

На правах рукописи

КАЛЬМЕНС
ВЯЧЕСЛАВ ЯКОВЛЕВИЧ

ГЛИОСАРКОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ,
ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2018

Работа выполнена в «Российском научно-исследовательском нейрохирургическом институте им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр» им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Улитин Алексей Юрьевич

Официальные оппоненты: Холявин Андрей Иванович
доктор медицинских наук, доцент кафедры
нейрохирургии ФГБОУ «Первый Санкт-Петербург-
ский государственный медицинский университет
имени акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

Медяник Игорь Александрович
доктор медицинских наук, старший научный
сотрудник группы микронеурологии ФГБОУ ВО
«Приволжский федеральный медицинский исследо-
вательский центр» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГАУ «Национальный медицинский исследо-
вательский центр нейрохирургии имени академика
Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Защита состоится «____» _____ 2018 г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (191014, г. Санкт-
Петербург, ул. Маяковского, 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского института им. проф. А.Л. Поленова

Автореферат разослан «____» _____ 2018г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность 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 не отличается от таковой при других вариантах глиобластом (ГБ), но характеризуется более злокачественным течением, выражающимся в быстром рецидивировании и склонности к метастазированию (Meis J., 1990; Lutterbach J., 2007; Cervoni L., 1996; Maiuri F., 1990; Shin-Hyuk Kang, 2011, Cerame M., 1985; 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 адъювантной лучевой терапии (Maiuri F., 1990; Cervoni L., 1996). В литературе имеются сведения об увеличении продолжительности жизни у больных с “менингиомоподобными” глиосаркомами, по сравнению с группой опухолей, схожих по своей структуре с глиобластомами (Cervoni L., 1996; Salvati M., 2005; Han S., 2010), связанные 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) отмечал увеличение продолжительности жизни у больных, получавших темозоломид в послеоперационном периоде (при метилированном промотере MGMT), а L. Dakeun (2012), не обнаружил статистически достоверного увеличения продолжительности жизни у больных с глиосаркомой при проведении адъювантного 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 уточнены 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 у больных с ГС. Так как в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016г) ГС является гистологическим вариантом ГБ, то подавляющее большинство авторов не выделяет эти опухоли в отдельную группу автоматическим 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 следует отметить значительную противоречивость имеющихся данных: это касается и правомочности разделения ГС на две группы (“менингиомоподобные” и “глиобластомоподобные”), 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, выделяются факторы, достоверно 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 и выявить их отличия от других типов ГБ
2. Сравнить два типа ГС (“менингиомоподобные” и “глиобластомоподобные”) 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 глиосаркомой с учетом степени радикальности удаления опухоли и проведения адъювантной терапии.

Научная новизна

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

1. Результаты исследования позволили получить статистически достоверные представления о клинических, диагностических, морфологических и прогностических особенностях глиосарком, что способствует увеличению эффективности лечения данной группы больных.

2. Разработана тактика оптимального лечения пациентов с глиосаркомой

3. Полученные данные создают предпосылки для выбора направления дальнейших исследований, связанных, в первую очередь, с уточнением молекулярно-генетических особенностей глиосарком 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 и 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 адъювантной 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 адъювантной терапии.

Личный вклад автора

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%.

Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, подготовлена презентация для апробации и защиты.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования были доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2017), VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2014), III Петербургском Онкологическом Форуме “Белые ночи 2017”.

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

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в программу обучения кафедры нейрохирургии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Результаты исследования внедрены в работу ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А.Алмазова, ГБУЗ “Мариинская больница”, ГБУЗ “Елизаветинская больница”.

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 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 105 источников, из них 3 отечественных и 102 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и 44 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А.Алмазова в период с 2011 по 2014 гг.

В основу диссертационной работы положено изучение результатов клинического обследования и лечения 55 больных с гистологически верифицированным диагнозом “глиосаркома”. В процессе обработки материала производилось разделение больных на группы: “менингиомоподобные”(n=31) – “глиобластомоподобные” (n=24), первичные (n=43) – вторичные (n=12). Также отдельно изучались особенности ГС у пациентов разных возрастных групп: до 50 лет (n=14) и старше 50 лет (n=41), особенности течения заболевания при множественном поражении головного мозга (n=12).

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

Общее состояние больных при поступлении и при выписке оценивалось по шкале Карновского (Karnofsky Performance Scale). Подробный неврологический осмотр осуществлялся лечащим врачом и неврологом отделения: определялся ведущий клинический синдром, преобладание и выраженность общемозговой или очаговой симптоматики, нарушения высших корковых функций, речевые, двигательные и чувствительные расстройства, менингеальные симптомы.

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

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.

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

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

Анализировались данные проведенных больным адъювантных методов лечения (лучевой и химиотерапии).

Оценка морфологических свойств опухоли проводилась с использованием иммуногистохимических исследований (для оценки индекса ki-67, экспрессии гена p53 в опухолевых клетках и для выявления метилирования промотера

MGMT), проточной цитометрии (для анализа распределения клеток по фазам клеточного цикла и выявления процента анеуплоидии).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10. 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.

Результаты исследования

Особенности клинической, рентгенологической и морфологической картины у больных с ГС.

Проведено изучение клинической картины у 55 больных с верифицированными глиосаркомами. По нашим данным, пик заболеваемости глиосаркомами приходится на шестую декаду жизни, среди пациентов преобладали мужчины.

Клиническая картина у больных с глиосаркомами преимущественно схожа с таковой у пациентов с глиобластомами. Тем не менее, можно заметить, что при глиосаркомах отмечается существенно большая частота развития эписиндрома, по сравнению с глиобластомами (60% – у больных с глиосаркомами и 29,2% (по данным литературы) – у больных с глиобластомами). У 20 (60,6%) пациентов из 33, имеющих в клинической картине пароксизмальный синдром, опухоль прилежала к ТМО и раздражала кору головного мозга. 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.

Более высокая 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 в становится значительным (39,5% – у больных в первой группе и 12,5% – во второй) и статистически достоверным ($p < 0,05$).

Указанные особенности объясняются различиями в преимущественной локализации глиосарком разных типов. Так, “менингиомоподобные” опухоли, как правило, располагаются конвекситально, поражая, в ряде случаев, и корковые центры речи. В нашем исследовании 39,1% наблюдений таких глиосарком располагались в височной доле. Среди больных с “глиобластомоподобными” опухолями височную локализацию имели лишь 19% пациентов (достоверность различий $p < 0,05$). Клинические проявления “глиобластомоподобных” ГС, в основном представлены проводниковыми нарушениями и связаны с их преимущественно глубоким расположением. Углубляют различия между двумя вариантами глиосарком и статистически достоверные различия в характере роста опухоли: при “менингиомоподобных” ГС чаще отмечался узловой характер роста, а при “глиобластомоподобных” ГС – инфильтративный.

Таблица 1. – Среднее и максимальное количество анеуплоидных клеток в опухолях двух типов ГС

Тип глиосаркомы	Число анеуплоидных клеток (в %)	
	среднее	максимальное
“Менингиомоподобный”	18,5 ± 8,2 %	26,5 ± 2,8 %
“Глиобластомоподобный”	9,39 ± 1,9%	8,55 ± 0,7%

При исследовании было выявлено статистически достоверное увеличение анеуплоидных клеток у больных с “менингиомоподобными” ГС по сравнению с “глиобластомоподобными”, а также статистически достоверное увеличение количества клеток в S-фазе клеточного цикла, а также что может свидетельствовать о большей пролиферативной активности “менингиомоподобных” ГС, а следовательно обуславливать более плохой прогноз при данном типе опухоли (таблица 1, таблица 2).

Таблица 2. – Распределение клеток по фазам клеточного цикла в опухолях двух типов глиоскркомы

Тип глиобластомы	Число клеток по фазам 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

Анализ ближайших и отдаленных результатов лечения

Послеоперационная летальность в общей группе больных с ГС составила 5,4%. Послеоперационный период протекал гладко у 78,2% пациентов, у 21,8% больных наблюдались осложнения, которые включали:

- нарастание отека и дислокации головного мозга (9,1%);
- появление или углубление очагового неврологического дефицита (5,5%);
- гнойно-воспалительные осложнения (9,1%);
- местные осложнения (5,5%).

Произвести тотальное удаление опухоли в общей группе больных удалось у 49,1%, субтотально – у 29,1%, частичное удаление – у 18,2%, выполнить биопсию – у 3,6% пациентов.

При этом, не было установлено статистически достоверного различия в степени радикальности удаления опухоли при первичных и повторных операциях, а также у “менингиомоподобных” и “глиобластомоподобных” глиобластомах.

По данным катамнестического исследования, средняя продолжительность жизни больных с ГС составила 10,8 мес, медиана выживаемости – 9 мес, выживаемость годовая – 34,9%, двухлетняя – 16,3%. Были определены факторы, достоверно ($p < 0,05$) влияющие на прогноз заболевания: пол, возраст, радикальность удаления опухоли, тип ГС (для мужчин), положительная экспрессия гена p53, значение индекса ki-67, проведение адъювантной лучевой терапии. При этом, значение корреляционной связи с возрастом составило 0,039, а с полом – 0,005 (рисунок 1а, рисунок 1б). Такое выраженное влияние фактора пола на прогноз заболевания сделало необходимым рассматривать влияние

некоторых других факторов, разделив пациентов по гендерному признаку, чтобы избежать interfering влияния фактора пола.

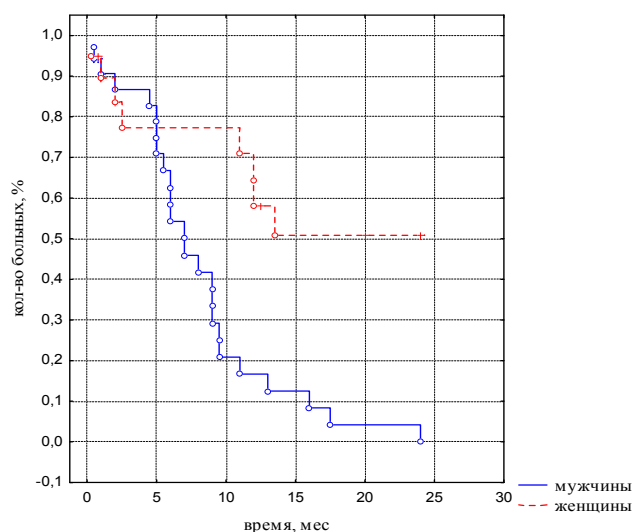


Рисунок 1а

Выживаемость больных с глиосаркомой в зависимости от пола

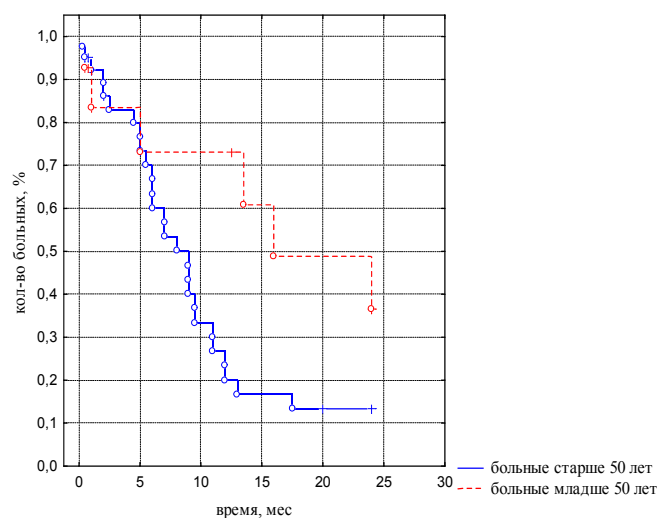


Рисунок 1 б

Выживаемость больных с глиосаркомой в зависимости от возраста

При анализе влияния типа ГС на продолжительность жизни в общей когорте пациентов мы не получили статистически достоверной корреляционной связи, однако, после разделения их по половому признаку, была получена статистически достоверную зависимость ($p=0,019$) продолжительности жизни у мужчин от типа опухоли. У женщин значения корреляционной связи хоть и не достигали статистически достоверных значений, все равно имели четкое направление тренда ($p=0,064$) – также как и у мужчин, пациенты с “менингиомоподобными” ГС прожили меньше, чем пациенты с “глиобластомоподобными”.

При исследовании влияния радикальности удаления опухоли на продолжительность жизни пациентов с ГС были получены статистически достоверные значения корреляционных связей между этими параметрами как у мужчин, так и у женщин: при уменьшении радикальности удаления опухоли снижалась продолжительность жизни пациентов (рисунок 3 и рисунок 4).

Рисунок 3. – Средняя продолжительность жизни мужчин с глиосаркомой в зависимости от радикальности удаления опухоли.

Рисунок 4. – Средняя продолжительность жизни женщин с глиосаркомой в зависимости от радикальности удаления опухоли.

Рисунок 4. – Средняя продолжительность жизни женщин с глиосаркомой в зависимости от радикальности удаления опухоли

Лучевая терапия является фактором, достоверно влияющим на прогноз заболевания при ГС, приводящим к увеличению средней продолжительности жизни пациентов практически в два раза (рисунок 5).

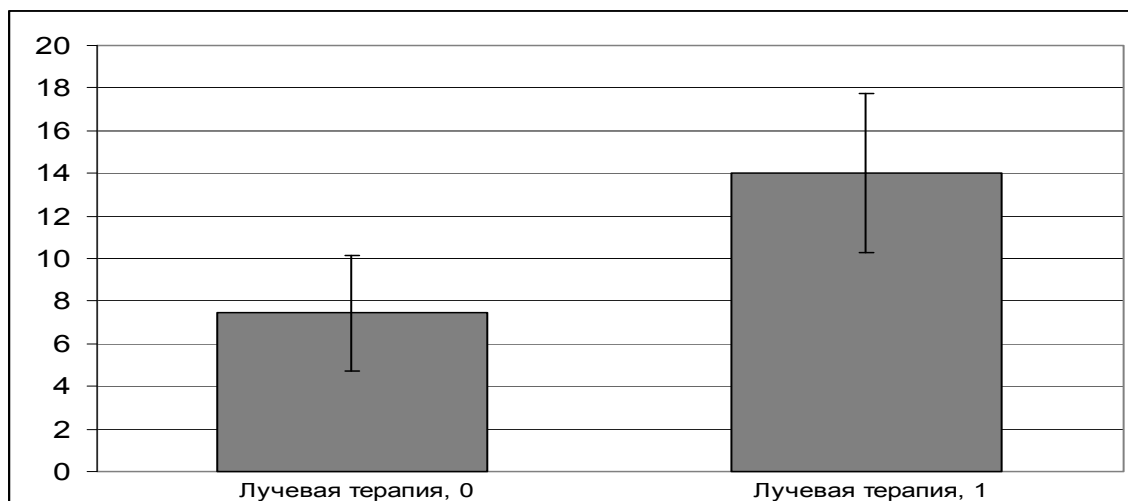


Рисунок 5. – Средняя продолжительность жизни пациентов с глиосаркомой с/без проведения адъювантной лучевой терапии (в месяцах)

Примечание: Ось ординат: средняя продолжительность жизни пациентов, месяцы

Проведение адъювантной химиотерапии темозоломидом, по данным нашего исследования, не оказывало статистически достоверного влияния на продолжительность жизни пациентов с церебральной глиосаркомой, ни в общей группе больных, ни при разделении их на две группы (“глиобластомоподобные” и “менингиомоподобные”) (таблица 3). Вместе с тем, небольшое количество пациентов в группе и ее разнородность не позволяют делать окончательных выводов.

Таблица 3. – Достоверность различий средних значений продолжительности жизни больных с глиосаркомой при проведении им адьювантной химиотерапии.

Вид химиотерапии	Средняя продолжительность жизни (мес)	Значения дисперсии	Критерий Фишера	Критическое значение $\alpha = 0,05$	Уровень значимости
Темозоломид (n=9)	17,61	129,61	1,82	4,45	0,19 (>0,05)
другие препараты (n=10)	11,35	77,33			

Фактором, статистически достоверно влияющим на прогноз заболевания при ГС, является также экспрессия гена p53. При наличии экспрессии данного гена, средняя продолжительность жизни пациентов составляет 9,3 мес, а при его отсутствии – 18,2 мес ($p=0,04$) (таблица 4).

Таблица 4. – Средняя продолжительность жизни пациентов с глиосаркомой в зависимости от экспрессии гена p53

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

Несмотря на то, что наличие множественных опухолей у больных ГС в нашем исследовании характеризуется значительным снижением средней продолжительности жизни (4,60 vs 9,78), данный фактор не достигает статистически достоверных значений корреляционной связи ($p=0,08$).

В нашем исследовании был проведен ретроспективный анализ клинических, рентгенологических, морфологических особенностей ГС, результатов

хирургического и комбинированного лечения. Полученные данные позволяют рассматривать ГС как вариант ГБ, имеющий, вместе с тем, определенные отличия. Достоверно изучены факторы, влияющие на прогноз заболевания. Возможно, дальнейшие исследования молекулярно-генетического статуса опухоли, будут содействовать более адекватному проведению адъювантной терапии у больных с ГС и приведут к увеличению средней продолжительности жизни этих пациентов.

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 P53 и проведение адъювантной 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 оказало 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 адъювантной 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование клинических, диагностических, прогностических особенностей церебральных ГС позволило уточнить различия между этой опухолью и ГБ, а также между двумя подтипами (“менингиомоподобные” и “глиобластомоподобные”) глиосаркомы. Полученные данные о факторах, влияющих на прогноз при этом заболевании, могут быть использованы в клинической практике для улучшения результатов лечения больных с ГС. Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с ГС, проводить дальнейшее изучение молекулярно-генетического профиля опухоли, что позволит увеличить продолжительность жизни данной группы больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кальменс В.Я. Глиосаркома: морфология, молекулярная генетика, лечение, обзор литературы / В.Я.Кальменс, Улитин А.Ю., Мацко Д.Е., Мацко М.В., // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова.** – 2013. – Т. 5, № 2. – С. **52-58.**
2. Кальменс В.Я. Редкий случай успешного лечения больной с сочетанием глиобластомы и аневризмы в одной анатомической области головного мозга. / В.Я. Кальменс, А.Ю.Улитин, В.А.Алиев. и соавт// **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова.** – 2011. – Т. 3, № 1. – С. **57-61.**
3. Кальменс, В.Я. Глиосаркомы головного мозга: редкая бикомпонентная опухоль головного мозга. / В.Я. Кальменс, А.Ю. Улитин, Д.М. Ростовцев, С.А. Мельченко // **Злокачественные опухоли.** – 2013. - № 2. - С. 128.

4. Кальменс В.Я. Результаты лечения больных с глиосаркомой. / Кальменс В.Я., Улитин А.Ю., Мельченко С.А. // Материалы XII Всерос. научно-практич. конф. «Поленовские чтения» 17-19 апреля 2012 г. СПб, 2012. – С. 247.
5. Кальменс В.Я. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование пациентов с множественными церебральными глиомами. / Кальменс В.Я., Улитин А.Ю., Мельченко С.А., Мацко Д.Е., Мацко М.В., Олюшин В.Е. // XV Материалы XV Всерос. научно-практич. конф. «Поленовские чтения» 13-15 апреля 2016 г. СПб, 2016. – С. 146.
6. Кальменс В.Я. Церебральные глиосаркомы: вопросы диагностики и прогностические факторы выживаемости. / Кальменс В.Я., Улитин А.Ю. // Сборник научных работ III Петербургского Международного Онкологического Форума “Белые ночи 2017”. 23-25 июня 2017г. СПб, 2017, - С. 237
7. Кальменс В.Я. Глиосаркома центральной нервной системы – отдаленные результаты лечения и факторы, влияющие на прогноз./ Кальменс В.Я., Улитин А.Ю., Мельченко С.А. // Трансляционная медицина. Юбилейная научная сессия «От трансляционных исследований – к инновациям в медицине» 28-30 октября 2015. – С. 48.
8. Кальменс В.Я. Множественные церебральные глиомы. Клинические, патоморфологические особенности и результаты комплексного лечения. / Кальменс В.Я., Улитин А.Ю., Мельченко С.А. // XVI Материалы XVI Всерос. научно-практич. конф. «Поленовские чтения» 19-21 апреля 2017 г. СПб, 2017. – С. 162.
9. Кальменс В.Я. Церебральные глиосаркомы: результаты хирургического лечения и адьювантной терапии. / Кальменс В.Я., Улитин А.Ю., Мельченко С.А. // XVI Материалы XVI Всерос. научно-практич. конф. «Поленовские чтения» 19-21 апреля 2017 г. СПб, 2017. – С. 102.
10. Кальменс В.Я. Моторное картирование при удалении злокачественных внутримозговых опухолей, распространяющихся в функционально значимые зоны головного мозга./ Кальменс В.Я., Ростовцев Д.М., Жарова Е.Н., Фадеева

Т.Н.// **Неврология и нейрохирургия детского возраста, № 1(43), 2015 – С. 58-69.**

11. Кальменс В.Я. Множественные глиомы головного мозга (обзор литературы)./ Кальменс В.Я., Мельченко С.А., Улитин А.Ю.// **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 75-79.**

12. Кальменс В.Я. Результаты хирургического лечения множественных глиом. / Кальменс В.Я., Мельченко С.А., Улитин А.Ю.// **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова Том III Специальный выпуск 2011 г. с. 322-323.**

13. Кальменс В.Я. Ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения множественных глиом./ Мельченко С.А., Улитин А.Ю., Пальцев А.А. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова Том IV Специальный выпуск 2012 г. с. 259.**

14. Кальменс В.Я. Результаты различных методов лечения примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга у взрослых./ Пальцев А.А., Улитин А.Ю., Мацко М.В., Мельченко С.А.// **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова Том IV Специальный выпуск 2012 г. с. 263.**

15. Кальменс В.Я. Клиническое течение и трудности дифференциального диагноза глиоматоза головного мозга. Случай из практики. // **Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова Том IV, №1, 2012 г. с. 62-68.**

16. Кальменс В.Я. Результаты комплексного лечения множественных глиом. / Мельченко С.А., Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Пальцев А.А.// **Сибирский международный нейрохирургический форум. 18-21 июня 2012 года Новосибирск. С. 207**

17. Кальменс В.Я. Современные технологии в хирургическом лечении злокачественных астроцитарных опухолей головного мозга / Олюшин В.Е., Фадеева Т.Н., Бурнин К.С., Мельченко С.А., Пальцев А.А., Порсаев А.И.// **Эскизы практической нейрохирургии. Материалы юбилейной научно-практической**

конференции «Актуальные вопросы практической нейрохирургии и неврологии»
с. 149-151

18. Кальменс В.Я. Особенности клинических проявлений и диагностики, результаты комплексного лечения множественных глиом головного мозга. / Олюшин В.Е., Фадеева Т.Н., Мельченко С.А., Сафаров Б.И., Порсаев А.И., Гоголева Е.А., Маслова Л.Н., Улитин А.Ю. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова Том V Специальный выпуск 2013 г. с.201

19. Кальменс В.Я. Последовательное применение фотодиагностики и фотодинамической терапии в лечении больных опухолями глиального ряда (опыт применения). / Олюшин В.Е., Фадеева Т.Н., Мельченко С.А., Сафаров Б.И., Ростовцев Д.М. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова Том V Специальный выпуск 2013 г. с.206

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГС – глиосаркома

ГБ – глиобластома

ТМО – твердая мозговая оболочка

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЛТ – лучевая терапия

ХТ – химиотерапия

MGMT – O⁶-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза