опухоли, прилежащие к коре головного мозга, чем в старшей возрастной категории – 71,4% vs 51,2%.

Частота нарушения сознания, застойных явлений на глазном дне и оболочечных симптомов (как проявление дислокационного синдрома) также выше у больных младше 50 лет. Это может быть связано с меньшим количеством внутричерепных резервных пространств и более быстрым развитием гипертензионной и дислокационной симптоматики у молодых людей.

3.1.4 Клинико-статистическая характеристика больных с “менингиомоподобным” и “глиобластомоподобным” типом глиосарком

В зависимости от особенностей нейровизуализационных данных все больные с ГС в нашей серии наблюдений были разделены на две группы:

1) опухоль прилежала к ТМО (располагалась конвекситально, прилежала к намету мозжечка или ТМО основания черепа) и имела рентгенологические особенности, схожие с менингиомами – у 31 (56,4%) пациентов.

2) опухоль располагалась в глубине долей головного мозга, и по своим нейровизуализационным характеристикам не отличалась от мультиформных глиобластом – у 24 (43,6%) пациентов.

У больных с “менингиомоподобными” глиосаркомами соотношение по полу составило 1,8:1 (преобладали мужчины), средний возраст составил 55,3 года. Оценка функционального статуса по шкале Карновского в этой группе пациентов составила в среднем 64,7 баллов.

У больных с “глиобластомоподобными” глиосаркомами соотношение по полу составило 1,7:1 (также преобладали мужчины), средний возраст больных - 58,3 года, Оценка функционального статуса по шкале Карновского в этой группе пациентов составила в среднем 63,8 баллов.

Среди 31 больного с “менингиомоподобными” глиосаркомами опухоль локализовалась в лобной доле у 2 (8,7%) пациентов, в височной – у 9 (39,1%), в теменной – у 5 (20,7%), на стыке долей – у 5 (20,7%), в мозолистом теле – у 2 (8,7%). У 8 (25,8%) больных отмечался множественный характер поражения головного мозга.

Глиосаркомы “глиобластомоподобного” типа были расположены в лобной доле у 5 (22,7%) пациентов, в височной доле – у 4 (18,2%), в затылочной доле – у 1 (4,5%), на стыке нескольких долей – у 7 (33,3%), в подкорковых ганглиях – у 1 (4,5%), в мозолистом теле – у 3 (13,6%) больных. У 2 (9%) пациентов диагностировали множественные опухолевые узлы с вовлечением разных отделов головного мозга.

Различия в локализации “глиобластомоподобного” и “менингиомоподобного” типов глиосарком представлена в таблице 8.

Таблица 8. – Локализация “глиобластомоподобных” и “менингиомоподобных” глиосарком (в абсолютных числах и в процентах от общего числа больных в каждой группе)

Локализация	Тип опухоли	
	(“глиобластомоподобный” вариант) n=21	(“менингиомоподобный” вариант) n=23
Лобная доля	5 (23,8%)	2 (8,7%)
Височная доля	4 (19,0%)	9 (39,1%)
Теменная доля	0 (0%)	5 (21,7%)
Затылочная доля	1 (4,8%)	0 (0%)
Стык нескольких долей	7(33,3%)	5(21,7%)
Подкорковые ядра (изолированно)	1 (4,8%)	0 (0%)
Мозолистое тело	3 (14,3%)	2 (8,7%)

В таблице 9 представлен сравнительный анализ клинической картины больных с “менингиомоподобным” и “глиобластомоподобным” типами глиосарком.

Таблица 9. – Сравнительный анализ клинической картины у больных с “менингиомоподобным” и “глиобластомоподобным” типами глиосарком (в абсолютных числах и в процентах от общего числа больных в каждой группе)

Симптом	Тип опухоли	
	Менингоподобный тип (n= 31)	Глиобластомный тип n= 24)
1	2	3
<u>Головная боль:</u>	25 (80,6%)	19 (79,2%)
-гипертензионного характера	21	13
-оболочечно-сосудистого характера	3	6
<u>Речевые нарушения:</u>	11 (35,5%)	3 (12,5%)
- моторная афазия	2	0
- сенсорная афазия	4	2
- сенсорно-моторная афазия	0	1
- амнестическая афазия	1	0
<u>Двигательные нарушения</u>	13 (41,9%)	14 (58,3%)
<u>Чувствительные расстройства</u>	7 (22,6%)	9 (37,5%)
<u>Эпилептический синдром:</u>	20 (64,5%)	13 (54,2%)
- генерализованные приступы	18	14
- парциальные приступы	2	0
<u>Нарушения сознания</u>	2 (6,5%)	3 (12,5%)
<u>Застойные явления на глазном дне</u>	10 (32,3%)	6 (25,0%)
<u>Гемианопсия</u>	12 (38,7%)	14 (58,3%)

Частота речевых расстройств значительно выше в группе больных с “менингиомоподобными” глиосаркомами по сравнению с “глиобластомоподобными” – 35,5% vs 12,5%. В таблице 10 представлена достоверность различий во встречаемости речевых нарушений в двух группах больных глиосаркомой.

Таблица 10. – Достоверность различий во встречаемости речевых нарушений у больных с “менингиомоподобными” и “глиобластомоподобными” глиосаркомами

Наличие речевых нарушений	Среднее значение встречаемости признака (от 0 до 1), где 0 - отсутствие признака, 1 – наличие признака.	Критерий Фишера, F	Уровень значимости, Р
“менингиомоподобные” глиосаркомы, N=31	0,36	4,22	0,04 (<0,05)
“глиобластомоподобные” глиосаркомы, N=24	0,12		

Примечание: N – число пациентов в группе.

Полученные данные показывают, что речевые нарушения достоверно чаще встречаются у пациентов с “менингиомоподобным” типом глиосарком, чем у больных с “глиобластомоподобным”. Это можно объяснить более частой локализацией “менингиомоподобных” глиосарком в височной доле доминантного полушария по сравнению с опухолями “глиобластомоподобного” типа.

3.1.5 Клинико-статистическая характеристика больных с множественными глиосаркомами

В нашей работе было 12 (21,8%) пациентов с множественными глиосаркомами. При анализе клинической картины у данной группы больных были выявлены некоторые особенности.

Соотношение по полу составило 2:1 с преобладанием мужчин. Средний возраст пациентов составил 56 лет. Функциональный статус по шкале Карновского составил в среднем 62,5 баллов.

Гипертензионные головные боли наблюдались у 7 (58,3%), оболочечно-сосудистые у 1 (8,3%), у остальных пациентов головных болей при поступлении не было.

Все пациенты поступили в стационар в ясном сознании.

Пароксизмальный судорожный синдром наблюдался в этой группе пациентов в 41,7% случаев. У 2 (16,7%) больных наблюдались речевые расстройства. Пирамидная симптоматика была выявлена у 7 (58,3%), чувствительные расстройства – у 4 (33,3%) больных.

У 6 (50%) больных при осмотре офтальмолога диагностированы дефекты полей зрения, у 2 (16,7%) анизокория, у 3 (25%) – застойные явления на глазном дне.

Таким образом, значительных различий в клинической картине у больных с множественными глиосаркомами и остальной группой больных в нашем исследовании нет.

3.2 Инструментальная диагностика у больных с глиосаркомами

Основу инструментальной диагностики у подавляющего числа больных с опухолями головного и спинного мозга, в том числе, и с глиосаркомами, составляют нейровизуализационные методы исследования, в первую очередь, магнитно-резонансная томография с контрастным усиливанием, и, в

меньшей степени, компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография. Если возникает такая необходимость, то при планировании оперативного вмешательства выполняется МР (или СКТ) – ангиография, крайне редко – дигитальная субтракционная ангиография.

В нашем исследовании 38 (69,1%) пациентам в предоперационном периоде была выполнена МРТ головного мозга с контрастным усилением. У 17 (30,9%) больных была выполнена СКТ.

При этом, производился анализ следующих характеристик: число опухолевых узлов, локализация опухоли, отношение опухоли к основанию черепа, синусам ТМО, крупным артериальным сосудам, размеры опухоли, накопление ею контрастного вещества, наличие в опухоли включений, выраженность перитуморозного отека, степень смещения срединных структур.

Как указано выше, у 12 (21,8%) больных имелось многоочаговое поражение головного мозга; у 10 (83,3%) из них было выявлено два опухолевых очага, у 2 (16,7%) диагностировано более двух узлов опухоли.

3.2.1 Данные нейровизуализационных методов обследования больных с глиосаркомой

Во всех случаях, когда МРТ или СКТ-исследование выполнялось с контрастным усилением – 38 (69,1%) случаев – опухоль интенсивно накапливала контрастное вещество. У трети больных контрастное вещество не вводилось по техническим причинам (отсутствие контрастного вещества или его непереносимость пациентом).

В 100% случаев глиосаркомы на МРТ (КТ) были окружены зоной перитуморозного отека.

При оценке рентгенологических особенностей опухоли также оценивали характер ее роста: инфильтративный или узловой. В нашем исследовании в 32 (58,9%) случаях опухоль имела узловой характер роста, в 11 (20%) – инфильтративный, а в 12 (21,9%) – смешанный характер. Следует отметить,

что среди опухолей с четкими границами, в 21 (65,6%) случае образование прилежало к ТМО.

У 6 (10,9%) пациентов новообразование имело плотное сращение с магистральными артериальными сосудами: в 1 случае с супраклиноидным отделом внутренней сонной артерии, еще в 1 – с задней мозговой артерией, в 2 случаях – с перикаллезными артериями, и еще в 2 – со средней мозговой артерией.

Из 12 пациентов с множественными образованиями у 7 (58,3%), по данным МРТ, опухоль имела четкие границы с окружающими тканями.

Также при выполнении МРТ (СКТ) головного мозга оценивалась однородность структуры опухоли и наличие включений: однородной структура опухоли была у 7 (12,7%) больных (при этом у 6 (85,7%) из них образование прилежало к ТМО). Остальные больные по данным МРТ (СКТ) имели неоднородную структуру новообразования: у 12 (25%) больных в строме опухоли имелись кисты и некрозы, у 6 (12,5%) – следы кровоизлияния в опухоль, у 1 (2,1%) – кальцинаты. У остальных больных по данным МРТ имеется указание на неоднородную структуру опухоли без уточнения характера включений.

По своим размерам все опухоли были разделены на три группы: с максимальным диаметром менее 3 см, от 3 до 6 см и более 6.

Больных с опухолями размерами менее 3 см в диаметре было 10 (25%) человек, от 3 до 6 см – 23 (57,5%) и с опухолями более 6 см – 7 (17,5%). У остальных 15 пациентов в данных нейровизуализационного исследования размеры опухоли указаны не были, но по данным операционных протоколов больных с опухолями размерами менее 3 см в диаметре было 4, от 3 до 6 см – 8, более 6 см – 3.

3.2.2 Рентгенологические особенности вторичных глиосарком

В нашем исследовании было 12 (21,8%) пациентов со вторичными глиосаркомами.

По данным МРТ у 5 (41,7%) больных из этой группы опухоль имела четкие границы с окружающими тканями (узловой характер роста), у 3 (25%) обладала инфильтративным ростом, еще у 4 (33,3%) имела смешанный характер.

Лишь у 1 (8,3%) больного из этой группы глиосаркома имела однородную структуру, в остальных случаях в составе опухоли по данным МРТ (СКТ) располагались кисты, некрозы и следы прежних кровоизлияний (у одного больного).

Опухоль прилежала к ТМО у 6 (50%) больных со вторичными глиосаркомами (у 4 – к основанию СЧЯ, и у 2 – к конвекситальной ТМО), еще у 6 (50%) опухоль располагалась в глубине полушарий мозга.

3.2.3 Рентгенологические особенности “менингиомоподобных” и “глиобластомоподобных” глиосарком

В группе “менингиомоподобных” ГС узловой характер роста новообразования (четкие границы с окружающими тканями по данным МРТ/СКТ) выявлен у 21 (67,8%) больного, инфильтративный – у 5 (16,1%), смешанный – также у 5 (16,1%).

Структура опухоли по данным МРТ в данной группе больных в 25 (80,6%) случаях была неоднородной: опухоли содержали кисты, некрозы, кровоизлияния. В 6 (19,4%) наблюдениях опухоль имела однородную структуру.

В группе “глиобластомоподобных” ГС опухоль имела узловой характер роста по данным МРТ (СКТ) у 11 (45,8%), инфильтративный – у 9 (37,5%), смешанный характер – у 4 (16,7%) пациентов.

У подавляющего большинства (95,8%) больных с “глиобластомоподобными” глиосаркомами опухоль имела неоднородную структуру, содержала кисты, некрозы и кровоизлияния.

Сравнительный анализ нейровизуализационных характеристик “глиобластомоподобных” и “менингиомоподобных” глиосаркомами представлен в таблице 11.

Таблица 11. – Сравнительная характеристика особенностей нейровизуализационной картины двух типов глиосарком (в абсолютных числах и в процентах от общего числа больных в каждой группе)

	“Глиобластомоподобные” глиосаркомы (n=24)			“Менингиомоподобные” глиосаркомы (n=31)		
Характер роста	Узловой	Инфильтративный	Смешанный	Узловой	Инфильтративный	Смешанный
	11 (45,8%)	9 (37,5%)	4 (16,7%)	21 (67,8%)	5 (16,1%)	5 (16,1%)
Структура опухоли	Однородная	Неоднородная		Однородная	Неоднородная	
	1 (4,2%)	23 (95,8%)		6 (19,4%)	25 (80,6%)	
Размеры опухоли (диаметр)	Менее 3см	3-6см	Более 6 см	Менее 3см	3-6см	Более 6 см
	7 (29,2%)	11 (45,8%)	6 (25,0%)	7 (22,6%)	20 (64,5%)	4 (12,9%)
Смещение срединных структур	5,8мм			5,6мм		

В таблице 12 представлена достоверность различий в характере роста опухоли у больных с двумя типами глиосарком.

Таблица 12. – Достоверность различий в характере роста опухоли у больных с “менингиомоподобными” и “глиобластомоподобными” глиосаркомами на основе дисперсионного анализа

Тип глиосаркомы	Характер роста опухоли (от 1 до 2), где 1 – узловой характер роста, 2 – инфильтративный	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Уровень значимости, P
“менингиомоподобный”, N=26	1,26	0,20	8,59	0,005 (<0,05)
“глиобластомоподобный”, N=18	1,71	0,21		

Примечание: N – число пациентов в группе.

Примеры МРТ головного мозга больных с глиосаркомами представлены на рисунках. 10-11.

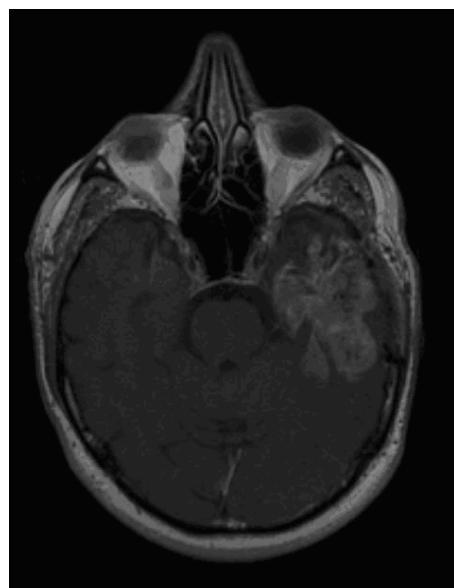


Рисунок 10а.– МРТ головного мозга с контрастным усилением больного Н., 61 год. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. Продолженный рост глиосаркомы левой височной доли. Менингиомоподобный тип. Опухоль прилегает к основанию СЧЯ, имеет четкие границы с окружающими тканями, однородную структуру

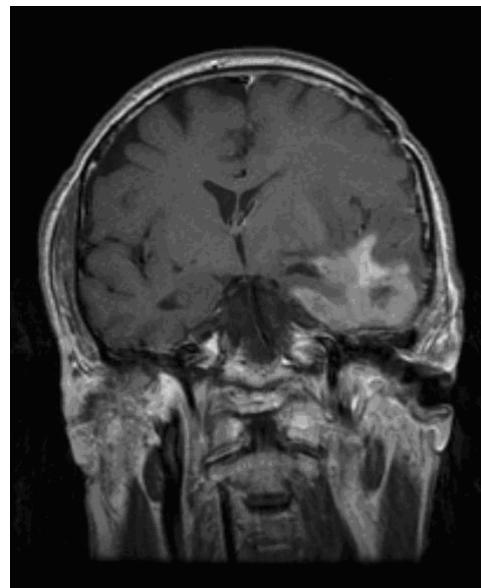


Рисунок 10б. – Тот же больной. МРТ головного мозга с контрастным усилением. Т1-взвешенное изображение. Коронарная проекция

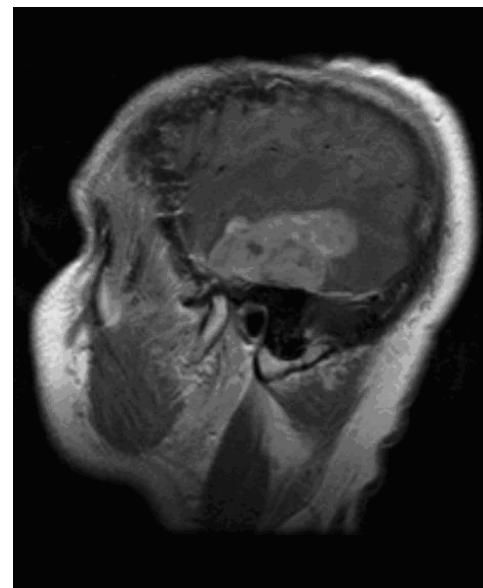


Рисунок 10в. – Тот же больной. МРТ головного мозга с контрастным усилением. Т1-взвешенное изображение. Сагиттальная проекция. Отчетливо видно прилегание опухоли к основанию средней черепной ямки

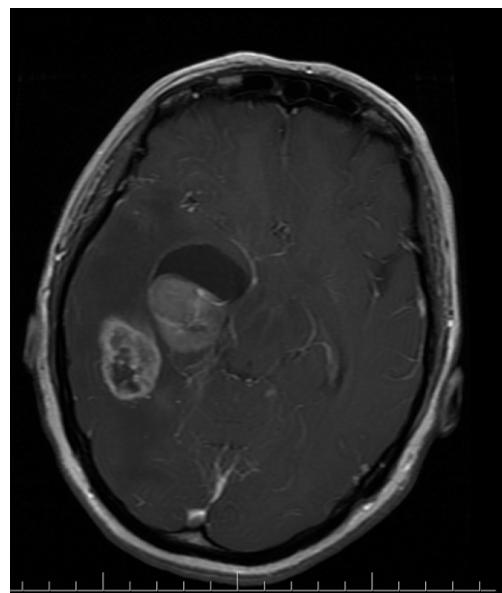


Рисунок 11а. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больной К., 54 лет. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. Глиосаркома правой теменной доли. Глиобластомоподобный тип. Опухоль располагается в глубине полушария, имеет неоднородную структуру, содержит кисты и некрозы

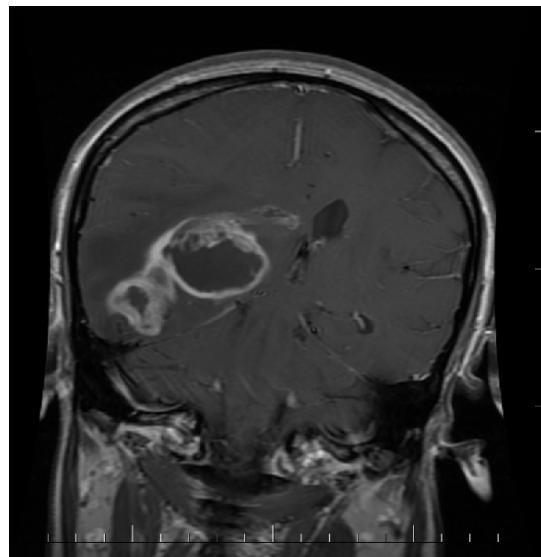


Рисунок 11б. – Тот же больной. МРТ головного мозга с контрастным усилением, Т1-взвешенное изображение. Коронарная проекция

Резюме

По нашим данным, пик заболеваемости глиосаркомами приходится на шестую декаду жизни, преобладают мужчины. Распределение больных по возрасту (рис. 3 и рис. 4) демонстрирует, что заболеваемость у женщин резко возрастает после 55 лет (в пери- и постменопаузальном периоде?), чего не

наблюдается у мужчин. В доступной нам литературе мы не встретили указаний на подобный характер распределения заболеваемости у больных с глиобластомами. Это может свидетельствовать о защитной роли женских половых гормонов в отношении заболеваемости глиосаркомами. Однако, подобное утверждение требует проведения дополнительных исследований.

Клиническая картина у больных с глиосаркомами преимущественно схожа с таковой у пациентов с глиобластомами. Тем не менее, можно заметить, что в клинической картине глиосарком отмечается существенно большая частота развития эпизиндрома, по сравнению с глиобластомами (60% у больных с глиосаркомами и 29,2% у больных с глиобластомами, по данным литературы). Из 33 больных, имеющих в клинической картине пароксизмальный синдром, у 20 (60,6%) опухоль прилегала к ТМО и раздражала кору головного мозга. Высок процент встречаемости пароксизмального синдрома у больных младше 50 лет – 71,4%, по сравнению с группой больных старше 50 лет – 56,1%. В группе больных со вторичными глиосаркомами частота пароксизмального синдрома была выше и достигала 75%. Одной из возможных причин этого является повреждение коры мозга в результате ранее перенесенных оперативных вмешательств.

Большая частота речевых нарушений у больных с глиосаркомами по сравнению с глиобластомами, отмеченная J.Perry (1995), не нашла подтверждения в общей группе больных в нашем исследовании. Однако, при разделении на больных с “менингиомоподобным” и “глиобластомоподобным” типами глиосарком это различие становится значительным (39,5% у больных в первой группе и 12,5% во второй) и статистически достоверным ($p<0,05$).

Эти особенности объясняются различиями в преимущественной локализации глиосарком разных типов. Так, “менингиомоподобные” опухоли, как правило, располагаются конвекситально, поражая, в том числе, и корковые центры речи. В нашем исследовании 39,1% таких глиосарком располагались в височной доле. Для сравнения, среди больных с “глиобластомоподобными” опухолями височную локализацию имели лишь 19% пациентов. Напротив,

высокая частота нарушений поля зрения у больных с “глиобластомоподобным” вариантом опухоли (58,3% больных), связана с их преимущественно глубоким расположением в проекции прохождении пути зрительного анализатора.

Обращает на себя внимание значительное количество больных (21,8%) в нашей серии, имеющих многоочаговое поражение головного мозга. В то же время частота больных с множественными глиобластомами, по данным ряда авторов, составляет от 2% до 8%. Мы считаем, что это различие отражает более высокую способность глиосарком к метастазированию, отмеченную также и некоторыми другими исследователями (Cerame M., 1985; Beaumont T., 2007; Dawar R., 2012). При этом, 75% пациентов с многоочаговым поражением имеет “менингиомоподобный” тип глиосаркомы. Возможно, что механизм метастазирования глиосарком действительно связан с инвазией опухоли в со- суды ТМО и наличием выраженного соединительнотканного компонента (Beaumont T., 2007; Dawar R., 2012).

Углубляют различия между двумя вариантами глиосарком и данные нейровизуализационных методов обследования: среди опухолей, прилежащих к ТМО, узловой характер роста был выявлен в 67,8% случаев, однородной структура опухоли была у 19,4% больных. Всего же среди глиосарком с однородной структурой (по данным МРТ/СКТ) к “менингиомоподобному” типу принадлежало 85,7% случаев. Напротив, “глиобластомоподобные” глиосаркомы имели узловой характер роста лишь в 45,8% и обладали неоднородной структурой в 95,8% случаев.

3.3 Хирургическое лечение больных с глиосаркомами

3.3.1. Особенности хирургического лечения больных с глиосаркомой

Всем больным в нашей группе было выполнено оперативное вмешательство.

Почти всем больным (98,2%) с глиосаркомами в нашем исследовании было произведено удаление опухоли в том или ином объеме после проведения костно-пластиической трепанации черепа. Одному (1,8%) больному с глиосаркомой подкорковых ядер была выполнена стереотаксическая биопсия (СТБ) опухоли.

У 53 (96,4%) пациентов операция выполнена в один этап, у 2 (3,6%) выполнено двухэтапное удаление опухоли. В одном случае операция была разделена на два этапа, в связи с выраженной кровопотерей во время костно-пластиической трепанации у пациента с гигантской опухолью, прораставшей кости свода черепа на большом протяжении. Еще у одного пациента с множественными опухолевыми узлами были проведены последовательные трепанации черепа над обоими полушариями головного мозга.

Длительность оперативного вмешательства варьировала от 0,5 часа (СТБ опухоли) до 7 часов и, в среднем, составила 3,3 часа. Интраоперационная кровопотеря составила, в среднем, 350 мл.

После выполнения доступа и вскрытия ТМО осуществлялся доступ к опухоли. При этом опухоль выходила на кору у 20 (37%) из 54 пациентов (исключен больной, которому выполнялась СТБ), у 34 (63%) пациентов опухоль была выявлена после энцефалотомии. В 2 (3,7%) случаях опухоль не только выходила на поверхность коры головного мозга и была спаяна с ТМО, но и прорастала ее.

У 23 (42,6%) больных глиосаркома по интраоперационным данным имела четкие границы с мозговым веществом, у 17 (31,5%) обладала инфильтративным, а у 14 (25,9%) – смешанным характером роста.

Структура опухоли была однородной у 9 (16,7%) больных, а у 45 (83,3%) имела неоднородную структуру. При этом в 14 (31,1%) случаях отмечено наличие в структуре опухоли некрозов, в 12 (26,7%) – следы кровоизлияний, а в 16 (35,6%) обнаружены кисты различных размеров.

Консистенция опухоли была мягкой и рыхлой у 10 (18,5%) больных, плотно-эластической – у 38 (70,4%), плотной – у 1 (1,8%) и разнородной у 5 (9,3%) пациентов.

В одном наблюдении (1,8%) опухоль прорастала верхний сагиттальный синус (BCC), и у 7 (13%) больных в строме опухоли находились крупные артериальные сосуды (СМА, ПМА, перикаллезные артерии).

В таблице 13 представлены данные о радикальности удаления глиосарком, а также при использовании интраоперационной УЗ-навигации, интраоперационной фотодиагностики и без этих опций.

Таблица 13. – Степень радикальности удаления церебральных глиосарком при использовании интраоперационной УЗ-навигации и интраоперационной фотодиагностики

	Степень радикальности			
	Тотальное	Субтотальное	Частичное	Биопсия
Все пациенты (n=55)	27(49,1%)	16(29,1%)	10(18,2%)	2(3,6%)
Проведение интраоперационной УЗ-навигации (n=19)	11(57,9%)	4(21,05%)	4 (21,05%)	0 (0%)
Без проведения интраоперационной УЗ-навигации (n=36)	16(44,4%)	12(33,3%)	6(16,7%)	2(5,6%)
Использование фотодиагностики (n=12)	6(50,0%)	4(33,3%)	2(16,7%)	0(0%)

При статистической обработке полученных данных достоверного различия в радикальности удаления глиосарком при использовании интраоперационной УЗ-навигации и фотодиагностики не получено (таблицы 14 и 15).

Таблица 14. – Достоверность различий средних значений радикальности удаления глиосарком при использовании интраоперационной УЗ-навигации

Использование УЗ-навигации	Среднее значение радикальности удаления (от 1 до 4), где 1 – тотальное удаление, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия	Критерий Фишера, F	Уровень значимости, P
использовалась, N=19	1,63	1,20	0,42 (>0,05)
не использовалась, N=36	1,83		

Примечание: N – число пациентов в группе

Таблица 15. –Достоверность различий средних значений радикальности удаления глиосарком при использовании интраоперационной фотодиагностики

Использование интраоперационной фотодиагностики	Среднее значение радикальности удаления (от 1 до 4), где 1 – тотальное удаление, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия	Критерий Фишера, F	Уровень значимости, P
использовалась, N=12	1,79	1,38	0,67 (>0,05)
не использовалась, N=43	1,67		

Примечание: N – число пациентов в группе

Интраоперационные осложнения наблюдались у 5 (9,1%) больных: массивное артериальное кровотечение у 1 (из концевых ветвей СМА), массивное венозное кровотечение у 3 (у одного пациента из патологически расширенных вен мягких тканей и вен диплоэ на этапе доступа, у 1 из ВСС, у одного пациента из вен Сильвиевой щели), отек головного мозга у 1 пациента.

Экспресс-гистологическое исследование было выполнено в 30 (54,4%) случаях. При этом, в 14 (46,7%) случаев была поставлен диагноз “gliобластома”, в 9 (30%) – “злокачественная глиальная опухоль”, в 1 (3,3%) проводилась дифференциальная диагностика между глиобластомой, менингиомой и саркомой, в 1 (3,3%) – между менингиомой и глиобластомой, еще в 1 (3,3%) – между менингиомой и метастазом. В 4 (13,3%) случаях был установлен диагноз анапластической астроцитомы, метастаза, глиосаркомы и перифокальной зоны опухоли. Данные экспресс-гистологического исследования у больных с глиосаркомами представлены на рисунке 12.

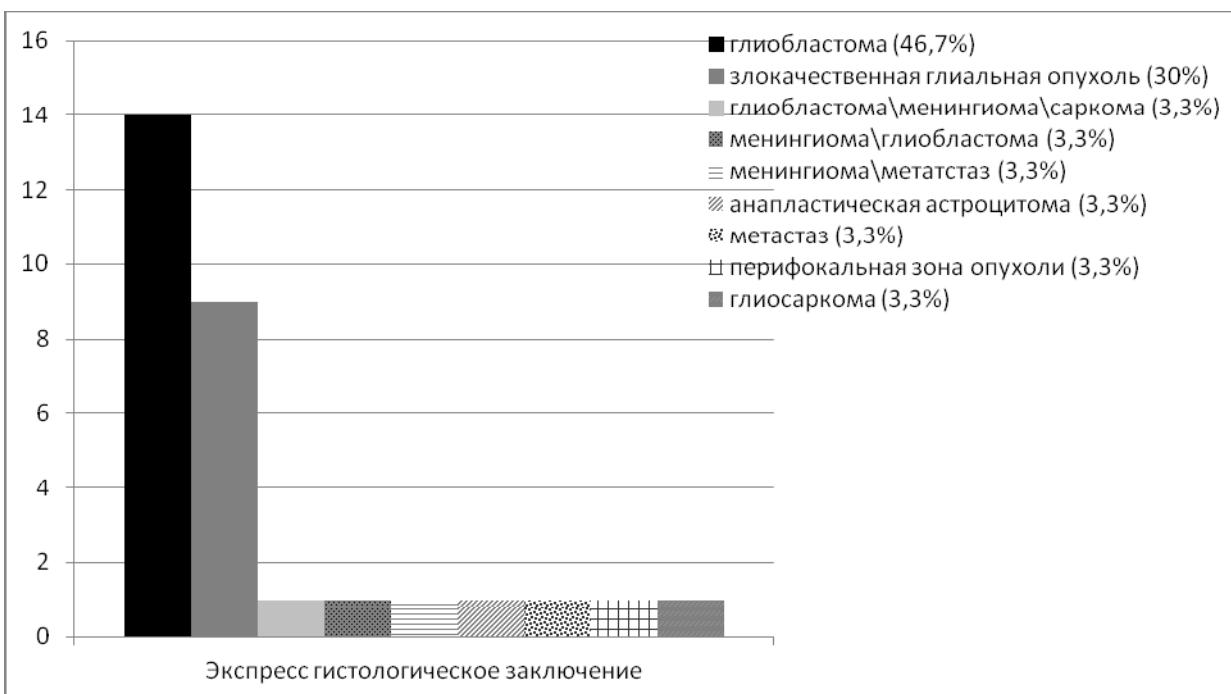


Рисунок 12. – Данные экспресс-гистологического исследования у больных с глиосаркомами

Таким образом, интраоперационный гистологический диагноз “глиосаркома” был установлен только у одного пациента, что свидетельствует о сложности интерпретации биопсийного материала у данной категории больных и определяется, главным образом, бикомпонентной структурой опухоли, имеющей в своем составе глиальный и соединительнотканый фрагменты.

Послеоперационный период (от операции до выписки из стационара) протекал гладко у 43 (78,2%) пациентов. У 12 (21,8%) больных наблюдались осложнения, которые включали в себя нарастание отека и дислокации головного мозга, появление или углубление очагового неврологического дефицита, развитие менингита, пневмонии, раневую ликворею, формирование пролежней.

Послеоперационная летальность составила 5,4%. В двух случаях причиной смерти явился нарастающий отек и дислокация головного мозга на фоне гнойно-воспалительных осложнений (массивная двусторонняя пневмония в обоих случаях), в одном – развитие гнойно-воспалительных осложнений (инфицирование имевшихся у больной пролежней с дальнейшим развитием септического состояния). Данные об умерших в послеоперационном периоде больных представлены в таблице 16 (см. приложение 2).

Нарастание отека и дислокации головного мозга было отмечено в 5 (9,1%) случаях. У 4 пациентов из 5 данное осложнение возникло на 1 сут и у одного больного на 7 сут послеоперационного периода (было связано с развитием тяжелого менингита). В 2 случаях для купирования компрессионно-дислокационного синдрома, вызванного выраженным отеком головного мозга, потребовалось проведение повторных операций: в одном случае – удаление костного лоскута, а в другом – удаление костного лоскута с наружным дренированием желудочковой системы. Оба вмешательства были проведены на 1 сут после операции. После выполнения повторного хирургического вмешательства состояние одного больного несколько улучшилось, и он был выписан из стационара в тяжелом, но компенсированном состоянии (функци-

циональный статус по шкале Карновского 40 баллов). Второй больной, несмотря на проводимую терапию, скончался на 17 сут после операции. Течение послеоперационного периода в данном случае осложнилось развитием массивной пневмонии на 9 сут после проведенной операции. Оставшиеся 3 больных получали консервативную терапию, на фоне которой состояние 2 из них значительно улучшилось, и они покинули стационар в удовлетворительном состоянии (оценка по шкале Карновского 60 баллов). Один больной, несмотря на проводимую терапию, скончался на 16 сут послеоперационного периода. Данный пациент поступил в стационар в очень тяжелом состоянии (30 баллов по шкале Карновского) и в первые сутки послеоперационного периода у него развилась фульминантная форма тяжелой пневмонии.

Появление или углубление в раннем послеоперационном периоде фокального неврологического дефицита наблюдалось у 3 (5,5%) больных: у одного из них – на 1 сут, а у двоих – на 3 сут послеоперационного периода. Все они получали консервативную терапию. На фоне проводимого лечения регресс неврологической симптоматики наблюдался у 2 больных, у 1 больного значительного улучшения не было.

Гнойно-воспалительные осложнения наблюдались у 5 (9,1% от общего количества больных) и включали в себя менингит (один случай), септическое состояние (один случай) и пневмонию (три случая). Развитие менингита произошло на 7 сут послеоперационного периода. Пневмония появилась у одного больного на 1 сут, у одного – на 8, еще у одного – на 9 сут после операции.

Местные осложнения были отмечены у 3 (5,5%) больных и включали раневую ликворею (у 2 пациентов на 4-5 сут послеоперационного периода) и формирование пролежней крестца (у 1 пациента – на 5 сут). Раневая ликворея ни в одном случае не привела к развитию менингита.

В таблице 17 (см. приложение 3) представлены данные о поле, возрасте больных, характере, времени развития осложнений, проведенных лечебных мероприятиях и исходах лечения у больных с глиосаркомами, имевшими осложненное течение послеоперационного периода.

3.3.2 Особенности хирургического лечения больных с глиосаркомой при первичных и повторных операциях

В нашем исследовании было 37 (67,3%) пациентов, оперированных первично и 18 (32,7%) пациентов, оперированных повторно. В первой группе 36 (97,3%) больным было выполнено удаление опухоли и 1 (2,7%) – стереотактическая биопсия опухоли, во второй группе у всех (100%) пациентов проводили удаление опухоли.

Характеристики опухолей у первично и повторно оперированных пациентов по интраоперационным данным представлены в таблице 18.

Таблица 18. – Характеристики опухолей у первично и повторно оперированных пациентов по интраоперационным данным

Характеристика опухоли (по интраоперационным данным)	Вид операции		
	первичная (n=36) (исключен больной, которому выполнялась стереотаксическая биопсия опухоли)	повторная (n=18)	
1	2	3	
- выходит на кору	14(38,9%)	10(55,6%)	
- выявлена после энцефалотомии	22(61,1%)	8(44,4%)	
<u>Границы с мозговым веществом:</u>			
- четкие	14(38,9%)	9(50%)	
- не четкие	13(36,1%)	4(22,2%)	
- местами нечеткие	9(25%)	5(27,8%)	
<u>Структура опухоли:</u>			
4(11,1%)	5(27,8%)		
32(88,9%)	13(72,2%)		

Продолжение таблицы 18

1	2	3
<u>Консистенция опухоли:</u>		
- мягкая	5(13,9%)	5(27,8%)
- плотно-эластическая	26(72,2%)	12(66,7%)
- разнородная	4(11,1%)	1(5,5%)
<u>Кровоснабжение опухоли:</u>		
- обильное	21(58,3%)	10(55,6%)
- умеренное	15(41,7%)	8(44,4%)

Как видно из таблицы 18, значительного различия в характеристиках опухоли при первичных и рецидивных глиосаркомах не наблюдается.

В таблице 19 (см. приложение 4) представлены данные о радикальности удаления глиосарком при первичных и повторных операциях.

В табл. 20 представлена статистическая достоверность различий радикальности удаления глиосарком при первичных и повторных операциях.

Таблица 20. Достоверность различий радикальности удаления опухоли у больных при первичных и повторных операциях на основе дисперсионного анализа

Вид операции	Средняя значение радиальности удаления (от 1 до 4), где 1 – тотальное удаление, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, P
первичная, N=37	1,78	0,89	0,05	4,02	0,81 (>0,05)
повторная, N=18	1,72	0,56			

Примечание: N – число пациентов в группе; F<Fкр. (0,05<4,02)

Данные нашего исследования не выявили статистически достоверного различия в radicalности удаления глиосарком при первичных и повторных операциях (таблица 20).

В группе первично оперированных больных с глиосаркомой у 2 (5,4%) наблюдались интраоперационные осложнения (массивное венозное кровотечение в обоих случаях). Средний объем кровопотери составил 371,2 мл, в двух случаях потребовалось интраоперационное проведение гемотрансфузии. Послеоперационная летальность составила 5,4%, причиной смерти пациентов явились нарастающий отек и дислокация головного мозга на фоне присоединившихся тяжелых гнойно-воспалительных осложнений.

У 8 (21,6%) пациентов послеоперационный период имел осложненное течение. У 4 из них отмечалось нарастание отека головного мозга и развитие дислокационных явлений (у 1 из этих больных также развились пневмония), у 1 – бактериальный менингит, у 2 отмечено нарастание очаговой неврологической симптоматики, у 1 – раневая ликворея. В 2 случаях потребовалось выполнение повторных оперативных вмешательств для купирования осложнений.

Среди повторно оперированных пациентов интраоперационные осложнения отмечались у 16,7%: артериальное кровотечение, венозное кровотечение, отек головного мозга. Средний объем кровопотери составил 313,9 мл, в одном случае потребовалось интраоперационное переливание компонентов крови.

Послеоперационная летальность в этой группе больных составила 5,6%. Умерла одна пациентка, причина смерти явился септический шок, вызванный инфицированием пролежней. Послеоперационный период у 4 (22,2%) пациентов данной группы имел осложненное течение: выраженный отек головного мозга, нарастание очаговой неврологической симптоматики, раневая ликворея, формирование в послеоперационном периоде трофических нарушений кожи (приведший в результате к развитию септического состоя-

ния). Проведения повторного хирургического вмешательства по поводу развившихся осложнений не потребовалось ни в одном случае. Обращает на себя внимание, что у всех больные с осложненным течением послеоперационного периода была диагностирована вторичная глиосаркома.

Послеоперационные осложнения среди первично и повторно оперированных больных представлены на диаграмме (рисунок 13).

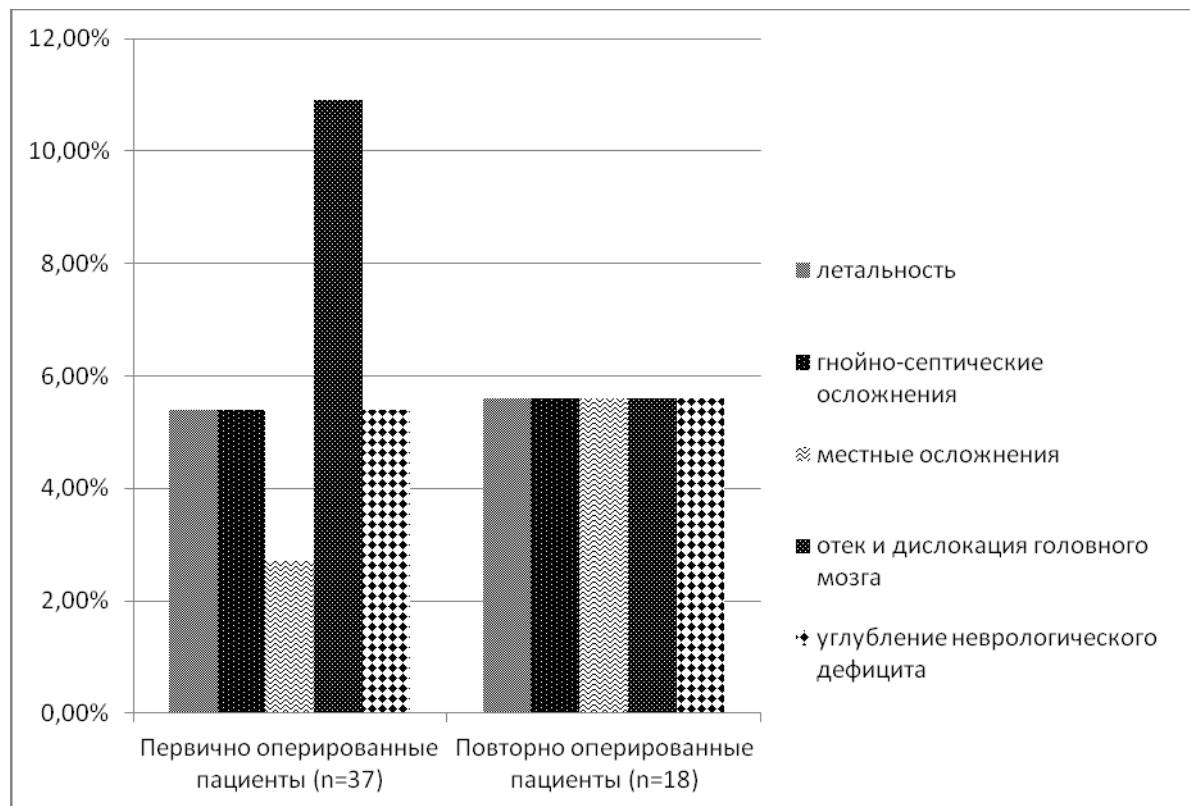


Рисунок 13. – Сравнительный анализ летальности и видов осложнений в группах первично и повторно оперированных пациентов

При сравнении двух групп видно, что в послеоперационном периоде в группе первично оперированных пациентов выше частота развития отека и дислокации головного мозга, а в группе повторно оперированных больных – частота развития местных осложнений.

3.3.3 Особенности хирургического лечения больных с “менингиомоподобным” и ”глиобластомоподобным” типом глиосарком

В нашем исследовании был 31 пациент с “менингиомоподобным” и 24 пациента с “глиобластомоподобным” типом глиосарком. Хирургическое удаление опухоли было выполнено 54 (98,2%) больным, и в одном случае произведена стереотаксическая биопсия опухоли.

В таблице 21 представлена характеристика глиосарком обеих рассматриваемых групп по данным операционных протоколов.

Таблица 21. – Характеристика “менингиомоподобных” и “глиобластомоподобных” глиосарком по интраоперационным данным

Характеристика опухоли (по интраоперационным данным)	Вид опухоли	
	Менингоподобный (n=31)	Глиобластомный (n=23)
1	2	3
- выходит на кору	20(64,5%)	4(17,4%)
- выявлена после энцефалотомии	11(35,5%)	19(82,6%)
<u>Границы с мозговым веществом:</u>		
- четкие	19(61,3%)	4(17,4%)
- не четкие	7(22,6%)	10 (43,5%)
- местами нечеткие	5(16,1%)	9(39,1%)
<u>Структура опухоли:</u>		
однородная	6(19,4%)	3(13,1%)
неоднородная	25(80,6%)	20(86,9%)
<u>Консистенция опухоли:</u>		
- мягкая	4(12,9%)	6(26,1%)
- плотно-эластическая	23(74,2%)	15(65,2%)
- плотная	1(3,2%)	0(0%)
- разнородная	3(9,7%)	2(8,7%)

Продолжение таблицы 21

1	2	3
Кровоснабжение опухоли		
- обильное	20(64,5%)	15(65,2%)
- умеренное	11(35,5%)	8(34,8%)
Наличие включений		
- некрозы	3(9,7%)	11(45,8%)
- кисты	0 (0,0%)	5(21,7%)
- кровоизлияния	3(9,7%)	4 (17,4%)

Как видно из таблицы 21, характеристики двух типов глиосарком имеют значительные различия: “менингиомоподобные” глиосаркомы чаще имеют четкие границы с окружающими тканями, однородную, плотно-эластическую структуру, располагаются на поверхности коры мозга. “Глиобластомоподобные”, как правило, находятся в глубоких отделах мозга, чаще имеют нечеткие границы с мозговым веществом и мягкую консистенцию (рисунок 14,15).

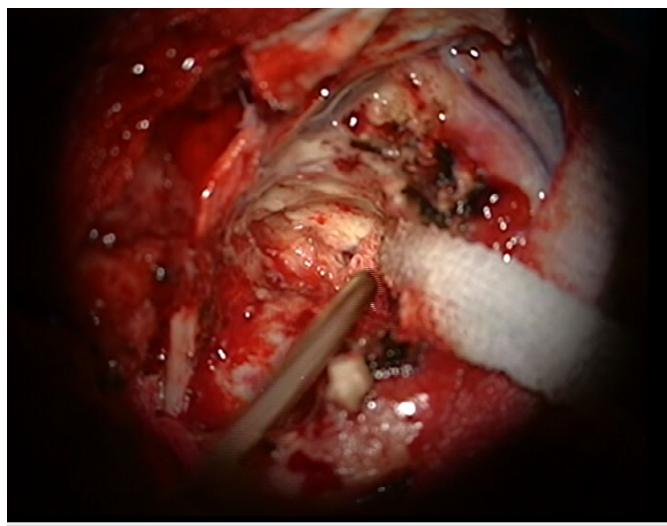


Рисунок 14. – Больной Н., 61 год. Интраоперационная фотография. Больной Н., 61 год. Продолженный рост глиосаркомы левой височной доли. Менингиомоподобный тип. Видна четкая граница опухоли с окружающими тканями



Рисунок 15. – Интраоперационная фотография. Тот же больной. Опухоль имеет плотное сращение с основанием СЧЯ

В табл. 22 (см. приложение 5) представлены данные о радикальности удаления “менингиомподобных” и “глиобластомоподобных” глиосарком.

В табл. 23 представлена достоверность различий в радикальности удаления “менингиомподобных” и “глиобластомоподобных” глиосарком на основе дисперсионного анализа.

Таблица 23. Достоверность различий радикальности удаления опухоли у больных с двумя типами глиосарком на основе дисперсионного анализа

Тип глиосаркомы	Средняя значение радикальности удаления (от 1 до 4), где 1 – тотальное удаление, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, P
1	2	3	4	5	6
“менингиомоподобный”, N=31	1,64	0,50	0,41	4,02	0,52 (>0,05)

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5	6
“глиобла стомопо- добный”, N=24	1,79	0,95	–	–	–

Примечание: N – число пациентов в группе; F<Fкр. (0,41<4,02)

Данные табл. 23 не позволяют, на основании нашего материала, сделать выводы о наличии статистически достоверных различий в радикальности удаления “менингиомоподобных” и “глиобластомоподобных” глиосарком.

Примеры различной степени радикальности удаления глиосарком представлены на рисунках 16-18.

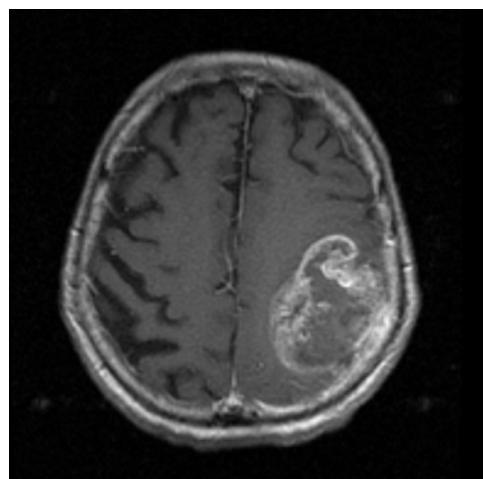


Рисунок 16а. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больной Д., 52 лет. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. Глиосаркома левой теменной доли (менингиомоподобный тип)

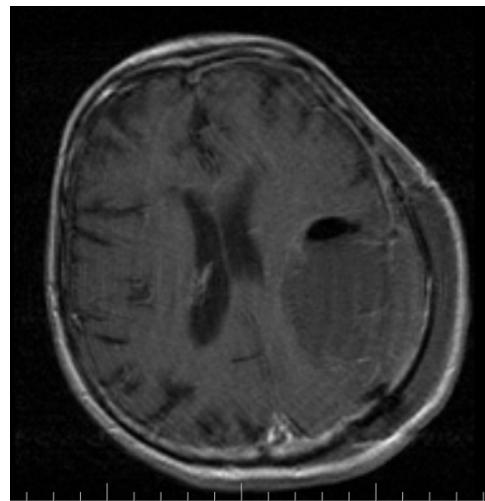


Рисунок 16б. –Тот же больной. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. 2 сутки после операции. Тотальное удаление опухоли

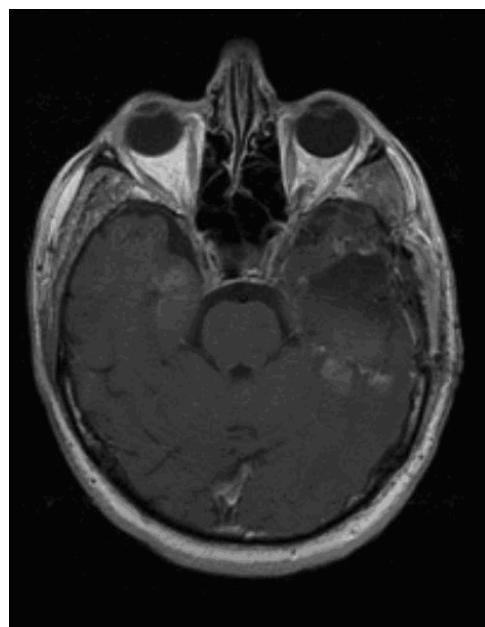


Рисунок 17а. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больного Н., 61 год. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. Глиосаркома левой височной доли (менингиомоподобный тип). 1 сутки после удаления опухоли. Субтотальное удаление опухоли. (Дооперационные снимки см. стр. 60)

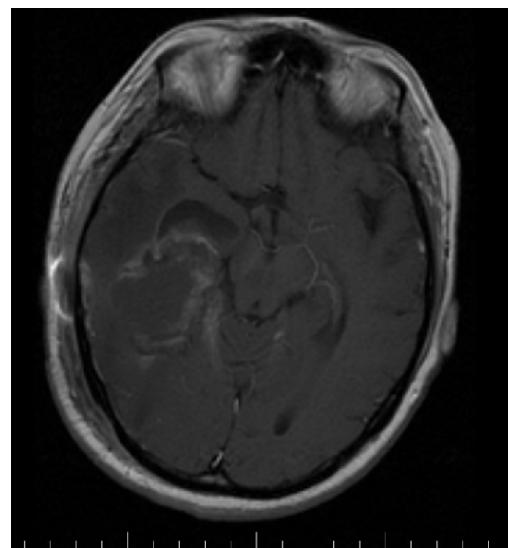


Рисунок 17б. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больной К., 54 лет. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. Глиосаркома правой теменной доли (глиобластомоподобный тип). 2 сутки после удаления опухоли. Субтотальное удаление опухоли. (Дооперационные снимки см. стр. 61)

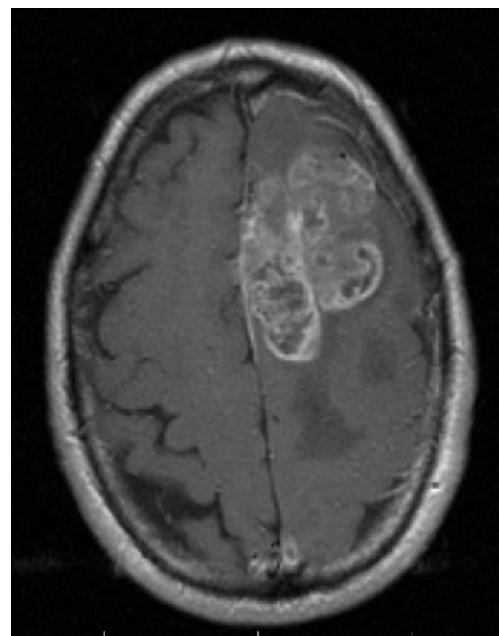


Рисунок 18а. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больного Л., 71 год. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. Глиосаркома левой лобной доли (менингиомоподобный тип)

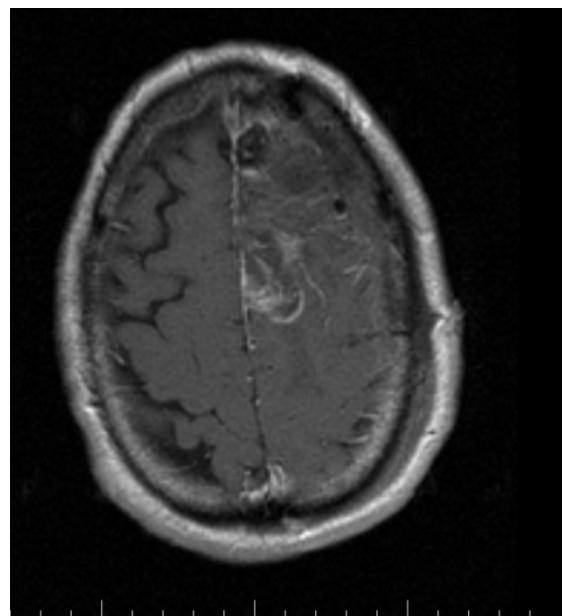


Рисунок 18б. – Тот же больной. Т1-взвешенное изображение. Аксиальная проекция. 2 сутки после операции. Частичное удаление опухоли

В таблице 24 представлена достоверность различий средних значений степени радикальности удаления двух типов глиосарком с/без использованием интраоперационной УЗ-навигации.

Таблица 24. Достоверность различий средних значений радикальности удаления глиосарком при использовании интраоперационной УЗ-навигации и без нее

Тип глиосаркомы	Использование УЗ-навигации	Среднее значение радикальности удаления (от 1 до 4), где 1 – тотальное удаление, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия	Критерий Фишера, F	Уровень значимости, P
менингиомо-подобные	использовалась, N=9	1,44	1,15	0,44 (>0,05)
	не использовалась, N=22	1,68		
глиобластомо-подобные	использовалась, N=10	1,80	1,35	0,52(>0,05)
	не использовалась, N=14	2,07		

Примечание: N – число пациентов в группе

В таблице 25 представлены результаты статистического анализа достоверности различий степени радикальности удаления “глиобластомоподобных” глиосарком при использовании интраоперационной фотодиагностики.

Таблица 25. – Достоверность различий средних значений радикальности удаления “глиобластомоподобных” глиосарком

Использование фотодиагностики	Среднее значение радикальности удаления (от 1 до 4), где 1 – тотальное удаление, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия	Критерий Фишера, F	Уровень значимости, P
использовалась, N=9	1,67	1,61	0,36(> 0,05)
не использовалась, N=15	2,07		

Примечание: N – число пациентов в группе.

“Менингиомоподобные” глиосаркомы в 1 (3,2%) наблюдении инвазировали стенку верхнего сагиттального синуса, и в 6 (19,4%) в структуре опухоли находились крупные артериальные сосуды (СМА, ПМА, перикаллезные артерии). В группе “глиобластомоподобных” глиосарком лишь в 1 (4,2%) случае опухоль вовлекала в свою структуру крупный артериальный сосуд (перикаллезную артерию).

В группе “менингиомоподобных” глиосарком у 2 (6,5%) больных наблюдались интраоперационные осложнения: в одном случае – венозное кровотечение, в другом – выраженный отек головного мозга; а в группе “глиобластомоподобных” – у 3 (12,5%): в двух случаях – венозное кровотечение, в одном – артериальное кровотечение. Средний объем кровопотери составил 302,3 мл в первой группе (в двух случаях потребовалось интраоперационное проведение гемотрансфузии); и 417,3 мл во второй (переливание компонентов крови потребовалось у трех больных).

В группе больных “менингиомоподобными” глиосаркомами скончался один больной, послеоперационная летальность составила 2,7%. Причиной смерти явился отек и дислокация головного мозга на фоне присоединившейся тяжелой пневмонии. Данный пациент (мужчина, 47 лет) поступил в отделение для проведения хирургического вмешательства уже в тяжелом состоянии (30 баллов по шкале Карновского).

У 6 (19,4%) пациентов в этой группе послеоперационный период имел осложненное течение: у 2 пациентов отмечалось нарастание отека головного мозга и развитие дислокационных явлений (у одного из них в процессе госпитализации также развилась пневмония), у 2 – нарастание очаговой неврологической симптоматики, у 1 – развитие пневмонии, еще у 1 – раневая ликворея.

Во второй группе больных (“глиобластомоподобные” глиосаркомы) послеоперационная летальность составила 8,3%. Причиной смерти одного пациента явились септические осложнения, второго – нарастание отека и дислокации головного мозга.

У 6 (25%) пациентов наблюдались осложнения в послеоперационном периоде: у 3 отмечалось нарастание отека головного мозга и развитие дислокационных явлений (у одного из этих больных в процессе госпитализации течение заболевания осложнилось присоединившимся бактериальным менингитом, у второго – пневмонией), у 1 – нарастание очаговой неврологической симптоматики, у 1 – развитие пролежней, и также у 1 – раневая ликворея. В 2 случаях потребовалось выполнение повторных оперативных вмешательств для купирования осложнений (в одном случае было выполнено удаление костного лоскута, во втором случае – удаление костного лоскута и вентрикулостомия).

Сравнительная характеристика осложнений, развившихся в послеоперационном периоде у больных с двумя типами глиосарком, представлена на рисунок 19.

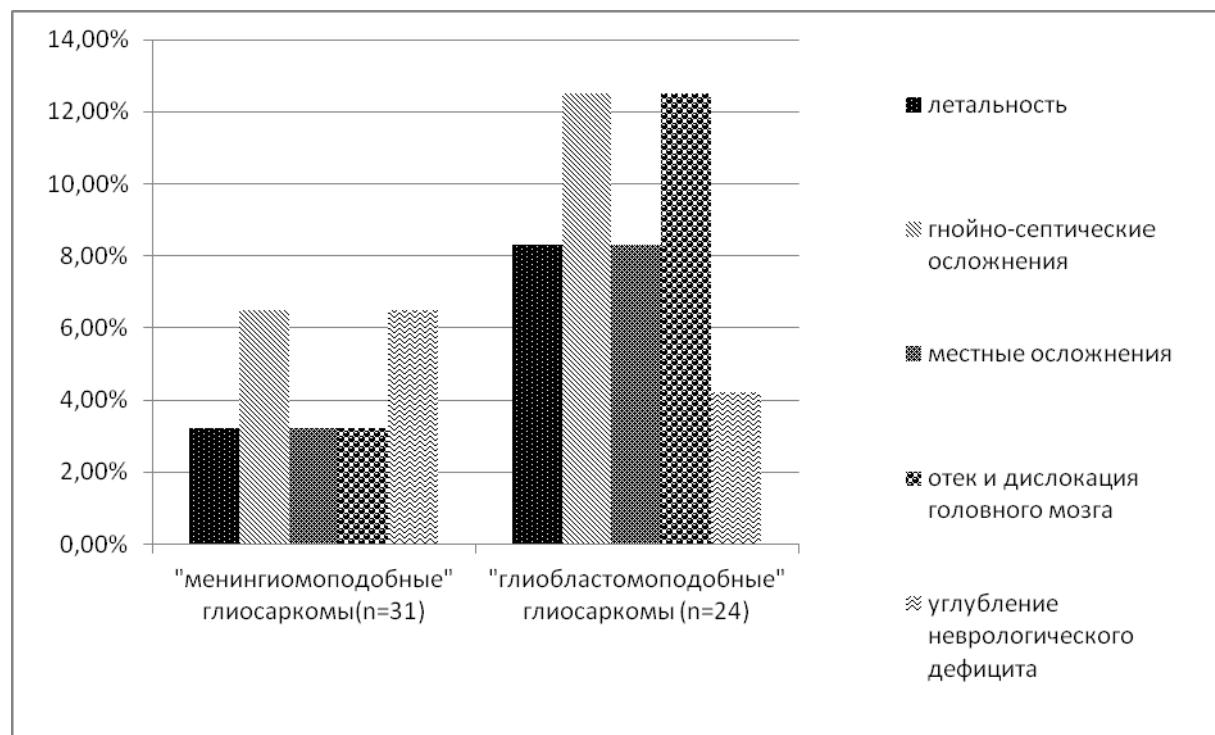


Рисунок 19. – Виды осложнений и летальность у больных с “менингиомоподобными” и “глиобластомоподобными” глиосаркомами

В группе “глиобластомоподобных” глиосарком выше частота послеоперационных осложнений, в том числе и послеоперационной летальности. Наиболее часто в этой группе больных встречаются гнойно-септические осложнения и отек-дислокация головного мозга.

Резюме

Изучение интраоперационных данных в нашей работе подтверждает правомерность разделения глиосарком на две вышеуказанные группы. “Менингиомоподобные” глиосаркомы обладают четкими границами с окружающими тканями в 61,3% случаев и однородной структурой образования в 19,4%. В группе больных с “глиобластомоподобным” типом опухоли четкие границы наблюдались лишь у 4 (17,4%), а неоднородная структура – у 20 (86,9%) пациентов. В группе больных с “менингиомоподобным” типом глиосарком опухоль выходила на кору в 64,5%, а в группе с “глиобластомо-

подобным” – 17,4%. Наличие четких границ, зачастую более поверхностное расположение должны приводить к радикальному удалению “менингиомоподобных” глиосарком, однако, при статистической обработке полученных данных, достоверного различия между группами не получено. Также в нашем исследовании мы не получили статистически достоверных различий в радикальности удаления глиосарком при первичных и повторных оперативных вмешательствах.

Использование в процессе удаления опухоли УЗ-навигации и фотодиагностики также не привело к статистически достоверному увеличению радикальности удаления глиосарком, впрочем, следует отметить, что небольшое количество случаев наблюдений не позволяет нам сделать окончательные выводы о влиянии интраоперационного использования УЗИ и фотодиагностики на радикальность удаления глиосарком.

Важным для проведения хирургического лечения является тот факт, что опухоли “менингиомоподобного” типа в 7 (22,6%) случаях вовлекали в свою структуру крупные сосуды, в отличие от “glioblastomopодобных” глиосарком, при которых подобная ситуация наблюдалась лишь в 1 (4,2%) случае. Вместе с тем, средний объем кровопотери в первой группе опухолей (302,3 мл) был меньше, по сравнению со второй (417,3 мл), что, возможно, объясняется более “удобным” поверхностным расположением “менингиомоподобных” глиосарком.

Обращает на себя внимание крайне редкое установление диагноза “глиосаркома” при проведении экспресс-гистологического исследования. Это связано, главным образом, со сложностью оценки гистопатологических характеристик при этих опухолях и необходимостью использования иммуногистохимических методов диагностики.

По данным литературы, послеоперационная летальность при операциях по поводу удаления злокачественных глиом составляет в крупных клиниках, в среднем, 1,7% (от 0% до 18%, по данным разных авторов), а послеоперационные осложнения наблюдаются в 8 – 16% случаев, достигая в отдель-

ных исследованиях 34%. Появление или углубление неврологического дефицита в разных сериях составляет от 2,9% до 14%, местные осложнения и развитие менингита в среднем по 3 – 4% случаев.

В нашей серии послеоперационная летальность составила 5,4%, осложнения встречались в 21,8% случаев. В доступной нам литературе мы не встретили указаний на частоту и распределение послеоперационных осложнений у больных с глиосаркомами. Сравнивая результаты, полученные в нашей серии и результаты различных авторов, изучавших осложнения послеоперационного периода в общей группе больных с глиобластомами, мы видим преимущественное совпадение этих показателей.

У больных с “менингиомоподобными” глиосаркомами осложнения в послеоперационном периоде возникали реже, чем у больных с “глиобластомоподобными” опухолями (19,4% vs 25% соответственно). Это объяснимо более поверхностным, “удобным” для операции, расположением опухоли, более частым наличием четких границ с окружающими тканями у больных с “менингиомоподобным” типом опухоли. Имеются различия и в показателях послеоперационной летальности: так, в первой группе больных этот показатель составил 2,7%, а во второй – 8,3%.

3.4 Результаты катамнестического исследования

Катамнестические сведения были собраны у 43 (78,2%) больных, находившихся на стационарном лечении. Средняя продолжительность жизни от момента оперативного вмешательства в общей группе больных с подтвержденным диагнозом “глиосаркома” составила: $M=10,84$, $\sigma=9,23$ мес (M –ср.значение, σ – стандартное отклонение). Медиана выживаемости (Med) – 9 мес. Годичная выживаемость – 34,9%, двухлетняя выживаемость – 16,3%. Вместе с тем, указанные общие данные катамнестического исследования не позволяют корректно подойти к анализу результатов исследования. Поэтому в дальнейшем для более детальной оценки результатов данного этапа работы

были использованы методы описательной статистики, корреляционного, дисперсионного и регрессионного анализа.

В таблице 26 представлены результаты корреляционной связи между продолжительностью жизни (S, мес) пациентов с глиосаркомами и следующими факторами: полом (C1), возрастом (C2), функциональным статусом пациента при поступлении (C3) и выписке (C4).

Таблица 26. – Значения корреляционной связи между продолжительностью жизни пациентов (S) с глиосаркомами и контролируемыми факторами (C1-C4)

№ п/п	Обозначения факторов	Коэффициент корреляции Пирсона, <i>r</i>	Уровень значимости, <i>p</i> , $\alpha = 0,05$
1	SC ₁	<u>0,419</u>	<u>0,005 (<0,05)</u>
2	SC ₂	<u>-0,316</u>	<u>0,039 (<0,05)</u>
3	SC ₃	0,200	0,199 ($>0,05$)
4	SC ₄	-0,052	0,742 ($>0,05$)

Примечание: S – продолжительность жизни; C₁ – пол пациента; C₂ – возраст пациента; C₃ – индекс Карновского при поступлении пациента; C₄ – индекс Карновского при выписке. Статистически значимые коэффициенты подчеркнуты

Результаты, представленные в таблице 26, показывают, что получена умеренная статистически значимая ($p<0,05$) положительная корреляционная связь между продолжительностью жизни пациента с ГС и его полом, а также низкие, но статистически достоверные ($p<0,05$) значения корреляции между параметром (S) и возрастом больного. Полученные данные позволяют сделать осторожное заключение о целесообразности прогнозирования выживаемости больных с ГС на основе их гендерной принадлежности. С другой стороны, низкие значения общей отрицательной корреляционной связи между продолжительностью жизни и возрастом пациентов демонстрируют снижение продолжительность жизни больных с увеличением их возраста.

Отсутствие статистически значимой корреляционной связи между продолжительностью жизни пациентов и их функциональным статусом при по-

ступлении и выписке свидетельствует о том, что на коротких временных интервалах (≈ 30 дней) данный показатель не имеет существенного значения. Для получения более достоверной информации об изменениях значений этой характеристики необходимо проводить оценку функционального статуса больного на более поздних временных интервалах (6 мес, 12 мес, 18 мес и более).

В таблице 27 представлена достоверность различий средних значений продолжительности жизни у мужчин и женщин с ГС на основе дисперсионного анализа.

Таблица 27. Достоверность различий средних значений продолжительности жизни у мужчин и женщин с глиосаркомами на фоне хирургического лечения на основе дисперсионного анализа

Пол пациента	Средняя продолжительность жизни, S, месяцы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, P
M, N=26	7,75	28,64	8,74	4,07	0,005 (<0,05)
Ж, N=17	15,57	139,79			

Примечание: N – число пациентов в группе; F>Fкр. (8,74>4,07)

Результаты, представленные в таблице 27 демонстрируют, что продолжительность жизни у мужчин с ГС практически в 2 раза меньше, чем у женщин.

Графическая интерпретация указанных различий в продолжительности жизни в зависимости от гендерной принадлежности пациентов представлена на рисунках 20-22.

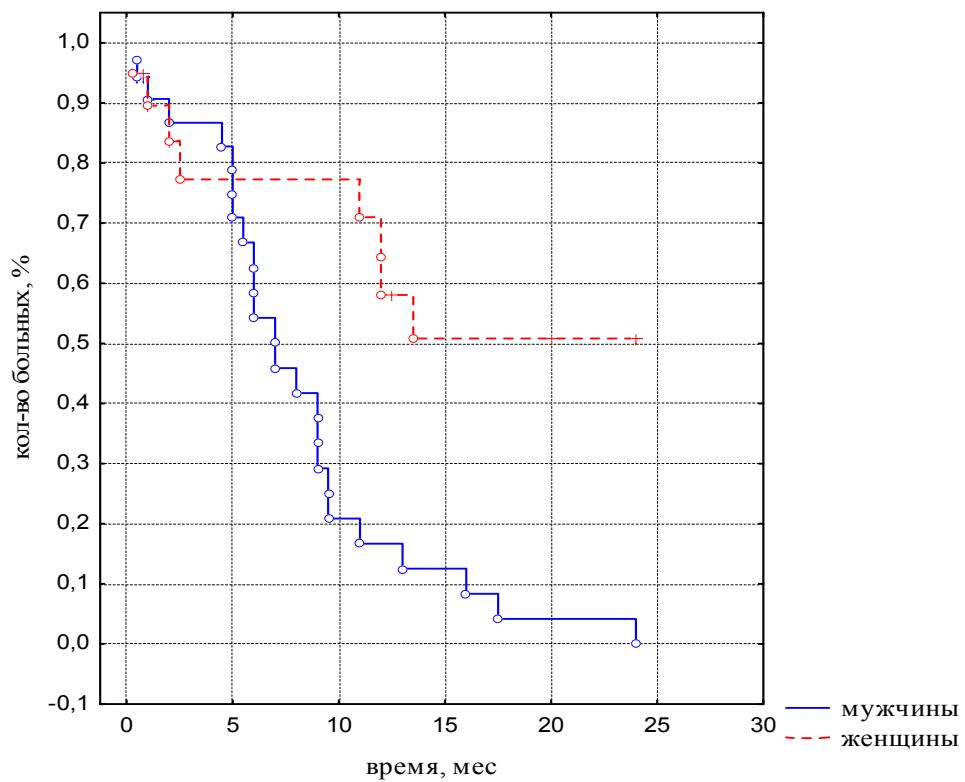


Рисунок 20. – Выживаемость больных с глиосаркомой в зависимости от пола

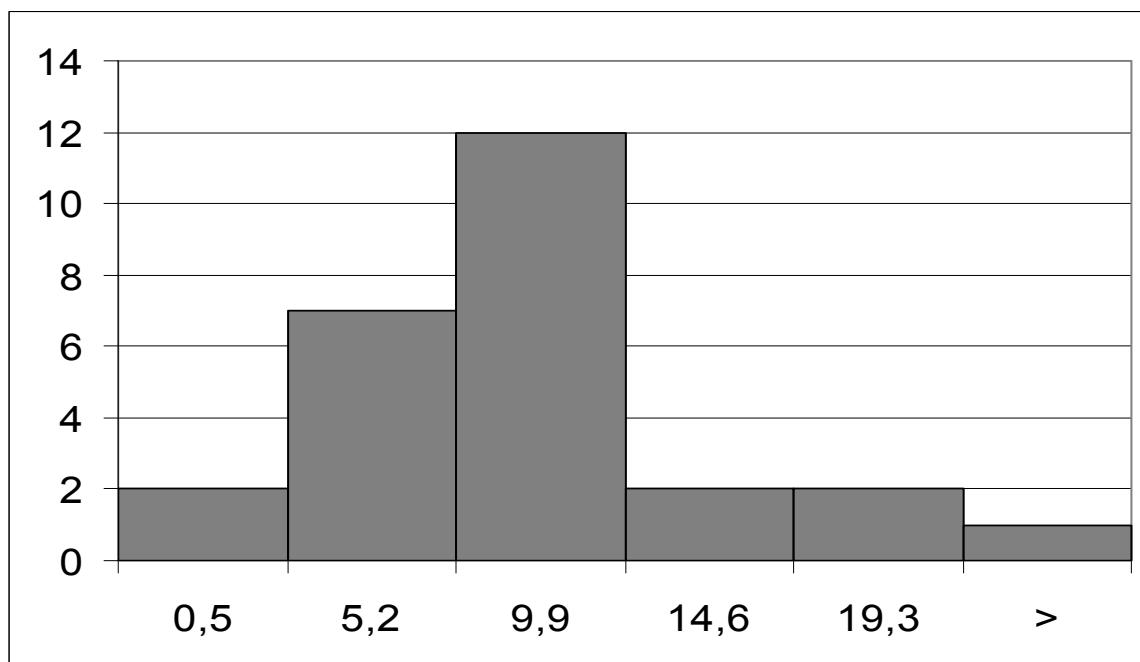


Рисунок 21. – Частота распределения продолжительности жизни мужчин с глиосаркомами на фоне хирургического лечения

Примечание: ось абсцисс: продолжительность жизни, месяцы. Ось ординат: частота распределения, Р. Среднее значение продолжительности жизни, $M \pm m$, $7,75 \pm 1,05$. M – среднее значение, $\pm m$ – ошибка среднего значения

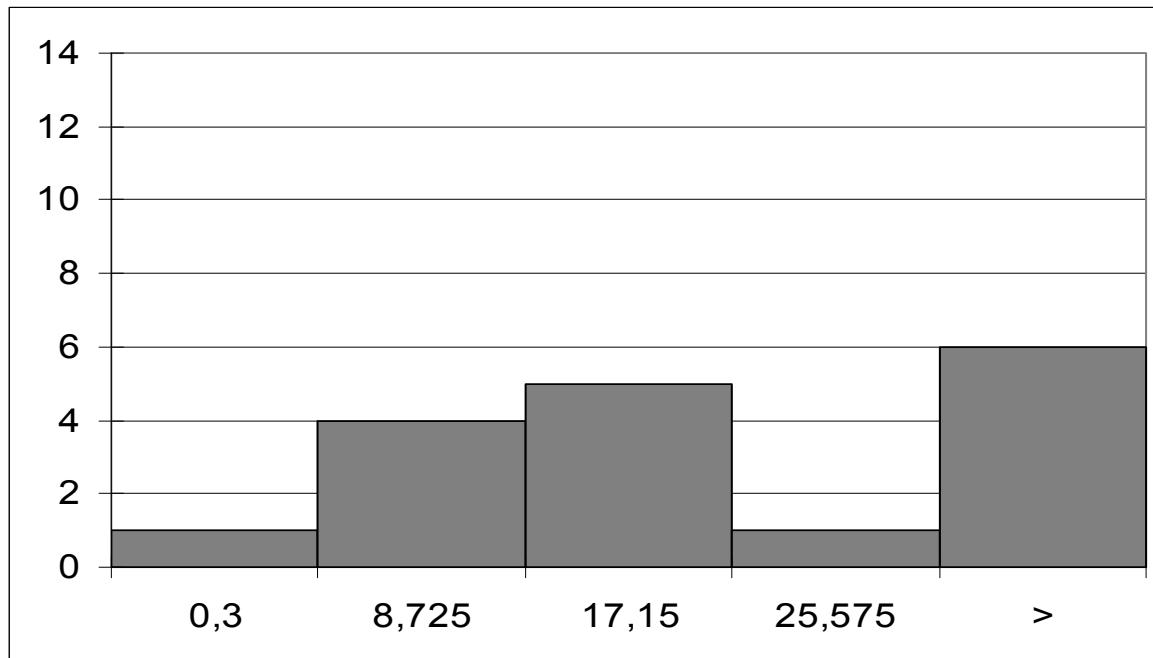


Рисунок 22. – Частота распределения продолжительности жизни женщин с глиосаркомами на фоне хирургического лечения

Примечание: ось абсцисс: продолжительность жизни, месяцы. Ось ординат: частота распределения, Р. Среднее значение продолжительности жизни, $M \pm m$, $15,57 \pm 2,86$. M – среднее значение, $\pm m$ – ошибка среднего значения

Результаты расчетов, представленные на рис. 20, показывают, что среди мужчин медиана выживаемости составляет 6 мес, а среди женщин – 12 мес. Следует отметить, что в группе больных мужского пола годовая выживаемость составила 15,4%, двухлетняя – 3,8%, а среди женщин – 64,7% и 35,3% соответственно. Рисунки 21 и 22 демонстрируют различия по частоте распределения продолжительности жизни у мужчин и у женщин с глиосаркомами, что позволяет говорить о поле пациента, как о факторе, влияющем на продолжительность жизни.

В таблице 28 представлено значение корреляционной связи между продолжительностью жизни мужчин и женщин с глиосаркомой и их возрастом (C2).

Таблица 28. – Значения корреляционной связи между продолжительностью жизни мужчин и женщин с глиосаркомой и их возрастом

№ п/п	Пол	Обозначения Факторов	Коэффициент корреля- ции Пирсона, r	Уровень значимости, P, α = 0,05
1	М	C ₇ C ₂	-0,663	0,001 (<0,05)
2	Ж	C ₇ C ₂	-0,609	0,021 (<0,05)

Результаты, представленные в таблице 28, показывают наличие отрицательной корреляционной связи между продолжительностью жизни больных, разделенных по половому признаку, и их возрастом. Это означает, что с увеличением возраста больных продолжительность их жизни снижается. Наличие корреляционной связи позволяет построить регрессионные модели, которые позволяют количественно оценить изменение продолжительности жизни у мужчин и у женщин с глиосаркомой в зависимости от их возраста.

В таблице 29 представлены статистические характеристики коэффициентов регрессионных моделей вида: C₇=A₀-A₁C₂(1), описывающих изменение величины (C₇) от параметра (C₂) для мужчин.

Таблица 29. – Статистические параметры регрессионной модели (1), описывающей зависимость изменения продолжительности жизни (C₇) мужчин от их возраста (C₂)

Парамет- ры модели	Коэффици- ент модели и его ошиб- ка, ± m	Крите- рий t	Уро- вень значи- мости, p	Кор- ре- ляция, r	Кри- те- рий F	Зна- че- ние F кр.	Уро- вень значи- мости, p
A ₀	35,054 ±7,002	5,01	0,001	-0,663	14,95	4,35	0,001
A ₁	-0,440± 0,114	-3,86	0,001				

Примечание: модель (1) имеет следующий вид: C₇=35,054-0,440C₂ (2), обладает информационной способностью, т.к. значения коэффициентов (A₀, A₁) статистически достоверны (p<0,05) и полученные значения критерия Фишера F>F_{кр}. (критическое значение критерия F) при p<0,05

В таблице 30 представлены статистические характеристики коэффициентов регрессионных моделей вида (1), описывающих изменение величины (C_7) от параметра (C_2) для женщин.

Таблица 30. – Статистические параметры регрессионной модели (1), описывающей зависимость изменения продолжительности жизни (C_7) женщин от их возраста (C_2)

Параметры модели	Коэффициент модели и его ошибка, $\pm m$	Критерий T	Уровень значимости, p	Корреляция, r	Критерий F	Значение F кр.	Уровень значимости, p
A_0	$44,032 \pm 11,24$ 9	3,91	0,0021	-0,663	7,09	4,67	0,021
A_1	$-0,555 \pm 0,208$	-2,66	0,021				

Примечание: модель (1) имеет следующий вид: $C_7=44,032-0,555C_2$ (3), обладает информационной способностью, т.к. значения коэффициентов (A_0, A_1) статистически достоверны ($p<0,05$) и полученные значения критерия Фишера $F>F_{кр}$. (критическое значение критерия F) при $p<0,05$

Медиана выживаемости в группе больных старше 50 лет составила 7 мес, а в группе больных младше 50 лет – 13,5 мес (рисунок 23), годовая выживаемость в первой группе – порядка 24,0%, а во второй группе – 70,0%.

Дальнейший анализ катамнестических данных проводили с учетом половой принадлежности больных. В таблице 31 представлены значения корреляционной связи между величиной (C_7) и радикальностью удаления опухоли (C_5 , баллы: 1 – тотальное удаление, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия) у мужчин и женщин.

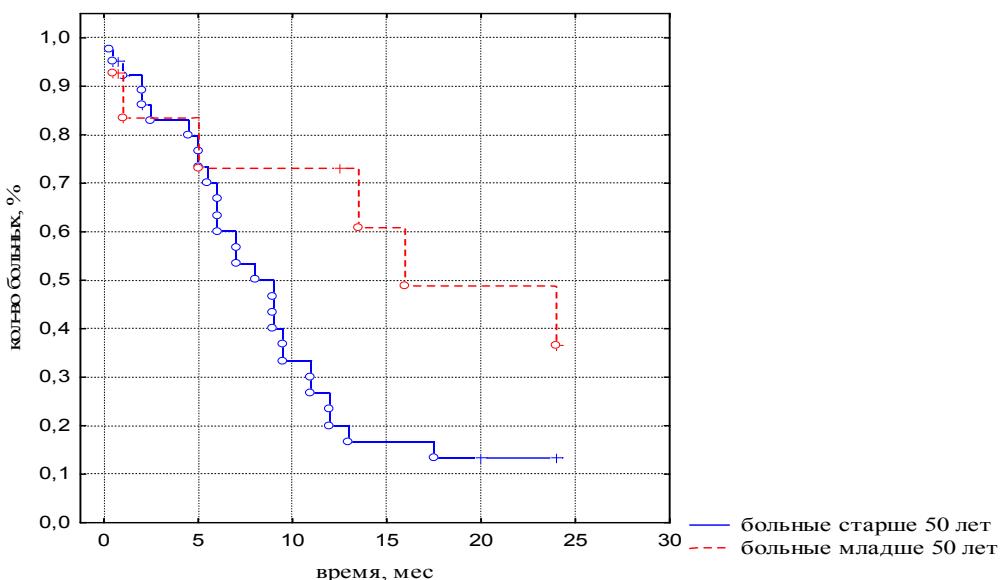


Рисунок 23. – Зависимость выживаемости больных глиосаркомой от возраста без учета гендерной дифференцировки

Таблица 31. – Значения корреляционной связи между продолжительностью жизни (C_7) мужчин и женщин с глиосаркомами и радикальностью удаления опухоли (C_5)

№/п	Пол	Обозначения факторов	Коэффициент корреляции Пирсона, r	Уровень значимости, $P, \alpha = 0,05$
1	М	C_7C_5	-0,478	0,014 (<0,05)
2	Ж	C_7C_5	-0,507	0,038 (<0,05)

Результаты, полученные в таблице 31, демонстрируют статистически достоверную ($p<0,05$) отрицательную корреляционную связь между величиной (C_7) и значениями параметра (C_5) у мужчин и женщин: в случае тотального удаления опухоли ($C_5=1$) отмечается максимальная продолжительность жизни пациентов, а при выполнении биопсии опухоли ($C_5=4$) – минимальная.

В таблицах 32 и 33 представлены статистические характеристики регрессионных моделей, описывающих зависимость изменения продолжительности жизни пациентов (C_7) от радикальности удаления неоплазмы (C_5).

Таблица 32. – Статистические параметры регрессионной модели $Y(C_7)=A_0\exp(-A_1C_5)$ (4), описывающей зависимость изменения продолжительности жизни (C_7) мужчин с глиосаркомой от радикальности удаления опухоли (C_5)

Параметры модели	Коэффициент модели и его ошибка, $\pm m$	Критерий t	Уровень значимости, p	Корреляция, r	Критерий F	Значение F кр.	Уровень значимости, p
A_0	$14,944 \pm 4,863$	-3,396	0,002				
A_1	$-0,534 \pm 0,157$	3,073	0,005	-0,57	11,54	4,28	0,002

Примечание: модель вида: $C_7=14,944\exp(-0,534C_5)$ (5) обладает информационной способностью, т.к. значения коэффициентов (A_0, A_1) статистически достоверны ($p<0,05$) и полученные значения критерия Фишера $F>F_{кр.}$ (критическое значение критерия F) при $p<0,05$.

Графическая интерпретация модели (5) представлена на рисунке 24.

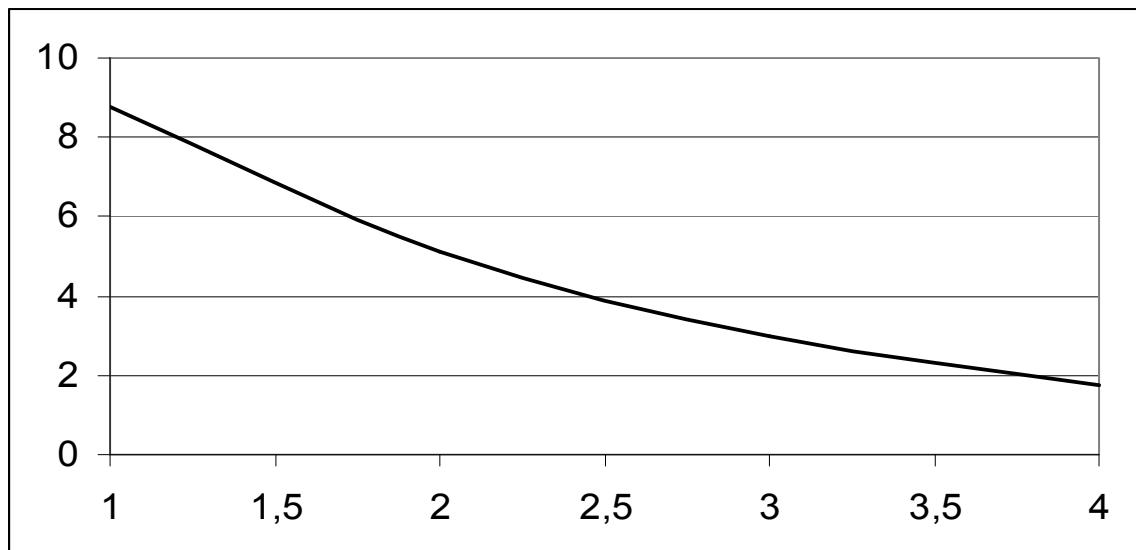


Рисунок 24.– Зависимость изменения продолжительности жизни (C_7) мужчин с глиосаркомой от радикальности удаления опухоли (C_5)

Примечание: ось абсцисс: радикальность удаления опухоли, 1 – тотальное, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия. Ось ординат: продолжительность жизни, месяцы

Таблица 33. – Статистические параметры регрессионной модели $Y(C_7)=A_0\exp(-A_1C_5)$ (6), описывающей зависимость изменения продолжительности жизни (C_7) женщин с глиосаркомой от радикальности удаления опухоли (C_5)

Параметры модели	Коэффициент модели и его ошибка, $\pm m$	Критерий t	Уровень значимости, p	Корреляция, r	Критерий F	Значение F кр.	Уровень значимости, p
A_0	$30,350 \pm 12,565$	2,415	0,029				
A_1	$-0,555 \pm 0,203$	-2,740	0,015	-0,58	7,51	4,49	0,015

Примечание: модель вида: $C_7=30,350\exp(-0,555C_5)$ (7) обладает информационной способностью, т.к. значения коэффициентов (A_0, A_1) статистически достоверны ($p<0,05$) и полученные значения критерия Фишера $F>F_{кр}$. (критическое значение критерия F) при $p<0,05$

Графическая интерпретация модели (7) представлена на рисунке 25.

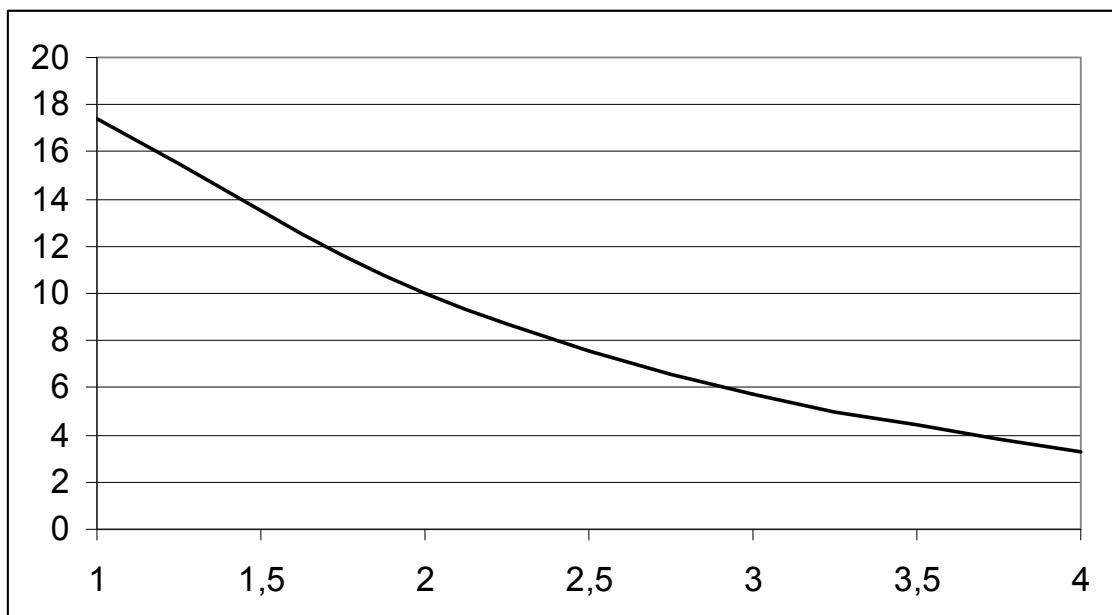


Рисунок 25. –Зависимость изменения продолжительности жизни (C_7) женщин с глиосаркомой от радикальности удаления опухоли (C_5).

Примечаник: ось абсцисс: радикальность удаления опухоли, 1 – тотальное, 2 – субтотальное, 3 – частичное, 4 – биопсия. Ось ординат: продолжительность жизни, месяцы

Аналогичные расчеты были произведены для установления корреляционной связи между продолжительностью жизни больных (C_7) и типом опухоли (C_6). Полученные данные приведены в таблицах 34 и 35, рисунок. 26.

Таблица 34.– Значения корреляционной связи между продолжительностью жизни (C_7) мужчин и женщин с различными типами глиосарком (C_6)

№/п	Пол	Обозначения факторов	Коэффициент корреляции Пирсона, r	Уровень значимости, $P, \alpha = 0,05$
1	М	C_7C_6	-0,485	0,019 (<0,05)
2	Ж	C_7C_6	-0,510	0,064 (>0,05)

С женщинами корреляционной связи между C_7 и C_6 не обнаружено. Однако направленность изменений сохраняется (при $C_6 = 0$, “glioblastomopодобный” тип опухоли, выживаемость у женщин выше, чем при $C_6 = 1$, “менингиомоподобный” тип опухоли).

Таблица 35. – Статистические параметры регрессионной модели $Y(C_7)=A_0-A_1C_6$ (8), описывающей тренд изменений продолжительности жизни (C_7) мужчин от двух типов глиосарком (C_6 , 0 – глиобластомный, 1 – менингиомоподобный)

Параметры модели	Коэффициент модели и его ошибка, $\pm m$	Критерий t	Уровень значимости, p	Корреляция, r	Критерий F	Значение $F_{кр.}$	Уровень значимости, p
A_0	$9,850 \pm 1,343$	7,334	0,000	-0,485	6,465	4,22	0,019
A_1	$-4,542 \pm 1,786$	-2,543	0,019				

Примечание: модель вида: $C_7=9,850-4,542C_6$ (9) обладает информационной способностью, т.к. значения коэффициентов (A_0, A_1) статистически достоверны ($p<0,05$) и полученные значения критерия Фишера $F>F_{кр.}$ (критическое значение критерия F) при $p<0,05$

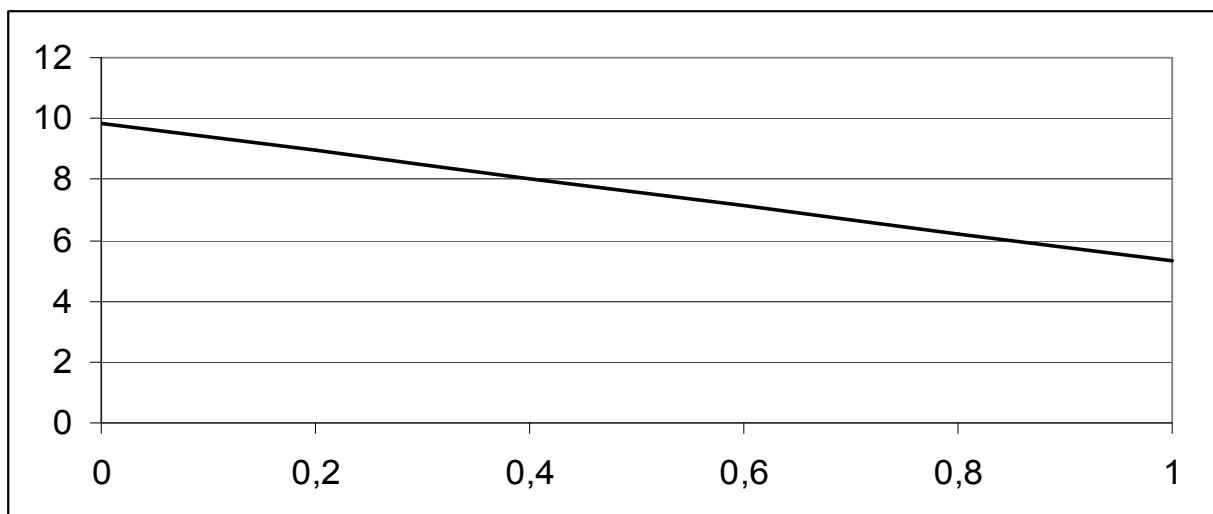


Рисунок 26.– Тренд изменений продолжительности жизни (C_7) мужчин с различным типом глиосарком (C_6)

Примечание: ось абсцисс: тип глиосаркомы, C_6 ($C_6 = 0$ – глиобластомный, $C_6 = 1$ – менингиомоподобный). Ось ординат: продолжительность жизни, месяцы

В таблице 36 представлен статистический анализ достоверности различий в продолжительность жизни у больных с множественными глиосаркомами и одиночной опухолью.

Таблица 36. –Достоверность различий средних значений продолжительности жизни у больных с множественными опухолями и одиночными глиосаркомами на основе дисперсионного анализа

Характеристика опухоли	Средняя продолжительность жизни, S, месяцы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Уровень значимости, P
множественные, N=12	4,60	29,81	3,14	0,08 (>0,05)
одиночные, N=43	9,78	93,89		

Примечание: N – число пациентов в группе

Результаты, полученные в таблице 36, демонстрируют отсутствие статистически достоверного различия в продолжительности жизни больных с одиночными и множественными опухолями. Однако, тренд имеет четко выраженную направленность: при наличии множественных опухолей средняя продолжительность жизни уменьшается. Возможно, при статистической обработке большего числа случаев связь приобретет статистически достоверный характер.

В таблице 37.– представлен статистический анализ достоверности различий средних значений продолжительности жизни больных глиосаркомой (S) при проведении им в послеоперационном периоде адьювантной лучевой терапии

Таблица 37. – Достоверность различий средних значений продолжительности жизни (S) больных с глиосаркомой при отсутствии лучевой терапии (0) и на фоне проведения лучевой терапии (1)

Лучевая терапия, 0, 1	Средняя продолжительность жизни, М, месяцы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, P
0	7,44	30,37	6,61	4,12	0,014 (<0,05)
1	14,02	89,15			

Примечание: при расчетах достоверности различий средней продолжительности жизни не учитывали гендерную принадлежность пациентов

Графическая интерпретация результатов таблицы 37 представлена на рисунке 27.

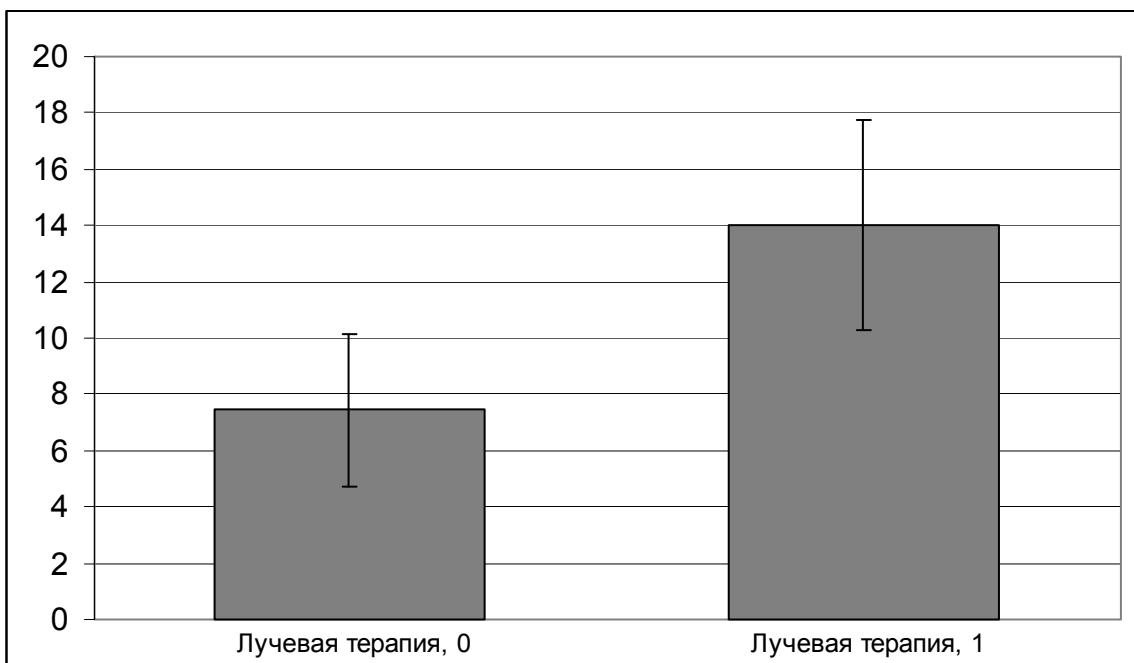


Рисунок 27. – Средняя продолжительность жизни пациентов с глиосаркомой без проведения адъювантной лучевой терапии и на фоне ее использования

Примечание: ось ординат: средняя продолжительность жизни пациентов, S, месяцы

В таблицах 38-40 представлен статистический анализ достоверности различий средних значений продолжительности жизни больных глиосаркомой при проведении им адъювантной химиотерапии темозоломидом или другим химиотерапевтическим агентом.

Таблица 38. – Достоверность различий средних значений продолжительности жизни больных с глиосаркомой при проведении им адъювантной химиотерапии

Химиотерапевтический агент	Средняя продолжительность жизни, M, месяцы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, P
темозоломид (n=9)	17,61	129,61			
другие препараты (n=10)	11,35	77,33	1,82	4,45	0,19 (>0,05)

Таблица 39. – Достоверность различий средних значений продолжительности жизни больных с “глиобластомоподобными” глиосаркомами при проведении им адъювантной химиотерапии темозоломидом или другим химиопрепаратом

Химиотерапевтический агент	Средняя продолжительность жизни, М, месяцы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, Р
темозоломид (n=6)	13,35	111,72	0,04	4,84	0,84 (>0,05)
другие препараты (n=5)	14,58	112,04			

Таблица 40. – Достоверность различий средних значений продолжительности жизни больных с “менингиомоподобными” глиосаркомами при проведении им адъювантной химиотерапии

Химиотерапевтический агент	Средняя продолжительность жизни, М, месяцы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, Р
темозоломид (n=3)	22,0	229,0	4,57	5,94	0,07 (>0,05)
другой препарат (n=5)	8,0	6,0			

Полученные нами данные таблиц 38-40 показывают, что проведение адъювантной химиотерапии темозоломидом не оказывало статистически достоверного влияния на продолжительность жизни пациентов с церебральной глиосаркомой, ни в общей группе больных, ни при разделении больных на группы (“глиобластомоподобные” и “менингиомоподобные”).

Были проведен анализ влияния MGMT статуса у больных с ГС, получавших адъювантную терапию темозоломидом (n=9). При этом, не было выявлено статистически достоверной корреляционной связи между наличием

метилированного промотора MGMT и увеличением продолжительности жизни больных в этой группе. Вместе с тем, небольшое количество пациентов в группе и ее разнородность не позволяют делать окончательных выводов.

Таблица 41. –Влияние MGMT статуса у больных с ГС, получавших адъювантную терапию темозоломидом

MGMT статус	Средняя продолжительность жизни, мес	Уровень значимости, Р, $\alpha = 0,05$
Метилированный промотер MGMT (n=3)	19,2	0,14 ($>0,05$)
Неметилированный промотер MGMT (n=6)	16	

В нашем исследовании также проводился анализ пloidности и распределения клеток опухоли по фазам клеточного цикла. Материалом для исследования послужили 24 образца (12 менингиомоподобных глиосарком и 12 глиобластомоподобных глиосарком). Результаты исследования ДНК-цитометрических параметров опухолей представлены в таблицах 42 и 43. Минимальная доля анеуплоидных опухолей выявлена при “глиобластомоподобных” ГС и максимальная при “менингиомоподобных”. При первом подтипе доля анеуплоидных опухолей составила 16,7 %, где 2 из 12 образцов характеризовались уровнем ДНК, отличным от 1,0, тогда как в группе “менингиомоподобных” опухолей их доля составила 50,0 % (6 из 12 опухолей).

Опухоли с индексом ДНК менее 1,0 не встретились ни в одном из подтипов глиосарком. В “глиобластомоподобных” ГС индекс ДНК в среднем составил $1,67 \pm 0,2$; при “менингиомоподобных” - от 1,1 до 2,0, в среднем $1,67 \pm 0,1$. Статистически достоверных различий в средних показателях индекса ДНК между опухолями различных подтипов не получено. В “глиобластомо-

подобных” ГС в 50 % (1 из 2 анеуплоидных опухолей) индекс ДНК находился в пределах до 1,5; в 50 % превышал 1,5. Практически с одинаковой частотой в 30 % и 33,3 % при “менингиомодобных” ГС отмечено наличие опухолей с индексом ДНК до 1,5 и с индексом ДНК выше 1,5 соответственно. Однако, проведенный анализ выявил, что максимальное содержание анеуплоидных клеток в “менингиомоподобных” ГС в 3,1 раза выше, чем в “глиобластомоподобных” ($p < 0,05$).

Таблица 42. – Среднее и максимальное количество анеуплоидных клеток в опухолях двух типов ГС

Тип ГС	Число анеуплоидных клеток	
	среднее	максимальное
Менингиомоподобный	$18,5 \pm 8,2\%$	$26,5 \pm 2,8\%$
Глиобластомоподобный	$9,39 \pm 1,9\%$	$8,55 \pm 0,7\%$

Как видно из таблицы 43, в опухолях исследуемых подтипов основная масса клеток находилась в G0/1-фазе клеточного цикла. Статистически достоверной разницы в показателях доли клеток в G0/G1- и G2+M-фазах клеточного цикла между различными подтипами не получено. Темпы пролиферации опухолей, определяемые по доле клеток в S-фазе клеточного цикла, статистически достоверно в опухолях “менингиомоподобного” подтипа ($p < 0,05$).

Таблица 43. – Распределение клеток по фазам клеточного цикла в опухолях двух типов ГС.

Тип ГС	Фазы клеточного цикла		
	G0/G1	G2+M	S
“глиобластомоподобные”	85,5 ± 5,6	1,18 ± 0,2	12,4 ± 2,4
“менингиомоподобные”	80,7 ± 5,5	0,9 ± 0,07	19,4 ± 3,3

Итак, статистически значимые различия пролиферативных характеристик исследованных подтипов ГС были получены только по частоте анеуплоидных опухолей и максимальному числу анеуплоидных опухолевых клеток, а также по количеству клеток в S-фазе клеточного цикла. При сравнении двух типов ГС их характеристики анеуплоидии не различались, но процент клеток в S-фазе был наибольшим в “менингиомоподобных” опухолях, что, по-видимому, и обуславливает их более злокачественное течение.

При исследовании индекса ki-67 (MIB-1) были получены следующие данные: среднее значение индекса в общей группе больных составило $32,5 \pm 0,24\%$, при этом в группе “менингиомоподобных” глиосарком – $29 \pm 0,13\%$, в группе “глиобластомоподобных” – $36 \pm 0,27\%$, статистически достоверных различий между группами получено не было.

При изучении влияния значения фактора ki-67 на продолжительность жизни больных с “глиобластомоподобными” ГС нами была получена статистически достоверная корреляционная связь между этими параметрами.

Графическая интерпретация данной связи представлена на рисунке 27 и может быть выражена формулой (1): $Y(t)=27,366-0,341*ki67(1)$, где: $Y(t)$ – продолжительность жизни, месяцы; $ki67$ – значения параметра, %, $r=-0,586$; $p=0,045(<0,06)$; $F=5,24$; $p=0,045(<0,05)$.

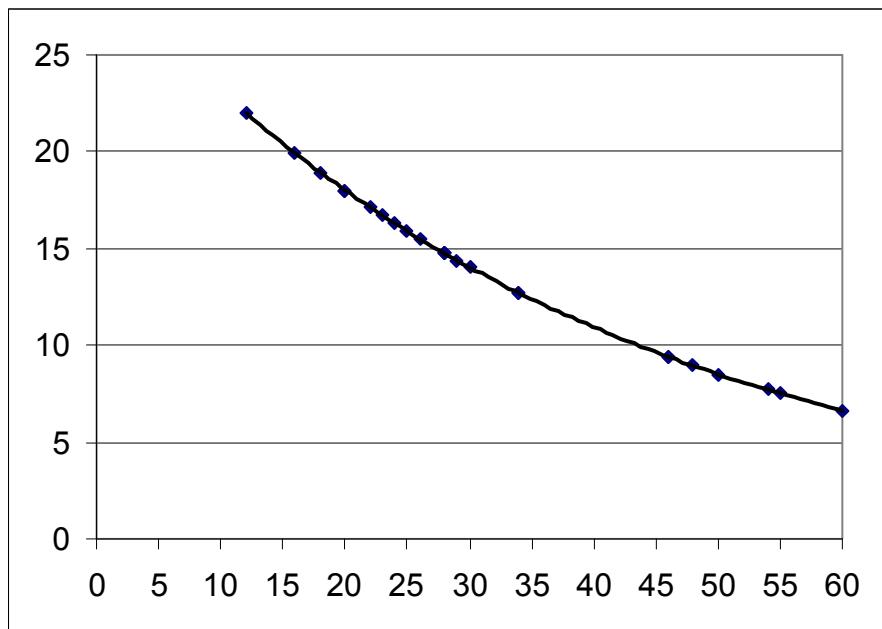


Рисунок 27. – Зависимость продолжительности жизни (t) больных “glioblastomоподобными” ГС от значения индекса Ki-67 . Ось абсцисс: значения показателя $\text{Ki-67}(\%)$. Ось ординат: продолжительность жизни, месяцы

Подставляя в выражение (1) значения Ki-67 в % можно с определенными допущениями прогнозировать продолжительность жизни больных с “glioblastomоподобными” ГС. Вместе с тем, отрицательный коэффициент корреляции демонстрирует, что с увеличением $\text{Ki-67}(\%)$ происходит снижение продолжительности жизни. Вид и параметры этой тенденции необходимо уточнять при большем числе наблюдений.

Для больных с “менингиомоподобными” ГС статистически достоверной корреляционной связи между значением индекса Ki-67 и продолжительностью жизни получено не было, хотя направление тренда сохраняется – при увеличении значения индекса продолжительность жизни снижается.

Также нами было исследовано влияние состояния гена $p53$ – гена опухолевой супрессии на продолжительность жизни больных с ГС. Продукт данного гена является модулятором транскрипции, специфически взаимодействует с ДНК, трансактивируя гены, являющиеся ингибиторами циклин-зависимых киназ и участвующих в апоптозе клеток.

Из 24 образцов (12 “менингиомоподобных” и 12 “glioblastomоподобных”) положительная окраска на белок гена-супрессора $p53$ была получена в

8 (33,3%), негативная – в 16 (66,7%) случаях. Положительная окраска наблюдалась одновременно и в глиальной и в мезенхимальной порциях опухоли. Получены достоверные различия между p53 позитивными и p53 негативными опухолями в выживаемости больных (табл.44). При этом достоверных различий между “менингиомоподобными” и “glioblastomopодобными” ГС получено не было.

Таблица 44. – Влияние статуса гена P53 на продолжительность жизни больных ГС

Экспрессия гена P53	Средняя продолжительность жизни, месяцы	Значения дисперсии, D	Критерий Фишера, F	Критическое значение F, $\alpha = 0,05$	Уровень значимости, Р
Есть (n=8)	8,5	8,571			0,003
Нет (n=16)	19,46	19,468	10,99	4,300	(<0,05)

Таким образом, можно сделать заключение о наличии статистически достоверной корреляционной связи между фактором экспрессии генасупрессора апоптоза p53 и продолжительностью жизни больных с ГС: при наличии экспрессии продолжительность жизни уменьшается.

Резюме

По данным мировой литературы средняя продолжительность жизни больных с глиобластомами после хирургического лечения и проведения лучевой терапии составляет 10 мес. Химиотерапия препаратами нитрозомочевины увеличивает продолжительность жизни этих больных на 2 мес, а при использовании темозоломида составляет 14,6. Факторами, влияющими на прогноз при глиобластомах, являются возраст, функциональный статус, объем резекции, проведение адьювантной лучевой и химиотерапии. Годовая выживаемость составляет 57%, двухлетняя – 16%.

Литературные данные о продолжительности жизни больных с глиосаркомой варьируют от 6 до 14,8 мес, а данные о факторах, оказывающих влияние на этот показатель имеют противоречивый характер.

Результаты нашего исследования показывают, что средняя продолжительность жизни больных с глиосаркомой составляет 10,8 мес, а годовая выживаемость – 34,9%, что совпадает данными зарубежной литературы.

Статистический анализ катамнестических данных позволяет утверждать, что факторами, достоверно ($p<0,05$) влияющими на прогнозу больных с ГС, являются: пол, возраст больного, тип глиосаркомы (у мужчин), радикальность удаления опухоли, проведение адъювантной лучевой терапии, положительная экспрессия гена p53. При этом, гендерная дифференцировка позволяет детализировать корреляционные связи и зависимости между продолжительностью жизни пациента и исследуемыми факторами.

Функциональный статус пациентов с ГС при поступлении и при выписке из стационара, по нашим данным, не оказывает статистически достоверного влияния на продолжительность жизни.

Остается открытым вопрос о влиянии химиотерапевтического лечения на прогноз у данной группы больных, что свидетельствует о необходимости проведения исследований в этом направлении. Полученные результаты не показали статистически достоверного различия в продолжительности жизни у больных, получавших химиотерапию темозоломидом по сравнению с другими химиотерапевтическими препаратами нет, однако, небольшое количество данных не позволяет делать однозначные выводы.

Клинический пример №1.

Больной М., 59 лет, № и/б 85-2010, находился на стационарном лечении в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» с 14.01.2010. по 04.02.2010.

Из анамнеза известно, что считал себя больным с ноября 2009г., когда впервые появились жалобы на умеренные головные боли, снижение памяти. В декабре головные боли стали сопровождаться тошнотой и рвотой после

приема пищи. При проведении МРТ головного мозга (24.12.2009г.) выявлено объемное образование (glioblastoma? хориоидкарцинома? mts?) в области задних отделов парагиппокампальной извилины и треугольника правого бокового желудочка с наличием внутримозговых очагов отсева по ходу правого височного рога с распространением опухолевой ткани по стенкам правого бокового желудочка. Размеры основного узла составили 44x42x41 мм, 6 очагов отсева имели размеры от 4 до 25 мм (рис. 18).

При поступлении состояние больного компенсированное. Соматически стабилен. Функциональный статус по шкале Карновского 80 баллов. Неврологическая симптоматика представлена легким парезом правого лицевого нерва и слабо выраженным координаторными нарушениями.

28.01.10. выполнена операция: стереотаксическая биопсия опухоли с использованием стереотаксической системы Laitinen.

Гистологическое заключение №10-42/02 – глиосаркома.

Течение ближайшего послеоперационного периода гладкое. Неврологический статус на дооперационном уровне. Рана зажила первичным натяжением.

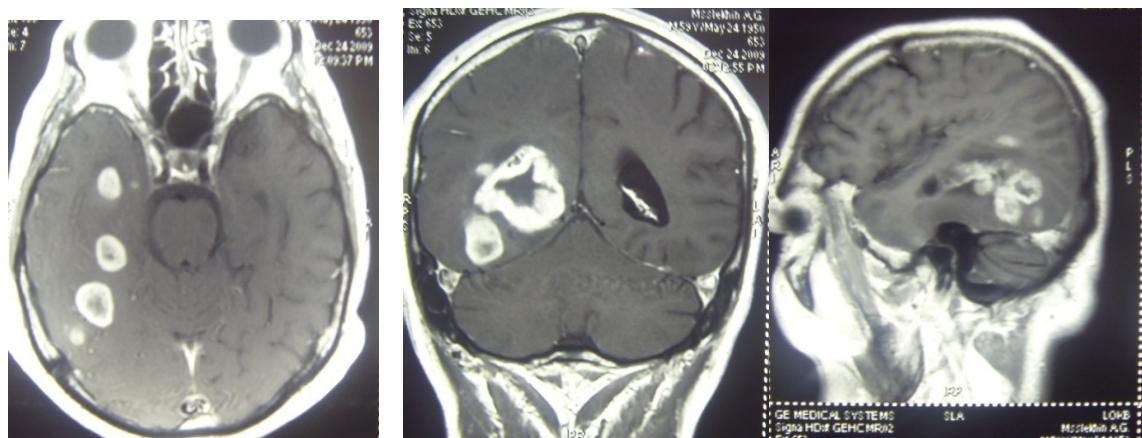


Рисунок 29. – МРТ больного М. (24.12.2009г.). Визуализируются множественные опухоли головного мозга

Катамнез: больному в послеоперационном периоде проведен курс лучевой терапии (60Гр), 1 курс химиотерапии темодалом. На фоне химиотерапии у больного отмечалась выраженная тромбоцитопения, из-за чего проведение химиотерапии было прекращено. 15.08.2010 пациент скончался. Продолжительность жизни после установления диагноза составила 7 мес.

Клинический пример №2.

Больная К., 21 г., находилась на стационарном лечении в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» с 30.10.2013 г. по 10.12.2013г.

При поступлении предъявляла жалобы на приступы (без потери сознания, по типу замирания, с чувством тревоги, иногда сопровождающиеся чувством неприятного запаха) с частотой до 20 раз в день, продолжительностью до 2 мин, диффузную головную боль, общую слабость.

Из анамнеза известно, что считает себя больной с 9-летнего возраста (2002г.), когда впервые возник приступ по типу вышеописанного. С этого времени приступы повторялись с частотой 2 раза в день в течение года. Больная длительное время наблюдалась с диагнозами: «эпилепсия с изменением личности», «симптоматическая лобная орбитофронтальная эпилепсия». В возрасте 10 лет приступы отсутствовали в течение полугода, затем развились 2 генерализованных приступа в течение 2 дней, после чего снова возобновились припадки по типу описанных выше с частотой до 2 раз в день. Принимала различные противосудорожные препараты, но без видимого эффекта. С сентября 2010г частота приступов возросла до 20 раз в день. Находилась на стационарном лечении в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева с диагнозом «медикаментозно резистентная эпилепсия». При проведении МРТ головного мозга 22.04.2011. выявлена картина кистозно-солидного образования правой височной доли размерами 47x46x41 мм (рисунок 30).

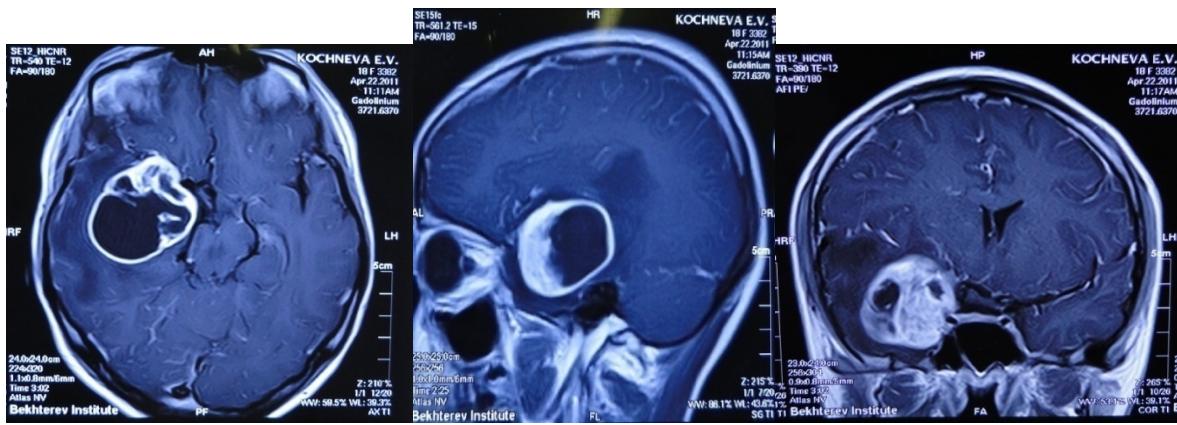


Рисунок 30. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больной К. (22.04.2011г.). В медиальных отделах правой височной доли визуализируется кистозно-солидная опухоль

При поступлении состояние больной компенсированное. Соматически стабильна. Функциональный статус по шкале Карновского 80 баллов. В неврологическом статусе без очаговой, оболочечной симптоматики.

10.05.2011. выполнена операция – КПТЧ в правой лобно-теменно-височной области, микрохирургическое удаление опухоли под УЗИ навигацией, с проведением электроэнцефалографии.

Гистологическое заключение №4572-84\11 – “глиосаркома с высокой пролиферативной активностью, ki-67 до 24%”.

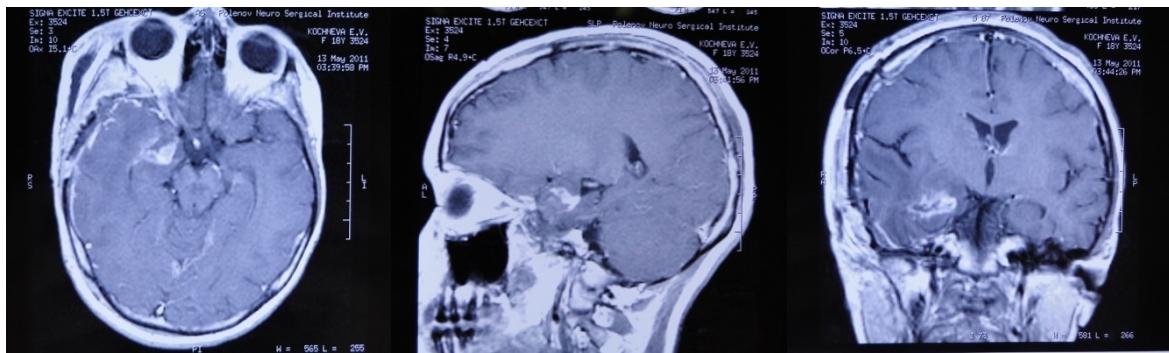


Рисунок 31.– МРТ головного мозга с контрастным усилением (13.05.2011г.) больной К. (3 сутки после операции). Сохраняется небольшой фрагмент опухоли в медиальных отделах правой височной доли. Субтотальное удаление опухоли

Течение ближайшего послеоперационного периода гладкое. Отмечает значительное улучшение состояния в виде почти полного регресса эпизиндрома. В остальном неврологический статус на дооперационном уровне. Рана зажила первичным натяжением.

В послеоперационном периоде получила курс лучевой терапии (60 Гр), 5 курсов химиотерапии СВ. Контроль МРТ с контрастным усилением (17.07.12г) представлен на рисунке 32.

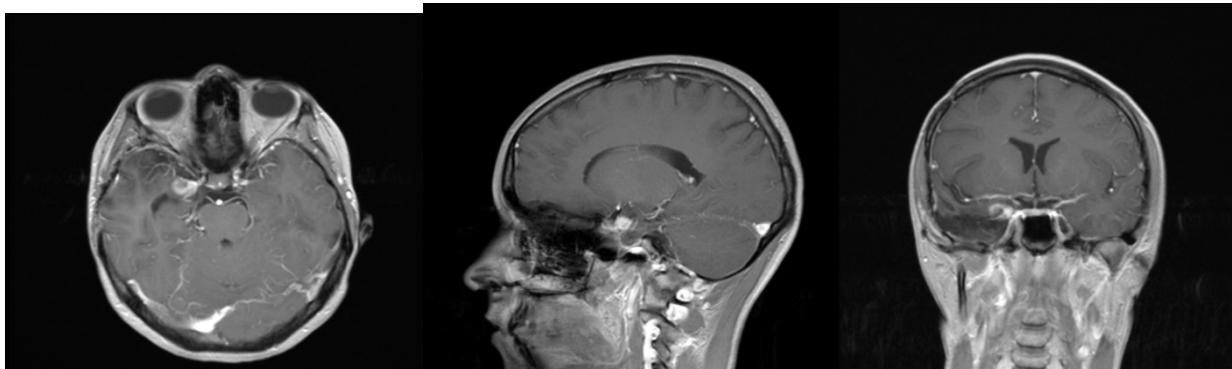


Рисунок 32. – МРТ головного мозга с контрастным усилением (17.07.12г.) больной К. (через 14 мес после операции). Данных за продолженный рост опухоли нет

В 2013г. вновь возобновились приступы по типу вышеописанных.

При выполнении контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением (11.06.2013г.), выявлен продолженный рост опухоли правой височной доли (рисунок 33).

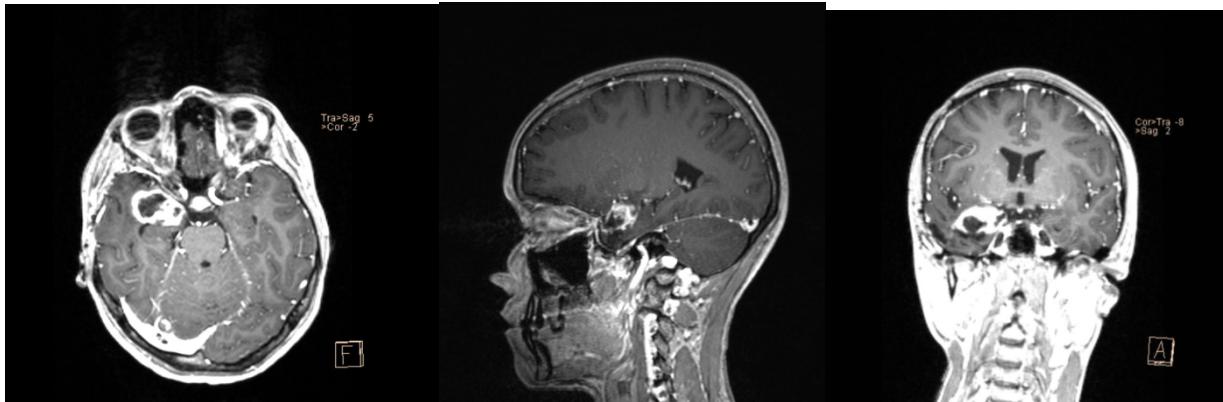


Рисунок 33. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больной К. (11.06.2013г.). (25 месяцев после операции). Виден продолженный рост опухоли медиальных отделов правой височной доли

В июле 2013г. проведен курс радиохирургического лечения (Gamma-knife). 07.11.2013 больной выполнена контрольная МРТ головного мозга с контрастным усилением (рисунок 34), отмечается отрицательная динамика в виде увеличения участка опухоли, накапливающего контрастное вещество. Больная госпитализирована в РНХИ для проведения хирургического лечения.

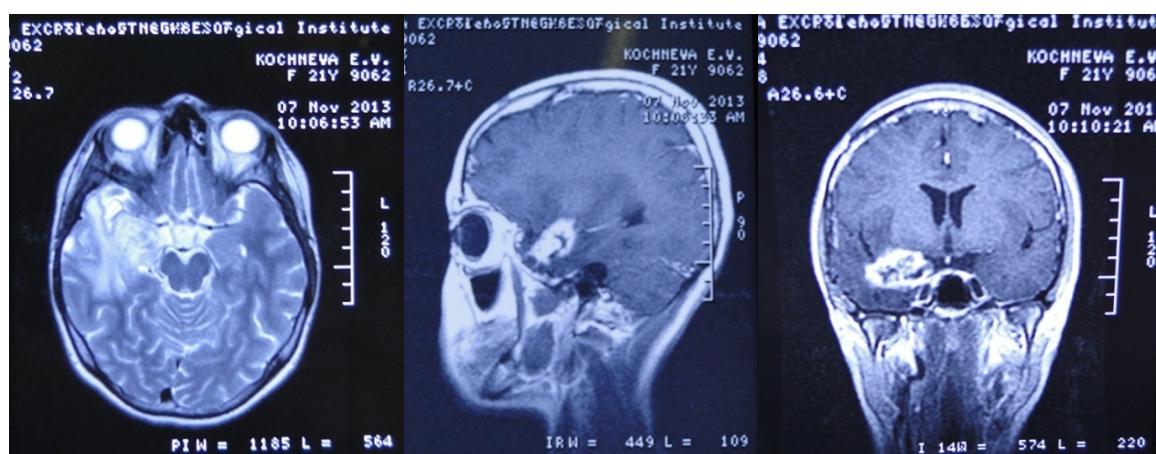


Рисунок 34. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больной К. 07.11.2013 (30 месяцев после первой операции). Отрицательная динамика

При поступлении: общее состояние больной компенсированное. Оценка по шкале Карновского 80 баллов. Неврологический дефицит на момент был представлен недостаточностью правого отводящего нерва, в остальном без очаговой, оболочечной симптоматики.

28.11.2013г. была выполнена операция – повторная КПТЧ в правой лобно-височной области, микрохирургическое частичное удаление опухоли под контролем УЗ-навигации.

Патогистологическое заключение № 16801-09/13:” очаги злокачественной глиомы (gliosarkomы) (положительная экспрессия GFAP, Ki67-3-4%) с участками лечебного патоморфоза”.

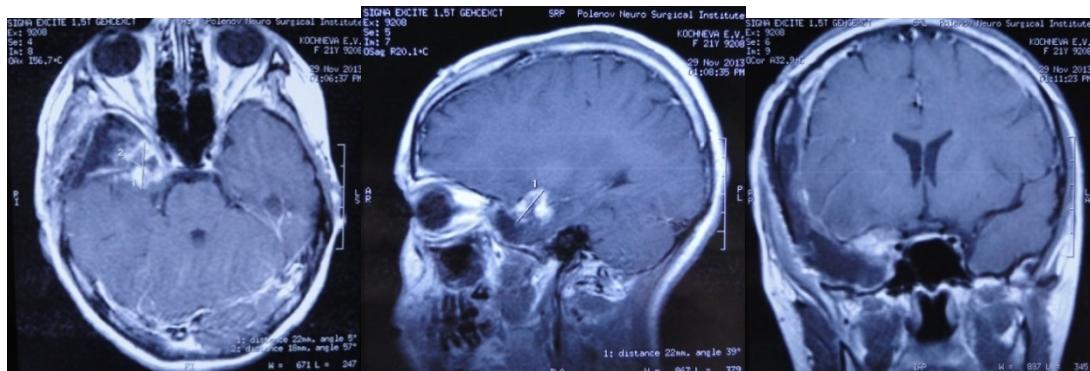


Рисунок 35. – МРТ головного мозга с контрастным усилением больной К. (29.11.2013г.) (первые сутки после второй операции). Сохраняется остаточный фрагмент опухоли в медиальных отделах правой височной доли. Частичное удаление опухоли

На ЭЭГ (09.12.2013г.) определяются диффузные изменения, ирритация медио-базальных образований правой височной доли, функциональная неустойчивость стволовых структур. В условиях данной записи специфической эпилептической активности не зарегистрировано.

Течение послеоперационного периода без особенностей. На момент выписки в неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявляется. По шкале Карновского 90 баллов.

Катамнез: после операции получила 4 курса химиотерапии темозоломидом. На момент сбора катамнеза жива. По данным МРТ (18.04.2014г.) определяется стабилизация опухолевого процесса (рисунок 36).

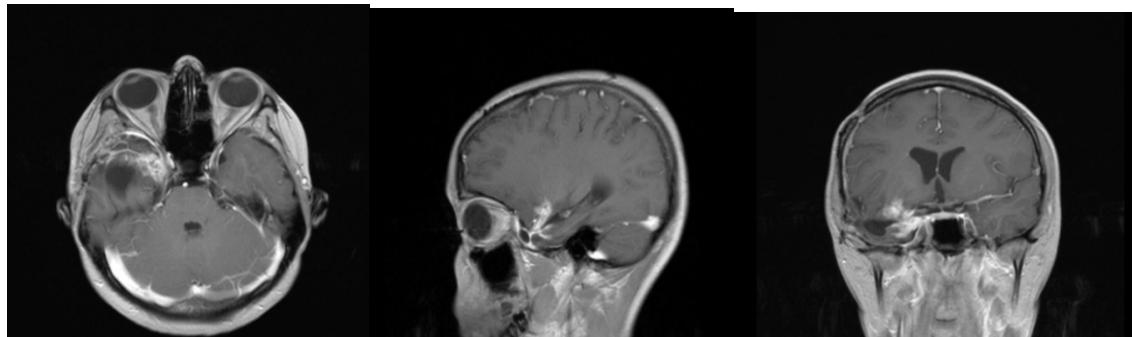


Рисунок 36. – МРТ головного мозга с контрастным усилением (18.04.2014г.) больной К. (5 мес после второй операции)

Продолжительность жизни после первой операции составила 37 мес, после второй операции – 7 мес. Длительность безрецидивного периода – 30 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение злокачественных глиальных опухолей представляет собой важную медико-социальную задачу. Низкая продолжительность жизни, высокий процент инвалидизации больных, значительные экономические затраты, включающие выполнение оперативных вмешательств, большинство из которых проводится в узкоспециализированных центрах, проведение лучевой терапии, химиотерапевтического лечения делают исследования в этой области очень актуальными. При этом не вызывает сомнения, что лечение злокачественных глиальных опухолей представляют собой не столько хирургическую, сколько биологическую проблему.

Глиобластома является наиболее злокачественной первичной опухолью головного мозга и одной из самых злокачественных опухолей человеческого организма. Несмотря на разрабатываемые новые методы лечения, значительных прорывов в решении проблем, связанных с терапией глиобластомы в настоящее время не произошло, и продолжительность жизни данной категории больных редко превышает 15 мес. В соответствии с последней классификацией опухолей головного мозга ВОЗ одним из гистологических вариантов глиобластомы являются глиосаркома. Особенностью этой опухоли является ее бикомпонентная структура, включающая в свой состав не только злокачественную глиальную ткань, но и саркоматозную ткань. В большинстве исследований, проводимых за рубежом (в доступной нам отечественной литературе мы не встретили значимых научных работ, посвященных глиосаркомам), этот вид опухоли отдельно не рассматривается и входит в общую группу больных с глиобластомами. Однако существующие гистологические характеристики и особенности биологического поведения глиосаркомы позволяют выделить данную группу опухолей отдельно.

При изучении клинико-статистических особенностей больных с глиосаркомами в проведенном исследовании обращал на себя внимание тот

факт, что среди пациентов младше 50 лет соотношение по полу составило 1:1, в то время как для больных старше 50 лет – 2,1:1. Необходимо также отметить, что из всех больных младше 50 лет – 71,4% имели “менингиомоподобный” тип глиосарком, а среди больных с “глиобластомоподобным” типом опухоли лишь 16,7% имели возраст младше 50 лет. По данным литературы, среди больных с саркомами центральной нервной системы соотношение по полу составляет 1,2 – 1,3:1, средний возраст больных 36 – 40 лет, в то время как среди больных с глиобластомами с частотой в 1,5 – 2 раза преобладают мужчины, а средним возрастом является 58 – 63 года. Это дает возможность предположить, что у больных более молодого возраста чаще встречаются глиосаркомы с преобладанием саркоматозного компонента, а у больных старшей возрастной группы – с преобладанием глиального.

Кроме того, обращает на себя внимание различие в кривой распределения частоты встречаемости глиосарком по возрасту у мужчин и у женщин, при построении которой выявляется значительное увеличение частоты заболеваемости у женщин после 55 лет.

В клинической картине была выявлена большая частота развития пароксизmalного синдрома у больных глиосаркомами, по сравнению с глиобластомами (60% у больных с глиосаркомами и 29% у больных с глиобластомами, по данным литературы). Прослеживается отчетливое различие между двумя типами исследуемых опухолей: “менингиомоподобного” и “глиобластомоподобных”: у 60,6% больных с эпизиндромом опухоль прилегала к ТМО. Отмечается высокая частота (71,4%) встречаемости пароксизmalного синдрома у больных младше 50 лет, среди которых большую часть составляют “менингиомоподобные” опухоли, в то время как у больных старше 50 лет эпизиндром встречался в 56,1% случаев.

Ряд авторов указывают на высокую частоту встречаемости речевых расстройств в клинической картине глиосарком по сравнению с глиобластомами, другие подобной закономерности не выявляют. В нашем исследовании при анализе клинической картины в общей группе больных частота афатиче-

ских расстройств составляла 25% (до 29% у больных с глиобластомами). Однако, при изучении клинической картины среди больных с “менингиомоподобным” и “глиобластомоподобным” типами глиосарком различие весьма существенное – 35,5% у больных в первой группе и 12,5% у больных во второй – и статистически достоверно ($p<0,05$). Причиной, объясняющей такое частое развитие речевых нарушений у больных глиосаркомой является ее “излюбленное” расположение в височной доле головного мозга. Необходимо отметить, что, если в общей группе пациентов опухоль располагается в височной доле лишь в 27,7% случаях (для сравнения, по данным литературы глиобластомы имеют подобную локализацию примерно в 30% случаях), то среди больных с глиосаркомами, височную локализацию имеют уже 39,1% “менингиомоподобных” глиосарком и лишь 19% “глиобластомоподобных”.

Особенностью глиосарком, отмеченной многими авторами, является склонность этой опухоли к метастазированию. В нашем исследовании количество больных с множественным поражением головного мозга составило 21,8% от общей группы. Достоверных причин такого биологического поведения пока не установлено. Одной из существующих теорий, объясняющей высокую частоту метастазирования глиосарком, является наличие саркоматозной ткани, которая приводит к опухолевой инвазии крупных сосудов, а, следовательно, и к гематогенной диссеминации процесса. Среди больных с множественным поражением головного мозга в нашем исследовании большинство (75%) составили больные с “менингиомоподобным” типом опухоли – т.е. с выраженным саркоматозным компонентом в составе опухоли. Данные положения подтверждают результаты нашего исследования.

Рентгенологические особенности выделенных вариантов глиосарком имеют значительные различия: “менингиомоподобный” вариант характеризуется преимущественно узловым характером роста, относительно однородной структурой, “глиобластомоподобные” опухоли, напротив, имеют диффузный характер роста и неоднородную структуру.

Хирургическое лечение больных с церебральными глиосаркомами представляет собой сложную проблему. Как показал анализ данных интраоперационных протоколов и послеоперационных нейровизуализационных исследований, радикальность удаления этих опухолей невелика. Лишь у 50% пациентов в общей группе наших больных было выполнено тотальное удаление опухоли. Статистически значимого различия в радикальности удаления не отмечено во всех случаях, включая и повторные оперативные вмешательства. Повышению радикальности удаления глиосарком препятствует их частое расположение в функционально значимых зонах головного мозга, инвазия “менингиомоподобных” глиосарком в крупные артериальные и венозные сосуды, глубинное расположение “glioblastomopодобных” глиосарком и отсутствие четких границ опухоли с окружающими тканями.

Частота послеоперационных осложнений у пациентов с глиосаркомой остается высокой – 21,8%. Послеоперационная летальность в наших наблюдениях составила 5,4%. Причиной этого являлись изначально тяжелое состояние некоторых пациентов до проведения оперативного вмешательства, частая поздняя диагностика, когда радикальное хирургическое вмешательство было уже невозможным, особенности расположения опухоли с вовлечением крупных артериальных и венозных сосудов, а также поражение функционально значимых зон головного мозга.

При анализе катамnestических данных у больных глиосаркомами, в первую очередь, обращает на себя внимание выраженная корреляционная связь между полом пациента и продолжительностью жизни. Средняя продолжительность жизни мужчин в нашем исследовании составила 7,75 мес, медиана выживаемости — 6 мес, годовая выживаемость . – 15,4%, двухлетняя – 3,8%. У женщин эти показатели составили соответственно – 15,57 мес, 12 мес, 65,7%, 35,3%. Причина такого значительно влияния гендерного признака на продолжительность жизни пациентов с глиосаркомой остается невыясненной, что создает предпосылки для дополнительных исследований. При дальнейшем статистическом анализе катамnestических данных и уста-

новлении корреляционных связей между факторами, предположительно влияющих на прогноз, нами было принято решение разделять пациентов в исследуемых группах по половому признаку, что позволило исключить интерферирующее влияние гендерного фактора на результаты исследования. Следует отметить, что данные мировой литературы относительно факторов, оказывающих влияние на продолжительность жизни больных с глиосаркомой в значительной степени противоречивы. Стратификация больных по половому признаку в каждой из исследуемых групп позволила нам сделать результаты исследования более объективными.

Влияние возраста на продолжительность жизни пациентов с глиосаркомой отмечается в большинстве исследований. Согласно нашим данным, существует умеренная статистически достоверная отрицательно направленная корреляционная связь: с увеличением возраста больного продолжительность его жизни снижается. Так, среди больных старше 50 лет средняя продолжительность жизни составила 7 мес, годовая выживаемость – 24%. У больных младше 50 лет эти показатели составили – 13,5 мес и 70% соответственно.

Влияние степени радикальности удаления опухоли на прогноз у больных с глиосаркомой трактуется в различных исследованиях весьма неоднозначно (иногда диаметрально противоположно). При оценке этих данных в общей группе пациентов (не разделяя их по полу) нами не была получена статистически достоверная корреляционная связь. Однако, при исключении гендерного признака, влияние радикальности удаления опухоли на продолжительность жизни больных приобрело статистически достоверную положительную корреляционную связь в каждой из групп: с увеличением степени радикальности удаления продолжительность жизни пациентов возрастила.

Влияние, которое оказывает тип глиосаркомы (“менингиомоподобный” или “глиобластомоподобный”), оказалось в нашем исследовании статистически достоверным лишь у мужчин. Тем не менее, направленность тренда сохраняется и у женщин: продолжительность жизни у больных с “глиобласто-

моподобным” типом опухоли выше, чем у пациентов с “менингиомоподобным”. Более злокачественный характер “менингиомоподобных” глиосарком также находит свое подтверждение при анализе анеуплоидии и распределению опухолевых клеток по фазам опухолевого цикла – имеет место статистически достоверное более высокое максимальное число анеуплоидных клеток и клеток в S-фазе клеточного цикла в “менингиомоподобных” глиосаркомах по сравнению с “глиобластомоподобными”.

Также следует отметить и наличие тренда на снижение продолжительности жизни (статистически достоверной корреляционной связи получено не было) у больных с многоочаговым поражением головного мозга в нашем исследовании.

Статистически достоверное влияние на продолжительность жизни пациентов с глиосаркомой оказывает проведение радиотерапии: без проведения адьювантной лучевой терапии она составляет 7,44 мес, а при проведении – 14,02 мес. Достоверность различий между группами составила $p=0,014$.

К сожалению, в нашей работе нам не удалось провести достоверную оценку влияния химиотерапевтического лечения на продолжительность жизни больных с глиосаркомами. Наличие в этих опухолях злокачественного глиального компонента (glioblastoma) делает проведение этим пациентам терапии темозоломидом обязательной (в соответствии со стандартами оказания помощи больным со злокачественными астроцитарными опухолями), однако, остается открытым вопрос о химиотерапевтическом воздействии на саркоматозную часть опухоли.

Положительная экспрессия гена p53, встречавшаяся в нашем исследовании у 33,3% образцов опухоли, свидетельствует о высокой злокачественности глиосарком и является статистически достоверным фактором, влияющим на прогноз у данной категории больных.

Таким образом, глиосаркома представляет собой отдельную нозологическую единицу, имеющую клинические, статистические, нейровизуализационные, хирургические и катамнестические особенности, во-многом, отли-

чающие ее от глиобластом. Необходимо дальнейшее изучение данного типа опухоли, формирование индивидуализированного таргетного подхода к терапии пациентов с глиосаркомой, что позволит улучшить результаты лечения и увеличить продолжительность жизни больных.

ВЫВОДЫ

1. Глиосаркома составляет 2,6% от общего количества больных со злокачественными астроцитарными опухолями. Заболевание чаще диагностируется у мужчин (1,75:1), средний возраст пациентов составляет 56,6 лет. На основании диагностических, морфологических и прогностических критериев целесообразно разделять глиосаркомы на два типа: “менингиомоподобные” (56,4%) и “глиобластомоподобные” (46,3%).

2. “Менингиомоподобные” глиосаркомы характеризуются более частой локализацией в височных долях головного мозга, развитием в клинической картине эпилептического синдрома и афатических расстройств, плотной однородной структурой, наличием четких границ с окружающими тканями и наличием своеобразного матрикса прикрепления к ТМО. Средняя продолжительность жизни мужчин с данным типом ГС составляет 4,8 мес, женщин – 15,4 мес.

3. “Глиобластомоподобные” глиосаркомы преимущественно располагаются в лобных долях головного мозга или на стыке нескольких долей, имеют неоднородную структуру, нечеткие границы с окружающими тканями. Клинические проявления данного типа ГС обусловлены проводниковыми нарушениями: гемианопсией, чувствительными и двигательными расстройствами. Средняя продолжительность жизни мужчин с данным типом ГС составляет 9,8 мес, женщин – 18,3 мес.

4. Достоверными факторами, определяющими отдаленный прогноз у больных с глиосаркомой являются пол, возраст, тип опухоли (у мужчин), радикальность удаления, значение индекса ki-67, экспрессия Р53 и проведение адьювантной лучевой терапии.

5. Средняя продолжительность жизни больных с глиосаркомой после операции составляет 10,8 мес, медиана выживаемости 9 мес. Послеоперационная летальность составила 5,4%.

6. Степень радикальности операции и проведение лучевой терапии увеличивают продолжительность жизни больных с глиосаркомой. Использование темозоломида по сравнению с другими химиотерапевтическими агентами не оказалось достоверного влияния ($p>0,05$) на выживаемость пациентов с глиосаркомой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оптимальная тактика лечения ГС должна включать максимально возможное удаление опухоли (в рамках физиологической дозволенности) с последующим проведением больным адьювантной лучевой терапии.
2. Проведение химиотерапии больным с ГС является обязательным (в соответствии со стандартами оказания помощи больным со злокачественными глиальными опухолями головного мозга), однако, учитывая отсутствие статистически достоверных данных о чувствительности ГС к темозоломиду, выбор химиотерапевтического препарата должен осуществляться на основании молекулярно-генетического статуса опухоли.
3. Определение значения индекса ki-67 и экспрессии гена p53 являются обязательными при гистологической верификации глиосаркомы, так как являются важными прогностическими факторами.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с ГС, проводить дальнейшее изучение молекулярно-генетического профиля опухоли, на основании которого возможен подбор наиболее подходящего химиотерапевтического агента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балканов, А.С. Злокачественная глиома головного мозга: возрастные особенности, новые подходы к диагностике и лечению: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Балканов. – Москва, 2010. – С. 145.
2. Евзиков, И.Ю. Множественные метастазы глиосаркомы головного мозга в корешках конского хвоста / Г.Ю. Евзиков, Л.В. Шишкина, Е.М. Пальцева // Арх. патол. – 2010 – Вып. 4 – С. 52–55.
3. Мацко, Д.Е. Классификация опухолей центральной нервной системы (ВОЗ) / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко // Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2016. – Т. VIII, № 4. – С. 5-11.
4. Actor, B. Comprehensive analysis of genomic alterations in gliosarcoma and its two tissue components / B. Actor, J.M. Cobbers, R. Buschges et al. // Genes chromosomes cancer. – 2002. – Vol. 34. – P. 416–427.
5. Ates, L.E. Glioblastoma with lymph node metastases / L.E. Ates, C. Bayindir, B. Bilgic et al. // Neuropathology. – 2003. –Vol. 23. –P. 146-149.
6. Azami, M.A. Primary cerebral gliosarcoma: about two cases and review of the literature / M.A. Azami, I.E. Alami, I. Bourhafour et al. // Pan afr med j. - 2017. - Vol. 8 № 27. – P.14.
7. Barresi, V. Gliosarcoma with features of osteoblastic osteosarcoma: a review / V. Barresi, S. Cerasoli, F. Morigi et al. // Arch pathol lab med. – 2006. – Vol. 130 (8). – P. 1208–1211.
8. Beaumont, T.L. Gliosarcoma with multiple extracranial metastases: case report and review of the literature / T.L. Beaumont, W. Kupsky G., Barger et al. // J neurooncol. – 2007. – Vol. 83. – P. 39–46.
9. Beyer, S. A Systematic Review on the Characteristics, Treatments and Outcomes of the Patients with Primary Spinal Glioblastomas or Gliosarcomas Reported in Literature until March 2015 / S. Beyer, A.O. von Bueren, G. Klautke et al. // PLoS one. – 2016. – Vol. 9, № 11(2). – P. 1–12.

10. Biernat, W. Identical mutations of the p53 tumor suppressor gene in the gliomatous and the sarcomatous components of gliosarcomas suggest a common origin from glial cells / W. Biernat, A. Aguzzi, U. Sure et al. // J neuropathol exp neurol. – 1995. – Vol. 54. – P. 651–656.
11. Biswas, A. Primary gliosarcoma--clinical experience from a regional cancer centre in north India / A. Biswas, N. Kumar, P. Kumar et al. // Brit j neurosurg. – 2011. – Vol. 25 (6). – P. 723-729.
12. Boerman, R. The glial and mesenchymal elements of gliosarcomas share similar genetic alterations / R. Boerman, K. Anderl. // J neuropathol exp neurol. – 1996. – Vol. 55. – P. 973–981.
13. Brennan, C.W. The somatic genomic landscape of glioblastoma / C.W. Brennan, R.G. Verhaak, A. McKenna et al. // Cell. – 2013. – Vol. 155. – P. 462–477.
14. Burzynski, S.R. Long-term survival (>13 years) in a child with recurrent diffuse pontine gliosarcoma: a case report / S.R. Burzynski, T.J. Janicki, G.S Burzynski et al. // J pediatr hematol oncol. – 2014. – Vol. 36 (7) – e 433-439.
15. Cachia, D. Primary and secondary gliosarcomas: clinical, molecular and survival characteristics / D. Cachia, C. Kamiya-Matsuoka, J.J. Mandel et al. // Neurooncology. – 2015. – Vol. 125 (2) – P. 401-410.
16. Campora, R.G. Metastatic glioblastoma multiforme in cervical lymph nodes: report of case with diagnosis by fine needle aspiration / R.G. Campora, C.O. Salaverri, F.V. Ramirez et al. // Acta cytol. – 1993. –Vol. 37. – P. 938-942.
17. Cerame, M.A., Extraneural metastases in gliosarcoma: a case report and review of the literature / M.A. Cerame, M. Guthikonda, C.M. Kohli // Neurosurgery. – 1985. – Vol. 17. – P. 413–418.
18. Chang, S.M. Glioma Outcomes Project Investigators. Patterns of care for adults with newly diagnosed malignant glioma / S.M. Chang, I.F. Parney, W. Huang et al. // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 557–564.

19. Cho, S.Y. High prevalence of TP53 mutations is associated with poor survival and an EMT signature in gliosarcoma patients / S.Y. Cho, C. Park, D. Na et al. // Exp mol med. – 2017. – Vol. 14, № 49 (4). – e 317.
20. Damodaran, O. Clinical management and survival outcomes of gliosarcomas in the era of multimodality therapy / O. Damodaran, J van Heerden, A.K. Nowak et al. // J clin neurosci. – 2014. – Vol. 21 (3). – P. 478-481.
21. Datta, C.K. A case of cervical lymph node metastasis resulting from glioblastoma multiforme / C.K. Datta, J.D. Weinstein, J.E. Bland et al. // Med j. – 1998. –Vol. 94. – P. 276 –278.
22. Dawar, R. Secondary gliosarcoma with extra-cranial metastases: A report and review of the literature / R. Dawar, A. Fabiano, J. Qiu et al. // Clin neurol neurosurg. – 2012. – Vol. 12. – P. 39–46
23. Demirci, S. Multiple spinal metastases of craial gliosarcoma: a case report and review of the literature / S. Demirci, T. Akalin, Y. Ertan et al. // J neurooncol. – 2008. – Vol. 88. – P. 199–204.
24. Ducatman, B.S. Malignant peripheral nerve sheath tumors with divergent differentiation / B.S. Ducatman, B.W. Scheithauer // Cancer. – 1984. – Vol. 54. – P. 1049–1057.
25. Dwyer, K.W. Gliosarcoma MR features / K.W. Dwyer, L.G. Naul, J.H. Hise // J comput assist tomogr. – 1996. – Vol. 20 (5). – P. 719–723.
26. Ehrenreich, T.A. Complex of glioblastoma and spindle-cell sarcoma with pulmonary metastases / T. Ehrenreich, J.F. Devlin // Arch pathol. – 1958. – Vol. 66 – P. 536–549.
27. Stupp, R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // New Engl j med. – 2005. – Vol. 10. – P.987–996.
28. Feigen, I.H. Sarcoma arising in glioblastoma of the brain / I.H. Feigen, S.W. Gross // Am j pathol. – 1955. – Vol. 31. – P.633–653.

29. Fischer, S. Gliosarcoma with intramedullary spinal metastases: a case report and review of the literature / S. Fischer, W. Lee, E. Aulisi et al. // Clin oncol. – 2007 – Vol. 25 – P. 447–449.
30. Fleming, T.P. Amplification and/or overexpression of platelet-derived growth factor receptors and epidermal growth factor receptor in human glial tumors / T.P. Fleming, A. Saxena // Cancer res. – 1992. – Vol. 52. – P. 4550–4553.
31. Frandsen, J. Patterns of care and outcomes in gliosarcoma: an analysis of the National Cancer Database / J. Frandsen, A. Orton, R. Jensen et al. // J neurosurg. – 2017. – Vol. 16. – P. 1-6.
32. Fukuda, T. Immunohistochemistry of gliosarcoma with liposarcomatous differentiation / T. Fukuda, K. Yasumichi, T. Suzuki // Pathol int. – 2008. – Vol. 58 (6). – P. 396–401.
33. Galanis, E. Clinical outcome of gliosarcoma compared with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group results / E. Galanis, J.C. Buckner, R.P. Dinapoli et al. // J neurosurg. – 1998. – Vol. 89. – P. 425–430.
34. Garret, R. Glioblastoma and fibrosarcoma of the brain with extracranial metastases / R. Garret // Cancer. – 1958. – Vol. 11. – P. 888–894.
35. Gjedrum, L. 61-year old male with brain tumor and oral, lung, and palpebral masses / L. Gjedrum, M. Bojsen-Moller // Brain pathol. – 1999. – Vol. 9. – P. 421–422.
36. Witwer, B.P. Gliosarcoma metastatic to the cervical spinal cord: case report and review of the literature / Witwer, B.P. // Surgical neurology . – 2000. – Vol. 54 – P. 373 – 379.
37. Goldenberg, D.M. In vivo horizontal oncogenesis by a human tumour in nude mice / D.M. Goldenberg, R.A. Pavia // Proc natl acad sci USA. – 1982. – Vol. 79. – P. 2389–2392.
38. Green, H.S. The development of sarcomas from transplants of hyperplastic stromal endothelium of glioblastoma multiforme / H.S. Green, E.K. Harvey // Am j pathol. – 1968. – Vol. 53. – P. 483–499.

39. Güney, Y. Gliosarcoma: a study of four cases / Y. Güney, A. Hiçsönmez, S. Yilmaz et al. // Rare tumors. – 2010. – Vol. 30, № 2 (2). – e 37.
40. Guobin, Z. Gliosarcoma: An audit from a single institution in India of 24 post-irradiated cases over 15 years / Z. Guobin, H. Shengyue, Z. Junting et al // J neurooncol. – 2016. – Vol. 127, issue 2. – P. 355-362.
41. Han, S.J. Clinical characteristics and outcomes for a modern series of primary gliosarcoma patients / S.J. Han, I. Yang, B.J. Ahn et al. // Cancer. – 2010. – Vol. 116 (5). – P. 1358–1136.
42. Han, S.J. Secondary gliosarcoma after diagnosis of glioblastoma: clinical experience with 30 consecutive patients / S.J. Han, I. Yang, J.J. Otero et al. // J neurosurg. –2010. – Vol. 112 (5). – P. 990–996.
43. Han, S.J. Secondary gliosarcoma: a review of clinical features and pathological diagnosis / S.J. Han, I. Yang, T. Tihan et al. // J neurosurg. – 2010. – Vol. 112 (1). – P. 26–32.
44. Hermanson, M. Association of loss of heterozygosity on chromosome 17p with high platelet-derived growth factor alpha receptor expression in human malignant gliomas / M. Hermanson, K. Funa, J. Koopmann et al. // Cancer res. – 1996. – Vol. 56. – P. 164–171.
45. Hoffman, H.J. Extraaneural metastases of central nervous system tumors / H.J. Hoffman, P.K. Duffner // Cancer. – 1985. – Vol. 56. – P. 1778-82.
46. Hubner, F. Case reports of symptomatic metastases in four patients with primary intracranial gliomas / F. Hubner, V. Braun, H.P. Richter // Acta neurochir. (Wien). – 2001. – Vol. 143 (1). – P. 25-29.
47. Huo, Z. Primary gliosarcoma with long-survival: report of two cases and review of literature / Z. Huo, D. Yang, J. Shen et al. // Int j clin exp pathol. – 2014. – Vol. 15, № 7 (9). – P. 6323-6332.
48. Kakkar, N. Gliosarcoma in Young Adults: A Rare Variant of Glioblastoma / N. Kakkar, J. Kaur, G.K. Singh et al. // World j oncol. – 2017. – Vol. 8 (2). – P. 53-57.

49. Karremann, M. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric gliosarcomas / M. Karremann, U. Rausche, G. Fleischhack et al. // J neurooncol. – 2010. – Vol. 97 (2). – P. 257-265.
50. Karsy, M. A practical review of prognostic correlations of molecular biomarkers in glioblastoma / M. Karsy, J.A. Neil, J. Guan et al. // Neurosurg focus. – 2015. – Vol. 38. – P. 19 – 37.
51. Kaschten, B. Radiation-induced gliosarcoma. 1995. Case report and review of the literature / B. Kaschten, P. Flandroy, M. Reznik et al. // J neurosurg. – 1995. – Vol. 83 (1). – P. 154-162.
52. Kevin, R. Kozak. Adult gliosarcoma: epidemiology, natural history, and factors associated with outcome / R. Kozak, A. Mahadevan, J. S. Moody // Neuro oncol. – 2009. – Vol. 11(2). – P. 183-191.
53. Kochi, N. Contribution of histiocytic cells to sarcomatous development of the gliosarcoma / N. Kochi, H. Budka // Acta neuropathol. – 1987. – Vol. 73. – P. 124–130.
54. Korshunov, A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years / A. Korshunov, R. Sycheva, A. Golanov // Cancer. – 2005. – Vol. 15, № 104 (4). – P. 825-832.
55. Lantos, P.L. Tumours of the nervous system / P.L. Lantos, S.R. Vandenberg, P. Kleihues // Greenfield neuropathol. – 1996 – P. 583–879
56. Lee, D. Clinicopathologic and genomic features of gliosarcomas / D. Lee, S. Kang, Y.L. Suh et al. // J neurooncol. – 2012. – Vol. 107 – P. 643–650.
57. Lee, D. Clinicopathologic and genomic features of gliosarcomas / D. Lee, S.Y. Kang, Y.L. Suh et al. // J neurooncol. – 2012. – Vol. 107 (3). – P. 643–650.
58. Lin, J.W. The prognostic impact of O6-methylguanine DNA methyltransferase and epidermal growth factor receptor expressions on primary gliosarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of seven cases at a single institution / J.W. Lin, Y.T. Wu, I.W. Chang // Indian j pathol microbiol. – 2011. – Vol. 54 (4). – P. 683-687.

59. Lutterbach, J. Gliosarcoma: a clinical study / J. Lutterbach, R. Guttenberger, A. Pagenstecher // Radiother oncol. – 2001. – Vol. 61. – P.57–64.
60. Lutterbach, J. Gliosarcoma: a clinical study / J. Lutterbach, R. Guttenberger, A. Pagenstecher // Radiother oncol. – 2001. – Vol. 61. – P. 57–64.
61. Maiuri, F. Cerebral gliosarcomas: correlation of computed tomographic findings, surgical aspects, pathological features, and prognosis / F. Maiuri, L. Stellla, D. Benvenuti et al. // Neurosurgery. – 1990. – Vol. 26. – P. 261–267.
62. Mason, A. Post-Treatment Gliosarcoma Extension into the Pterygomaxillary Fossa: Literature Review and Case Report / A. Mason, A.T. Villavicencio, E.L. Nelson et al. // Cureus. – 2016. – Vol. 18, № 8 (7). – e 700.
63. Matsuyama, J. Gliosarcoma with Multiple Extracranial Metastases. Case Report / J. Matsuyama, T. Mori, S. Hori et al. // Neurol med-chirurg. - Vol. 29 (1989), № 10. – P. 938-943.
64. McComb, R.D. Immunohistochemical detection of Factor VIII/von Willebrand factor in hyperplastic endothelial cells in glioblastoma multiforme and mixed glioma-sarcoma / R.D. McComb, T.R. Jones, S.V. Pizzo et al. // J neuropath exp neurol. – 1982. – Vol. 41. – P. 479–489.
65. Meena, U.S. Gliosarcoma: A rare variant of glioblastoma multiforme in paediatric patient: Case report and review of literature / U.S. Meena, S. Sharma, S. Chopra et al. // World j clin cases. – 2016. – Vol. 16, № 4 (9). – P. 302-305.
66. Meis, J.M. Gliosarcoma: a histologic and immunohistochemical reaf- firmation / J.M. Meis, K.L. Ho, J.S. Nelson // Mod pathol. – 1994. – Vol. 3 (1). – P. 19–24.
67. Meis, J.M. Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma. A clinicopathologic study of 26 Radiation Therapy Oncology Group cases J.M./ Meis, K.L. Martz, J.S. Nelson // Cancer. – 1991. – Vol. 67. – P. 2342–2349.
68. Miller, C.R. Glioblastoma / C.R. Miller, A. Perry // Arch pathol lab med. – 2007. – Vol. 131 (3). – P. 397-406.

69. Morantz, R.A. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma / R.A. Morantz, I. Feigin, J. Ransohoff // J neurosurg. – 1976 – Vol. 45. – P. 398–408.
70. Morantz, R.A. Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma / R.A. Morantz, I. Feigen, J. Ransohoff // J neurosurg. – 1976. – Vol. 45. – P. 398–408.
71. Ohgaki, H. Gliosarcoma / H. Ohgaki // Pathology and genetics of tumours of the nervous system / Ed. by P. Kleihues, W.K.Cavenee. – Lyon, IARC Press, 2000. - P. 42–44.
72. Ojeda, V. Cerebral gliosarcoma, pulmonary adenoid-cystic carcinoma, and pulmonary metastatic gliosarcoma: report of an untreated case / V. Ojeda, G.F. Sterrett // Pathology. – 1984. – Vol. 16. – P. 217–221.
73. Okami, N. Infantile gliosarcoma: a case and a review of the literature / N. Okami, T. Kawamata, O. Kubo et al. // Child nerv syst. – 2002. – Vol. 18. – P. 351–355.
74. Ortega, A. Treatment and survival of patients harboring histological variants of glioblastoma / A. Ortega, M. Nuño, S. Walia et al. // J clin neurosci. – 2014. – Vol. 21 (10). – P. 1709-1713.
75. Ostrom, Q.T. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012 / Q.T. Ostrom, H. Gittleman, J. Fulop et al. // Neuro oncol. – 2015. – Vol. 17 (4). – P. 1-66.
76. Pakos, E.E. Multi-focal gliosarcoma: a case report and review of the literature / E.E. Pakos, A.C. Goussia, V.P. Zina et al. // J neurooncol. – 2005. – Vol. 74 (3). – P. 301-304.
77. Parekh, H.C. Primary cerebral gliosarcoma: report of 17 cases / H.C. Parekh, D.G. O'Donovan, R.R. Sharma et al. // Brit j neurosurg. – 1995. – Vol. 9 (2). – P. 171-178.

78. Parker, N.R. Molecular heterogeneity in glioblastoma: potential clinical implications / N.R.Parker, P. Khong, J.F. Parkinson, et al. // Front oncol. – 2015. – Vol. 5 – P. 17-23.
79. Perry, J. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma / J. Perry, L. Ang, J.M. Bilbao et.al. // Cancer. – 1995. – Vol. 75. – P. 2910–2918.
80. Perry, J. Clinicopathologic features of primary and postirradiation cerebral gliosarcoma / J. Perry, L. Ang, J.M. Bilbao et al. // Cancer. – 1995. – Vol. 75. – P. 2910–2918.
81. Ramos, R. Gliosarcoma with neuroaxis metastases / R. Ramos, N. Moraes, A.I. Silva et al. // BMJ case rep. – 2015. – Vol. 30. – P. 26-29.
82. Reis, R. Genetic profile of gliosarcomas / R. Reis, D. Konu-Lebleblicioglu, J.M. Lopes et al. // Am j pathol. – 2000. – Vol. 156. - P. 425–432.
83. Rizvi, S. Gliosarcoma: a rare variant of glioblastoma multiforme / S. Rizvi, A.H. Asghar, J. Mehboob // J pak med assoc. – 2010. – Vol. 60 (9). – P. 773-775.
84. Rodriguez, F. Epithelial and Pseudoepithelial Differentiation in Glioblastoma and Gliosarcoma. A Comparative Morphologic and Molecular Genetic Study / F. Rodriguez, B.W. Scheithauer, C. Giannini et al. // Cancer. – 2008. – Vol. 15. – P. 2779–2789.
85. Romero-Rojas, A.E. Primary gliosarcoma of the brain: radiologic and histopathologic features / A.E. Romero-Rojas, J.A. Diaz-Perez, L.M. Ariza-Serrano et al. // Neuroradiol j. – 2013. – Vol. 26 (6). – P. 639-648.
86. Salvati, M. Gliosarcomas: Analysis of 11 cases do two subtypes exist? / M. Salvati, E. Caroli, A. Raco et al. // J neurooncol. – 2005. – Vol. 74. – P. 59–63.
87. Salvati, M. Childhood's gliosarcomas: pathological and therapeutical considerations on three cases and critical review of the literature / M. Salvati, J. Lenzi, C. Brogna // Child nerv syst. – 2006. – Vol. 22 (10). – P. 1301–1306.
88. Salvati, M. Gliosarcomas: analysis of 11 cases do two subtypes exist? / M. Salvati, E. Caroli, A. Raco et al. // J neuro-oncol. – 2005. – Vol. 74. – P. 59–63.

89. Sarkar, M. A clinico-pathological study of 29 cases of gliosarcoma with special reference to two unique variants / M. Sarkar, M.C. Sharma, K. Sudha et al. // Indian j med res. – 1997. – Vol. 106. – P. 229–235.
90. Schiffer, D. GFAP, F VIII/R Ag, laminin and fibronectin in gliosarcomas: An immunohistochemical study / D. Schiffer, M.T. Giordana, A. Mauro et.al. // Acta neuropathol. – 1984. – Vol. 63. – P. 108–116.
91. Schittenhelm, J. Gliosarcoma with chondroid and osseous differentiation / J. Schittenhelm, T. Erdmann, S. Maennlin et al. // Neuropathology. – 2007. – Vol. 27 (1). – P. 90–94.
92. Simonetti, G. Extra central nervous system metastases from glioblastoma: a new possible trigger event? / G. Simonetti, A. Silvani, L. Fariselli et al. // Neurol sci. – 2017. – Vol. 38 (10). – P. 1873-1875.
93. Singh, G. Cerebral gliosarcoma: Analysis of 16 patients and review of literature Asian G. Singh, K.K. Das, P. Sharma et al. // J neurosurg. – 2015. – Vol. 10 (3). – P. 195–202.
94. Smith, D.R. Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system / D.R. Smith, J.M. Hardman, K.M. Earle // J neurosurg. – 1969. – Vol. 31 – P. 50–58.
95. Sreenan, J.J. Gliosarcoma. A study of 13 tumors, including p53 and CD34 immunohistochemistry / J.J. Sreenan, R.A. Prayson // Arch pathol lab med. – 1997. – Vol. 121 (2). – P. 129-133.
96. Stroebe, H. Uber Entstehung und Bau der Gehirngliome / H. Stroebe // Beitr pathol anat allg pathol. – 1895. – Vol.1 – P. 405-486.
97. Stupp, R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent et al. // New Engl j med. – 2005. – Vol. 10. – P.987–996.
98. Machuca, T. Report of four cases with immunohistochemical findings / T. Machuca, D. Prevedello, L. Pope // Arq neuropsiquiatr. – 2004. – Vol. 62 (3-A). – P. 608-612.

99. Villalva, C. O6Methylguaninemethyltransferase (MGMT) promoter methylation status in glioma stemlike cells is correlated to temozolomide sensitivity under differentiation-promoting conditions / C. Villalva, U. Cortes, M. Wager et al. // Int j mol sci. – 2012. – Vol. 13. – P. 6983–6994.
100. Walker, G.V. Temozolomide use in adult patients with gliosarcoma: an evolving clinical practice / G.V. Walker, M.R. Gilbert, S.S. Prabhu et al. // J neurooncol. – 2013. – Vol. 112 (1). – P. 83-89.
101. Watanabe, Y. Primary diffuse leptomeningial sarcomatosis / Y. Watanabe, T. Hotta // J neurooncol. – 2008. – Vol. 86. – P. 207–210.
102. Weaver, D. Selective peripancreatic sarcoma metastases from primary gliosarcoma / D. Weaver, S. Vandenberg, T.S. Park et al. // J neurosurg. – 1984. – Vol. 61 – P. 599–601.
103. Wen, P.Y. Clinical presentation, evaluation, and preoperative preparation of the patient / P.Y. Wen, P.M. Black // Gliomas / Ed by C.B. Wilson, M.S. Berger. – 1st ed. - San Francisco (CA): W.B. Saunders Company, 1999. – P. 328–336.
104. Witwer, B.P. Название статьи / B.P. Witwer, M.S. Salamat, D.K. Resnick // Surg neurol. – 2000. – Vol. 54 (5). – P. 373-378.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Шкала Карновского

Индекс Карновского	Активность, %
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
Умирающий	10

Приложение 2. Таблица 16. Данные об умерших в послеоперационном периоде (от момента операции до выписки из стационара) больных с глиосаркомами.

№	Пол, возраст	Локализация опухоли	Характер осложнения	Срок развития осложнений	Проводимые лечебные мероприятия	Причина смерти	Смерть (сут после операции)
1	М, 47	Медиальные отделы правой теменной доли	Отек и дислокация головного мозга + пневмония	1 сутки	Консервативные	Отек и дислокация ствола головного мозга на фоне гнойно-воспалительного процесса	16
2	М, 60	Медиальные отделы лобных долей с поражением мозолистого тела	Отек и дислокация головного мозга+пневмония	1 сутки – отек и дислокация головного мозга, 9 - массивная двусторонняя пневмония	Удаление костного лоскута, наружное дренирование желудочно-кишечной системы	Отек и дислокация ствола головного мозга на фоне гнойно-воспалительного процесса	17
3	Ж, 62	Левая лобная доля с распространением на мозолистое тело	Инфицирование пролежней, септическое состояние	7 сутки - верификация сепсиса	Консервативные	Гнойно-септические осложнения (септический шок).	12

Приложение 3. Таблица 17. Осложнения у больных с глиосаркомами в постоперационном периоде.

№	Пол, возраст (лет)	Баллы по шкале Карновского при поступлении	Локализация опухоли	Характер осложнения	Время разви-тия осло-жне-ний (сут)	Проводимые лечебные мероприятия	Резуль-тат лече-ния
1	2	3	4	5	6	7	8
1	М, 47	30	Правая теменная доля (парасагиттально)	Отек и дислокация головного мозга+пневмония	1	Консервативные	Леталь-ный исход
2	М, 70	70	Левая теменная доля	Отек и дислокация головного мозга	1	Консервативные	Улучше-ние
3	Ж, 61	60	Правый таламус	Отек и дислокация головного мозга	1	Консервативные	Улучше-ние
4	М, 60	60	Медиальные отделы лобных долей с поражением мозолистого тела	Отек и дислокация головного мозга+пневмония	1 (пневмо-ния на 9)	Удаление костного лоскута, дренирова-ние желу-дочковой системы	Леталь-ный исход
5	М, 69	50	Правая височная доля	Отек и дислокация головного мозга+менингит	7	Удаление костного лоскута	Тяжелое состоя-ние
6	М, 68	60	Правая височная доля	Нарастание неврологи-ческого дефици-та	1	Консервативные	Улучше-ние
7	Ж, 70	50	Множе-ственные опухоли обоих полу-шарий головного моз-га	Нарастание неврологи-ческого дефици-та	3	Консервативные	Без дина-мики
8	М, 65	60	Множе-ственные опухоли головного моз-га	Нарастание неврологи-ческого дефици-та	3	Консервативные	Улучше-ние

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7	8
9	М, 49	60	Стык левой теменной и затылочной долей	Раневая ликво- рея	5	Консерва- тивные	Улучше- ние
10	М, 82	70	Стык правой теменной и затылочной долей	Раневая ликво- рея	4	Консерва- тивные	Улучше- ние
11	Ж, 72	60	Левая ви- сочная доля	Пневмония	8	Консерва- тивные	Улучше- ние
12	Ж, 62	50	Левая лобная доля с рас- простране- нием на мо- золистое те- ло и подко- рковые ядра	Пролежни	5	Консерва- тивные	Леталь- ный ис- ход

Приложение 4. Таблица 19. Радикальность удаления церебральных глиосарком при первичных и повторных операциях.

Количество больных	Степень радикальности				
	Тотальное	Субтотальное	Частичное	Биопсия	
При первичных операциях (n=37)	В общей группе первично оперированных больных (n=37)	19(51,4%)	9(24,3%)	7(18,9%)	2(5,4%)
	При использовании УЗ-навигации (n=14)	7(50,0%)	3(21,4%)	4(28,6%)	0 (0%)
	Без использования УЗ-навигации (n=23)	12(52,8%)	6(26,1%)	3(13,0%)	2(8,7%)
	При использовании фотодиагностики (n=7)	3(42,9%)	3(42,9%)	1(14,3%)	0(%)
При повторных операциях (n=18)	В общей группе повторно оперированных больных (n=18)	8(44,4%)	7(38,9%)	3(16,7%)	0(0%)
	При использовании УЗ-навигации (n=5)	4(80,0%)	1(20,0%)	0(0%)	0 (0%)
	Без использования УЗ-навигации (n=13)	4 (30,8%)	6 (46,2%)	3 (23,1%)	0 (0%)
	При использовании фотодиагностики (n=5)	3 (60%)	1 (20,0%)	1 (20,0%)	0 (0%)

Приложение 5. Таблица 22. Степень радикальности удаления “менингиомо-подобных” и “глиобластомоподобных” глиосарком.

Кол-во больных		Степень радикальности			
		Тотальное	Субтотальное	Частичное	Биопсия
“Менингиомоподобные” глиосаркомы	В общей группе больных (n=31)	17(54,8%)	9(29,0%)	5(16,1%)	0 (0%)
	При использовании УЗ-навигации (n=9)	6(66,7%)	2(22,2%)	1 (11,1%)	0 (0%)
	Без использования УЗ-навигации (n=22)	11(50%)	7(31,8%)	4(18,2%)	0 (0%)
	При использовании фотодиагностики (n=3)	1 (25,0%)	2 (75,0%)	0(0%)	0(0%)
“Глиобластомоподобные” глиосаркомы	В общей группе больных (n=24)	11(45,8%)	6(25,0%)	5(20,8%)	2(8,3%)
	При использовании УЗ-навигации (n=10)	5(50,0%)	2(20,0%)	3(30,0%)	0 (0%)
	Без использования УЗ-навигации (n=14)	6(42,9%)	4(28,6%)	2(14,3%)	2(14,3%)
	При использовании фотодиагностики (n=9)	5 (55,6%)	2 (22,2%)	2 (22,2%)	0 (0%)

Приложение 6. Список больных.

№ п.п.	Фамилия	№ И.Б. пациента	№ п.п.	Фамилия	№ И. Б пациента
1	Ш-ин	1394-02	22	М-он	984-08
2	Т-ц	1294-02	23	Б-ев	257-08
3	П-ик	1167-02	24	О-ов	886-08
4	Ф-ва	1446-02	25	А-ов	2005-09
5	К-ов	652-02	26	В-на	675-09
6	И-ва	1480-03	27	Ж-ев	2216-09
7	Ж-ов	1787-03	28	К-ин	2052-09
8	Б-ов	2310-03	29	С-на	3609-09
9	С-ин	451-03	30	Ж-ев	2991-09
10	Г-ов	676-04	31	Ж-ий	544-09
11	К-ва	77-04	32	Б-ва	495-09
12	П-ий	632-04	33	Л-ан	53-10
13	П-ко	718-05	34	П-ва	2662-10
14	Б-на	1498-05	35	Я-ин	2191-10
15	К-ва	1146-06	36	А-ва	2423-10
16	А-ов	806-06	37	М-ин	85-10
17	С-ов	1198-06	38	М-ва	3106-10
18	Б-ов	1256-06	39	Л-ан	3362-10
19	Ч-ия	700-07	40	Ф-ва	1855-10
20	Д-ий	693-07	41	Ч-ов	889-10
21	Д-ая	97-07	42	В-на	3452-10

Приложение 6. Список больных (продолжение).

43	Н-на	654-10			
44	Х-ов	92-10			
45	В-ов	24-10			
46	П-ва	1419-11			
47	К-ва	1041-11			
48	И-ко	2888-11			
49	Х-ев	278-12			
50	С-ва	1265-12			
51	М-ов	1266-12			
52	З-ев	1867-11			
53	Я-ва	106-13			
54	Б-ов	38-13			
55	И-ов	976-13			



д.м.н., проф. С.В.Петров

АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: улучшение результатов лечения пациентов с церебральными глиосаркомами на основе изучения особенностей клиники и диагностики, совершенствования и оптимизации тактики хирургического и комбинированного лечения.

Автор предложения: Кальменс Вячеслав Яковлевич – врач-нейрохирург отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга №1 РНХИ им проф. А.Л.Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Глиосаркомы головного мозга: особенности клиники, диагностики и хирургического лечения».

Предложение усовершенствует существующий лечебно-диагностический комплекс, уточняет показания к операции, улучшает результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с церебральными глиосаркомами.

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 «Елизаветинская больница»

Количество наблюдений, в которых применено предложение: 10.

Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение алгоритмов выбора оптимальной тактики лечения, основанных на результатах проведенного исследования, позволяет улучшить диагностику и результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с церебральными глиосаркомами.

Заместитель главного врача по хирургии
СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

к.м.н. Чернышов Д.А.

Заведующий 2 нейрохирургическим отделением
СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

д.м.н. Алиев В.А.

«_____» 2018 г.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач СПб ГБУЗ «Городская
Мариинская больница»
д.м.н., проф. 
О. В. Емельяненко

«_____»

АКТ внедрения результатов научно-исследовательской работы

Название предложения для внедрения: улучшение результатов лечения пациентов с церебральными глиосаркомами на основе изучения особенностей клиники и диагностики, совершенствования и оптимизации тактики хирургического и комбинированного лечения.

Автор предложения: Кальменс Вячеслав Яковлевич – врач-нейрохирург отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга №1 РНХИ им проф. А.Л.Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Название темы исследования, при выполнении которого сделано предложение: «Глиосаркомы головного мозга: особенности клиники, диагностики и хирургического лечения».

Предложение усовершенствует существующий лечебно-диагностический комплекс, уточняет показания к операции, улучшает результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с церебральными глиосаркомами.

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»

Количество наблюдений, в которых применено предложение: 10.

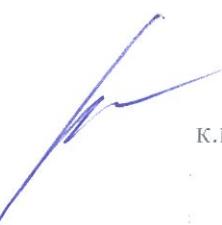
Краткое заключение об эффективности, пользе предложения: применение алгоритмов выбора оптимальной тактики лечения, основанных на результатах проведенного исследования, позволяет улучшить диагностику и результаты хирургического и комбинированного лечения пациентов с церебральными глиосаркомами.

«_____» 2018 г.

Заместитель главного врача
по хирургии
СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

 к.м.н. Липская Е. В.

Заведующий нейрохирургическим отделением
СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»

 к.м.н. Павлов О. А.