

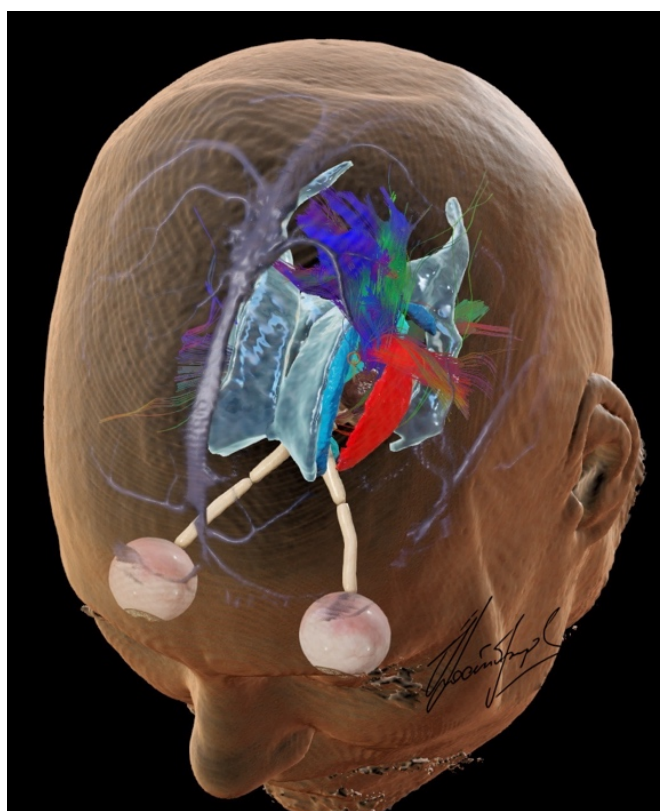
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра онкологии

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Нейроэктодермальные опухоли ЦНС

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ



РОСТОВ-НА-ДОНУ
2022

УДК 616.8–006(075)

ББК 56.12:55.6. я7

Н 45

Нейроэктодермальные опухоли ЦНС: учебно-методическое пособие / сост.: О.И. Кит, Э.Е. Росторгуев, Е.А. Дженкова [и др.]; научный редактор О.И. Кит; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, каф. онкологии, ФБГУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. - Ростов-на-Дону: Изд-во «Новочеркасск: Лик», 2022. – 90 с.

В настоящем учебно-методическом пособии с учетом требований, предъявляемым к непрерывному медицинскому образованию, на современном уровне освещены вопросы заболеваемости, классификации, мультимодальной диагностики, семиотики некоторых опухолей нейроэктодермального ряда.

Представлены данные о молекулярно-биологических особенностях нейроонкогенеза данных новообразований ЦНС, изложены основные принципы хирургических, радиохирургических и химиотерапевтических методов лечения.

Учебно-методическое пособие предназначено для дополнительной подготовки обучающихся медицинских ВУЗов, специалистов нейрохирургов, неврологов, онкологов.

Научный редактор:

Кит О.И., член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России.

Составители:

Кит О.И., Росторгуев Э.Е., Дженкова Е. А., Новикова И.А., Вереникина Е.В., Снежко А. В., Трифанов В.С., Енгибарян М.А., Харагезов Д.А.

Рецензенты:

Максимов А. Ю., доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России по перспективным научным разработкам.

Глумов Е.Э., кандидат медицинских наук, главный врач ГЛУ РО «Областной онкологический диспансер №1».

Утверждено на заседании центральной методической комиссии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Протокол № .. от ...2022 г.

Утверждено на заседании межкафедральной конференции кафедры онкологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Протокол № .. от ...2022 г.

© ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2022,
© ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
2022, Кит О.И., Росторгуев Э.Е., Дженкова Е. А.,
Новикова И.А., Вереникина Е.В., Снежко А. В.,
Трифанов В.С., Енгибарян М.А., Харагезов Д.А.,
составление 2022.

Аннотация

Настоящее учебно-методическое пособие подготовлено сотрудниками кафедры ГОУ ВПО «Ростовского Государственного медицинского университета» и ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, города Ростова-на-Дону с использованием опыта, накопленного в отделении нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии», открытого в мае 2000 года, впервые в структуре онкологических институтов в РФ.

Заболеваемость злокачественными опухолями различных локализаций, в том числе и опухолями головного мозга, имеет тенденцию к увеличению. Манифестация опухоли головного мозга обычно наступает как симптом раздражения или выпадения функционально-значимого участка головного мозга, в зависимости от зоны роста. Крайне редко опухоль манифестирует с общемозгового синдрома.

Ассоциацией нейрохирургов Российской Федерации разработаны, а Министерством здравоохранения Российской Федерации утверждены стандарты лечения данной категории больных.

Оценка результатов выживаемости больных со злокачественными глиальными опухолями головного мозга показывает крайне низкую эффективность известных методик лечения.

Основной задачей текущих и будущих исследований является дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей различных типов глиом, поиск диагностических скрининговых биомаркеров заболевания, предикторов положительного и отрицательного прогноза течения нейроэктодермальных опухолей головного мозга, поиск новых таргетных мишеней, создание воспроизводимых моделей для доклинического исследования лекарственных препаратов.

Данное учебно-методическое пособие предназначено для врачей неврологов, нейрохирургов, онкологов, студентов медицинских ВУЗов, а также врачей общеклинической сети, проходящих циклы

усовершенствования на курсе онкологии ФПК и ППС ГОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Цель лекционного курса - изложить современные сведения о некоторых основных проблемах молекулярной генетики, диагностических маркерах и основах лечения опухолей нейроэктодермального ряда. Дана характеристика современных способов оперативных вмешательств, обоснована необходимость выбора наиболее рациональных методов лечения.

Цель семинарских занятий - в процессе обучения получить знания, практические навыки и умения в диагностике, выборе метода лечения и прогнозе заболевания.

В программу семинарских занятий входят демонстрации современных методов диагностики, хирургического, химиотерапевтического и лучевого метода лечения, показаны пути решения организационно-методических задач у пациентов с опухолями головного мозга, приведены клинические примеры больных с различными опухолевыми поражениями головного мозга.

Учебно-целевые вопросы по данному блоку:

- семиотика и ранняя диагностика опухолей глиального ряда;
- этапность, выбор метода лечения;
- оценка результатов лечения и прогноз заболевания.

Предисловие

Глиомы являются наиболее распространенными инвазивными первичными опухолями мозга у взрослых, которые характеризуются высокими уровнями смертности и рецидивирования после хирургического удаления, с частотой встречаемости около 5 пациентов в год на 100000 человек в мире.

Глиомы поражают головной и спинной мозг и возникают в результате онкотрансформации глиальных клеток. Приблизительно 70% всех глиом

относятся к злокачественным; 5-летний рубеж выживаемости преодолевают лишь 20% пациентов с данным заболеванием. К этим новообразованиям относятся астроцитарные, олигодендроглиальные, эпендимарные, нейрональные, смешанные нейронально-глиальные, эмбриональные и более редкие, например, опухоли сосудистых сплетений, опухоли пинеальной области.

Классификация глиом претерпела значительную реструктуризацию в версии ВОЗ «Классификация опухолей ЦНС» 2016 года (CNS WHO 2016), что впоследствии отразилось на выборе диагностических биомаркеров, подходах к верификации, прогнозу и планированию лечения. Включение в эту классификацию хромосомных aberrаций, молекулярных и гистологических параметров определило новую эру в нейроонкологии. В 2021 вышла дополненная редакция классификации опухолей ЦНС ВОЗ.

Исследования молекулярно-генетических особенностей идентифицировали определенные общие патологические изменения и сигнальные пути, свойственные различным типам глиом. В настоящее время неоспорима роль прогностических и предиктивных молекулярно-генетических маркеров в глиальных опухолях, например мутации в генах *IDH1/IDH2*, ко-делеция *1p19q*, метилирование промотора гена *MGMT*.

Особый интерес представляет и класс коротких некодирующих РНК, способных ингибировать трансляцию путём таргетной деградации матричной РНК. Текущие данные свидетельствуют о том, что при патологических состояниях микроРНК могут мигрировать из ткани мозга в кровотоки через гематоэнцефалический барьер, что делает эти молекулы не только потенциальными терапевтическими мишенями, но и биомаркерами заболеваний ЦНС.

Стандарты лечения глиом включают хирургическую резекцию с последующей адъювантной лучевой и химиотерапией, при этом, объем резекции является независимым фактором риска для выживания пациента. Кроме величины резекции глиомы, к прогностическим факторам относятся

возраст на момент постановки диагноза, общее состояние больного по шкале Карновского и определенные генетические факторы риска.

В течение десятилетий, ключевым подходом в лечении глиом являлась лучевая терапия, а применение такого цитостатического алкилирующего агента как темозоломид (temozolomidum), одновременно, или после лучевой терапии несколько увеличило среднюю выживаемость пациентов.

Низкая эффективность лечения при глиомах объясняется, прежде всего, высокой гетерогенностью клеток опухоли и инвазивностью процесса, а также, часто встречающейся на практике поздней постановкой диагноза, когда уже появляются явно выраженные симптомы заболевания.

Не решены вопросы скрининговой диагностики данных новообразований. Даже глиомы низкой степени злокачественности часто диагностируют тогда, когда процесс распространился за пределы возможностей эффективной хирургической резекции. Вследствие этого решение проблемы ранней диагностики глиом путем различных модальностей МРТ, РКТ, ПЭТ-КТ нейровизуализации в перспективе должно быть основано на изучении предиктивных диагностических молекулярных маркеров что является весьма актуальной задачей будущих исследований.

Авторы учебно-методического пособия выражают особую благодарность рецензентам и надеются, что их энциклопедические знания, богатый практический опыт и любовь к клинической онкологии, неврологии и нейрохирургии передастся всем, в чьи руки попадет это издание.

Эпидемиология первичных опухолей головного мозга

Первичные опухоли головного мозга представляют собой гетерогенную группу опухолей, возникающих из тканей, составляющих оболочки и вещество головного мозга.

К глиомам относят опухоли нейроэктодермального происхождения, возникающие из глиальных клеток или клеток, эмбриогенетически связанных с эмбриональным эпителием наружного зародышевого листка. Таким образом, глиомы, это собирательный термин, который объединяет все диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли, а также другие виды опухолей нейроэктодермального происхождения, например пилоидную астроцитому, субэпидимарную гигантоклеточную астроцитому, астробластому и другие опухоли, исходящие их клеток глии.

Изучение глиальных опухолей уходит корнями в середину XIX века, когда Р. Вирхов в 1864 г. впервые представил их микроскопическое описание, а термин «глиобластома» впервые был введен Strauss и Globus в 1918 г.

На первичные опухоли головного мозга приходится около 2% всех онкологических заболеваний, а общая годовая заболеваемость составляет до 22 на 100000 человек населения. Зафиксировано, что заболеваемость увеличивается с возрастом и является самой высокой у лиц старше 85 лет. Следует отметить, что на злокачественные формы первичных опухолей ЦНС приходится лишь 32% от всех опухолевых поражений ЦНС первичного характера.

В отчете CBTRUS Центрального реестра опухолей головного мозга США за 2017 год была подробно обсуждена эпидемиология опухолей головного мозга. В 2018 году в США ожидалось около 80 000 новых случаев первичных опухолей головного мозга, из которых одна треть должна была быть злокачественной.

Среднегодовой уровень смертности от первичных злокачественных глиальных ОГМ составляет примерно 4 на 100000 населения, что приводит к 14500 случаев смерти в год в США. Средняя выживаемость в течение 5 лет составляет 35%. По данным CBTRUS за 2014–2018 гг. в США частота возникновения первичных опухолей головного мозга варьировалась в зависимости от возраста, пола и этнического происхождения.

С одной стороны, опухоли головного мозга чаще встречались у женщин, чем у мужчин, в частности за счет менингиом и опухолей гипофиза. С другой стороны, злокачественные опухоли головного мозга, такие как глиомы, лимфомы, опухоли из эмбриональных и зародышевых клеток, несколько чаще встречались у мужчин. Для всех первичных опухолей головного мозга для обоих полов заболеваемость распространена выше у белых, чем у афроамериканцев, за исключением менингиом, опухолей гипофиза и краниофарингиом, которые, соответственно, более распространены у афроамериканцев.

В статистических материалах посвящённых онкозаболеваемости в России раздел злокачественных опухолей головного мозга чётко не детализирован. На территории Ростовской области число впервые оперированных больных с глиальными опухолями в год составляет около 250 человек.

Факторы риска первичных опухолей головного мозга

В настоящее время ионизирующее излучение считается единственным неоспоримым фактором риска развития первичных опухолей головного мозга. Никакое другое воздействие или сочетание факторов окружающей среды не доказано.

Вопрос о возможной роли вирусных агентов в развитии глиальных опухолей головного мозга по-прежнему остается актуальным ввиду противоречивости имеющихся данных.

Особый интерес представляла потенциальная связь между использованием мобильного телефона и риском развития первичной опухоли головного мозга. Несмотря на многочисленные крупные исследования, для опухолей головного мозга убедительной причинно-следственной связи с радиочастотными электромагнитными полями, включая использование сотового телефона, не установлено. Тем не менее, совокупные данные свидетельствуют об очень незначительном

повышенном риске глиомы при использовании мобильного телефона более 10 лет.

В связи с этим в 2011 году радиочастотные электромагнитные поля были классифицированы ВОЗ и Международным агентством по изучению рака как «возможно канцерогенные для человека», а в 2015 году переклассифицированы в «вероятно канцерогенные».

Менее 5% первичных опухолей головного мозга развиваются в рамках семейных наследственных синдромов, а большинство пациентов не имеют идентифицируемых факторов риска. В таблице 1 приведены основные наследственные синдромы, связанные с первичными опухолями головного мозга.

Таблица 1. Основные наследственные синдромы, связанные с первичными опухолями головного мозга

Генетический синдром	Ген	Наследование	Опухоли ЦНС	Другие наиболее часто встречаемые опухоли
Нейрофиброматоз 1 тип	<i>NF1</i>	50% аутосомно-доминантный 50% de novo	15–20% глиома зрительных трактов, 4% глиома низкой степени злокачественности (ствол), 1% глиобластома	Феохромоцитома, лейкемия, нейрофиброматоз, злокачественные опухоли из невральной оболочки периферических нервов, гастроинтестинальные стромальные опухоли
Нейрофиброматоз 2 тип	<i>NF2</i>	50% аутосомно-доминантный, 50% de novo	50% интракраниальные менингиомы, 20% спинальные менингиомы, 30% спинальные эпендимомы, глиома	Билатеральные вестибулярные шванномы, невестибулярные шванномы
Шванноматоз	<i>SMA</i> <i>RCB1</i>	аутосомно-доминантный	Менингиома	Невестибулярные шванномы
Синдром Ли – Фраумени	<i>TP53</i>	80% аутосомно-доминантный, 20% de novo	Широкий спектр опухолей головного мозга 20–60%, глиобластома, медуллобластома, карцинома сосудистого сплетения	Саркома мягких тканей и костей, карцинома молочной железы, лейкемия, адренокортикальный рак, колоректальный рак

Генетический синдром	Ген	Наследование	Опухоли ЦНС	Другие наиболее часто встречаемые опухоли
Синдром Фон Хиппеля – Линдау	<i>VHL</i>	80% аутосомно-доминантный, 20% de novo	80% гемангиобластома (мозжечок/ спинной мозг/ сетчатка)	Почечноклеточный рак, феохромоцитома, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, опухоль эндолимфатического мешка, ретинальная ангиома
Синдром Туркота 1 тип	MMR гены*: <i>MLH1</i> , <i>PMS2</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>EPCAM</i>		3% глиобластома (гипермутированный фенотип)	колоректальный рак, эндометриальная аденокарцинома, карцинома желудка, яичников, тонкого кишечника, билиарного тракта, уротелиальная и/или поджелудочной железы
Синдром Туркота 2 тип	<i>APC</i>	85% аутосомно-доминантный, 15% de novo	Медуллобластома (WNT-активированная)	Колоректальный рак, рак желудка, 12ПК, билиарного тракта, гепатобластома, рак щитовидной железы
Синдром Горлина	<i>PTCH1</i> ; <i>SUFU</i>	75% аутосомно-доминантный, 25% de novo	5% медуллобластома (SHNактивированная), менингиома	Базальноклеточная карцинома, саркома
Туберозный склероз	<i>TSC1</i> ; <i>TSC2</i>	85% аутосомно-доминантный	10% субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	Ангиомиолипома почки, кардиальная рабдомиома
Меланома-астроцитома (семейная атипичная множественная меланома – FAMMM)	<i>CDKN2A</i> , <i>CDKN2B</i> , <i>P14/ARF</i>	аутосомно-доминантный	Астроцитома, плеоморфная ксанто-астроцитома, менингиома	Меланома, опухоли поджелудочной железы, опухоли нервной оболочки
Рак молочной железы (BRCA)	<i>BRCA1</i> ; <i>BRCA2</i>		Глиома	Рак молочной железы, яичников, простаты, поджелудочной железы
Синдром Каудена (синдром множественной гамартомы)	<i>PTEN</i>	50% аутосомно-доминантный, 50% de novo	Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (Лермитта – Дюкло синдром)	Рак молочной железы, щитовидной железы, почечно-клеточный рак, колоректальный рак
DICER1 синдром (наследственная)	<i>DICER1</i>	аутосомно-доминантный	Бластома эпифиза, бластома гипофиза	Плевропульмональная бластома, эмбриональная рабдомиосаркома, опухоль

Генетический синдром	Ген	Наследование	Опухоли ЦНС	Другие наиболее часто встречаемые опухоли
я плевропульмо- нальная бластома и синдром дисплазии)				Вилмса, интраокулярная медуллоэпителиома
Синдром множественно й нейроэндокри н-ной неоплазии (тип 1) (Вермера синдром)	<i>MEN1</i>	аутосомно- доминантный	Аденома гипофиза, эпендимомы	Аденомы околощитовидных желез, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, карциноид (бронхиальный, дуоденаль- ный, тимуса), аденокорти- кальные аденомы, гастро- энтерохромафинноподобн ые аденомы

Классификация нейроэктодермальных опухолей ЦНС

Опухоли головного мозга стратифицируются в соответствии с системой классификации опухолей CNS WHO 2016. В 2021 году классификация опухолей ЦНС 2016 года обновлена.

До 2016 года идентификация первичных опухолей ЦНС была основана только на гистологических критериях, в зависимости от которых опухоли присуждалась степень злокачественности от GI до GIV.

В 2016 году классификация опухолей ЦНС от 2007 года была пересмотрена с целью включения характерных молекулярно-генетических маркеров. Данная классификация стала комбинированной (фенотипической и генотипической), что потребовало выставления интегрированного диагноза, где за гистологическим названием следуют генетические признаки (например, глиобластома, отсутствие мутации в генах *IDH1/2*).

В случае дискордантных результатов гистологического описания и молекулярно-генетических маркеров, генотип считается более информативным, чем гистологический фенотип. Таким образом, использование молекулярных параметров повысило объективность

диагноза и привело к более точному определению прогноза и реакции на лечение.

До обновления классификации CNS WHO 2016 все астроцитарные опухоли были сгруппированы вместе. По состоянию на 2016 г. глиомы разделили на отграниченные глиомы (GI ВОЗ) и диффузно инфильтрирующие глиомы GII – GIII ВОЗ), будь то астроцитарная или олигодендроглиальная дифференцировка, в зависимости от локализации их роста, наличия или отсутствия мутации IDH, ко-делеции 1p/19q, мутации K27M в гене *H3F3A* и глиобластому GIV.

Отграниченные глиомы GI представляют собой доброкачественные опухоли с хорошим прогнозом при полном удалении. Описанные глиомы не имеют мутации в генах *IDH1/2*, но часто имеют мутации в гене *BRAF* (например, пилоцитарная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома).

Диффузные глиомы (GII - GIV) никогда не излечиваются только операцией, классифицируются согласно диагностическим морфологическим и молекулярным маркерам: диффузные астроцитомы GII (низкой степени злокачественности) имеют только ядерную атипию, GIII (анапластические) демонстрируют повышенную митотическую активность, GIV (глиобластомы) характеризуются дополнительной микрососудистой пролиферацией и/или некрозом.

В CNS WHO 2016 глиомы GII–III степени злокачественности далее делятся на три диагностические и прогностические подгруппы в зависимости от их статуса *IDH*, *ATRX* и *1p/19q* (таблица 2).

Большинство глиом GII–GIII степени имеют ключевую драйверную мутацию в генах *IDH1/2* и характерные мутации в *TP53* и *ATRX*. Такие глиомы называются диффузной астроцитомой, *IDH*-мутантный тип. Для глиом GII–GIII степени, имеющих мутацию *IDH1*, но не мутацию в *ATRX*, требуется оценка состояния *1p/19q*, чтобы отличить астроцитому от олигодендроглиомы.

Несмотря на тот факт, что некоторые обсервационные исследования показали многообещающую роль мутации промотора *TERT* в прогнозировании клинического исхода глиом GII–GIII степени с одинаковым статусом *IDH* и среди глиобластом независимо от их статуса *IDH*, его прогностическое значение остается спорным.

Упрощенная классификация некоторых нейроэпителиальных опухолей ЦНС (ВОЗ 2016 г.) приведена в таблице 2.

Таблица 2. Упрощенная классификация некоторых нейроэпителиальных опухолей ЦНС (ВОЗ 2016 г.)

Другие астроцитарные опухоли	Эпендимальные опухоли
ВОЗ GI Пилоцитарная астроцитома ВОЗ GII Плеоморфная ксантоастроцитома ВОЗ GIII Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома	ВОЗ GI Субэпендимомы Миксопапиллярная эпендимомы ВОЗ GII Эпендимомы ВОЗ GII Эпендимомы, с химерой <i>RELA</i> (<i>RELA</i> fusion-positive) GIII Анапластическая эпендимомы ВОЗ GIII
Диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные опухоли	Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли
ВОЗ GII Диффузная астроцитома, <i>IDH</i> -мутантный тип Диффузная астроцитома, <i>IDH</i> -дикий тип Диффузная астроцитома, БДУ Олигодендроглиомы, <i>IDH</i> -мутантный тип и коделецией 1p/19q Олигодендроглиомы, БДУ ВОЗ G III (анапластические) Анапластическая астроцитома, <i>IDH</i> -мутантный тип Анапластическая астроцитома, <i>IDH</i> -дикий тип Анапластическая астроцитома, БДУ Анапластическая олигодендроглиомы, мутантный тип и ко-делецией 1p/19q Анапластическая олигодендроглиомы, БДУ ВОЗ GIV Глиобластома, <i>IDH</i> -дикий тип Глиобластома, <i>IDH</i> -мутантный тип Глиобластома, БДУ	ВОЗ GI Диффузная лептоменингеальная глионевральная опухоль Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль Ганглиоглиомы Ганглиоцитомы Диспластическая ганглиоцитомы мозжечка (болезнь Лермитта – Дюкло) ВОЗ GIII Анапластическая ганглиоглиомы <i>Современная классификация ВОЗ 2016 года отдельных видов опухолей из нейроэпителиальной ткани.</i> <i>Стоит отметить, что из классификации удалены следующие состояния:</i> <i>церебральный глиоматоз и варианты протоплазматической и фибриллярной астроцитомы, вариант клеточной эпендимомы. В настоящее время церебральный глиоматоз считается клинико-радиологическим паттерном, встречающимся при любой диффузной глиоме.</i>

Другие астроцитарные опухоли	Эпендимальные опухоли
Диффузная глиома средней линии, K27M в гене <i>H3F3A</i> (H3)-мутантный тип	

Прогностические факторы злокачественных опухолей ЦНС

Прогностические факторы для диффузных глиом низкой степени злокачественности (Low Grade Glioma, LGG), к которым относятся астроцитомы GII, олигодендроглиомы GII, олигоастроцитомы GI были проанализированы и установлены ещё в 80-х годах прошлого столетия.

К факторам высокого риска были отнесены:

- возраст старше 40 лет,
- гистологический тип глиомы - астроцитомы,
- наличие неврологического дефицита перед операцией,
- диаметр опухоли более 6 см,
- опухоль, распространяющаяся на другое полушарие головного мозга.

Благополучный прогностический балл был установлен как два и менее фактора высокого риска и был ассоциирован со средней продолжительностью выживания более 7 лет. Неблагополучный прогностический балл (три и более фактора высокого риска) был ассоциирован со значительно меньшей средней продолжительностью выживания – 3,2 года. Поскольку исследование проводилось в 80–90 гг. прошлого века, на тот момент еще не было доступно изучение молекулярных маркеров.

В настоящее время наиболее точными прогностическими и предиктивными маркерами по сравнению с гистологическими типами глиом признаны их молекулярно-генетические особенности, и выживаемость значительно варьируется в зависимости от возраста пациента, типа опухоли и молекулярных особенностей. Прогностические факторы существенно различаются в зависимости от типа глиальной опухоли.

Благоприятными прогностическими факторами для большинства взрослых с первичными опухолями головного мозга являются:

- молодой возраст;
- низкая степень злокачественности опухоли;
- тотальная степень резекции опухоли.

Показатели 5-летней выживаемости больных с диффузной астроцитомой GII (ДА) составляют 50 %, анапластической астроцитомой GIII (АА) – 30 %, первичной глиобластомой GIV (ГБ) – 5,5 %.

В таблице 3 представлены данные о корреляции основных прогностических биомаркеров некоторых первичных опухолей головного мозга у взрослых.

Таблица 3. Средний возраст на момент постановки диагноза, средняя выживаемость за 5 и 10 лет и основные прогностические биомаркеры некоторых первичных опухолей головного мозга у взрослых

Гистологический тип опухоли	Средний возраст на момент диагноза, лет	Частота выживаемости, %		Прогностические биомаркеры	
		5-летняя	10-летняя	благоприятный прогноз	неблагоприятный прогноз
Пилоцитарная астроцитома (GI)	12	94%	>90%	BRAF-KIAA1549 fusion	-
Олигодендроглиома (GII)	43	81%	65%	мутация в <i>IDH1/2</i> , 1p/19q ко-делеция	-
Диффузная астроцитома (GII)	48	50%	40%	мутация в <i>IDH1/2</i>	-
Анапластическая олигодендроглиома (GIII)	50	57%	43%	мутация в <i>IDH1/2</i> , 1p/19q ко-делеция	-
Анапластическая астроцитома (GIII)	53	30%	20%	мутация в <i>IDH1/2</i> , метилирование <i>MGMT</i>	-

Гистологический тип опухоли	Средний возраст на момент диагноза, лет	Частота выживаемости, %		Прогностические биомаркеры	
		5-летняя	10-летняя	благоприятный прогноз	неблагоприятный прогноз
Глиобластома (GIV)	64	5,5 %	Казуистика	мутация в <i>IDH1/2</i> , метилирование <i>MGMT</i>	Мутация K27M в <i>H3F3A</i>
Эпендимома (GI–III)	45	83%	~80%	-	<i>RELA</i> -fusion, наличие плеча <i>1q</i> хромосомы

В классификации ВОЗ 2016 г. принято решение отказаться от термина «олигоастроцитомы». Для олигодендроглиомы характерным является наличие мутации *IDH-1* и коделеции *1p/19q* (а также мутации *ATRX*).

Различают олигодендроглиому Grade II и анапластическую олигодендроглиому Grade III. Для нейроэпителиальных опухолей наиболее важными являются гены *IDH1* и *IDH2*. В настоящее время роль мутаций этих генов только прогностическая. Мутации *IDH1/2* не встречаются в опухолях за пределами ЦНС. Мутации *IDH1/2* чаще встречаются при глиомах более низкой степени злокачественности (более 70% астроцитом II–III ВОЗ, 80–100% олигодендроглиом). Данная мутация практически не выявляется при первичной глиобластоме, а при вторичной глиобластоме показатель встречаемости может достигать 60–80%. Диффузные глиомы, включая вторичную глиобластому с мутациями *IDH1/2*, имеют лучший прогноз, чем диффузные глиомы без них. Ко-делеция *1p/19*. Алгоритм классификации диффузных глиом на основе гистологических и генетических особенностей согласно CNS WHO 2016 года приведен на рисунке 1.

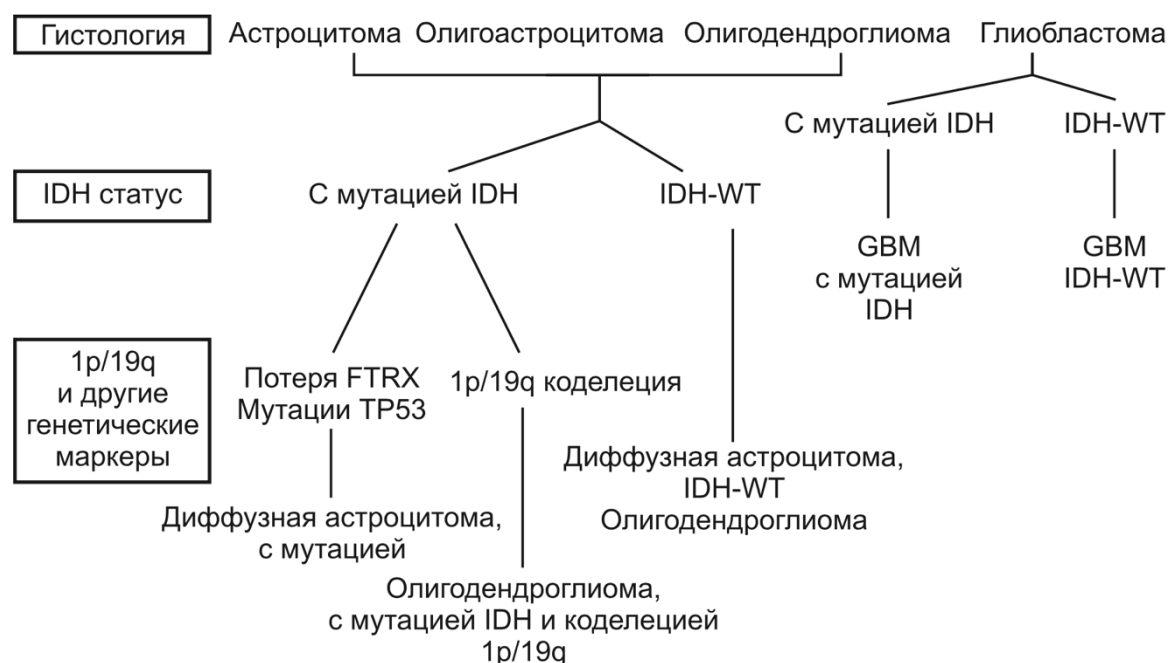


Рисунок 1. Алгоритм современной классификации диффузных глиом на основе гистологических и генетических особенностей

Актуальные молекулярные маркеры в прогнозе и диагностике глиальных опухолей

Ген IDH

Фермент изоцитратдегидрогеназа – гетерополимер, открытый D. Parsons в 2008 году, является катализатором реакции превращения изолимонной кислоты в альфа-кетоглутаровую с восстановлением НАД. При возникновении мутации в гене *IDH1* изменяется ферментативная активность последнего в третьей реакции цикла трикарбоновых кислот с накоплением в клетках канцерогенного метаболита – 2-гидроксиглутаровой кислоты. В дальнейшей цепи событий происходит эпигенетическая дисрегуляция с метилированием гистонов и генов, что обеспечивает бесконтрольный онкогенез.

Ко-делеция 1p/19q

Ко-делеция *1p/19q* является результатом несбалансированной центромерной транслокации *t(1:19)(q10:p10)*. Согласно новой

классификации ВОЗ 2016 диагноз олигодендроглиомы может быть подтвержден в случае сочетания ко-делеции *1p/19q* и мутации *IDH* (олигодендроглиома, *IDH*-мутантный тип и ко-делеция *1p/19q*).

Сочетанная делеция *1p/19q* у больных с анапластической олигодендроглиомой отмечается в 61–86% наблюдений, реже встречается в олигодендроглиомах GII. По данным некоторых авторов ко-делеция *1p/19q* в 25% наблюдений может отмечаться и при пилоцитарной астроцитоме. Отмечается роль этой аберрации для продолженного роста диффузной глиомы GII: при её отсутствии опухоль растет практически в два раза быстрее. Таким образом, наличие ко-делеции *1p/19q* рассматривается как диагностический маркер, так и как фактор благоприятного прогноза среди диффузных глиом и свидетельствует о возможности хорошего ответа на алкилирующую химиотерапию.

Мутации, кодирующие белки гистонов H3.3 (H3F3A)

Мутации в генах, кодирующих белки гистонов *H3.3 (H3F3A)* или *H3.1 (HIST1H3B)*, приводящие к замене лизина на метионин в 27 аминокислоте (*Lys27Met* или *K27M*) объясняют сущность патогенеза диффузной глиомы, *H3 Lys27Met* – мутантный тип, ВОЗ GIV. Мутация *Lys27Met* является взаимоисключающей с мутацией *IDH*, предполагается ее присутствие на ранних стадиях нейроонкогенеза. У молодых людей эти опухоли обычно возникают в таламусе или спинном мозге.

Среди всех диффузных глиом, как, в частности, и среди диффузных глиом средней линии, опухоли с мутацией *Lys27Met* имеют наихудший прогноз (2-летняя выживаемость менее 10%). Им присваивается GIV злокачественности ВОЗ, даже если их гистологическая картина соответствует низкой степени злокачественности или анапластической. Доказано, что пациенты, имеющие диффузные глиомы средней линии с *H3F3A* мутантным типом (мутация *H3.3*) имеют худший прогноз, чем те, которые имеют мутацию *HIST1H3B*. Таким образом, при диффузной глиоме

IDH дикого типа, локализующейся в срединных структурах ЦНС, обязательно должна оцениваться мутация *Lys27Met H3F3A* иммуногистохимическим методом или при генетическом секвенировании.

Мутация *V600E*, слияние *KIAA1549-BRAF*

BRAF является протеинкиназой, регулирующей клеточный сигнальный путь RAS-RAF-MEK-ERK. Изменения *BRAF*, такие как мутация *V600E* или слияние *KIAA1549-BRAF*, активируют этот путь и в итоге приводят к росту опухоли. Наличие слияния *KIAA1549-BRAF* характерно для пилоцитарных астроцитом и обнаруживается примерно в 75% случаев, а также является предиктором благоприятного течения. Данная мутация обнаруживается примерно в половине случаев вторичных глиобластом, не имеющих мутаций *IDH*. Роль мутации *V600E* в гене *BRAF* в процессе злокачественной трансформации диффузной астроцитомы GII во вторичную глиобластому четко не определена, клиническая роль данной мутации не выявила преимущества в продолжительности жизни при исследованиях эффективности бевацизумаба совместно с темозоломидом.

Химера из генов *C11ORF95* и *RELA*

Образование химеры из генов *C11ORF95* и *RELA* обнаруживается более чем в 70% супратенториальных эпендимом и является предиктором плохого прогноза, так как оно активирует путь *NFKB*, что приводит к неконтролируемому росту опухоли.

***O*⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (*MGMT*)**

*O*⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (*MGMT*) представляет собой белок, участвующий в репарации ДНК повреждений, вызванных алкилирующими агентами, такими как темозоломид. Метилирование промотора гена *MGMT* тормозит транскрипционную активность гена, что часто отмечается при глиобластомах (30–50% первичных глиобластомах

IDH-wt) и при олигодендроглиомах (>90%), реже встречается при астроцитомах низкой степени злокачественности. Наличие метилирования *MGMT* дает благоприятный прогноз при анапластических астроцитомах. Метилирование промотора *MGMT* является предиктором эффективности алкилирующей химиотерапии у пациентов с глиобластомой, увеличивая общую продолжительность жизни, включая пациентов пожилого.

Наиболее характерные молекулярно-генетические маркеры различных видов глиом представлены в таблице 4.

Таблица 4. Характерные молекулярно-генетические маркеры различных видов глиом

Маркеры/мутации генов	Пилоцитарные астроцитомы	Олигодендроглиомы/олигоастроцитомы	Диффузные астроцитомы	Анапластические олиго/олигоастроцитомы	Анапластические астроцитомы	Первичные глиобластомы
<i>IDH1/2</i> p.R132H	—	+	+	+-	+-	—
Ко-делеция 1p/19q (<i>CIC</i> , <i>FUBP1</i>)	—	+	—	+	—	—
<i>TERT</i>	—	+	—	+	—	+-
Потеря <i>ATRX</i>	—	—	+	+-	+	—
<i>TP53</i>	—	—	+	+	+	+-
<i>CDKN2A</i>	—	—	—	—	+	+
Метилирование <i>MGMT</i>	—	+	+-	+	+-	+-
Мутации гистонов (характерны для детских опухолей)	—	—	—	—	+	+
Фенотип G-CIMP	—	+	+	+	—	—
<i>BRAF</i> fusion	+	—	—	—	—	—

П р и м е ч а н и е . +: характерно; + -: характерно в меньшей степени; —: мало характерно.

Классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года (CNS WHO 2021)

Классификация CNS WHO 2021 демонстрирует существенные изменения и дальнейшее повышение роли молекулярной диагностики в классификации опухолей ЦНС, сохраняя при этом другие подходы к характеристике опухолей, например гистологические и иммуногистохимические исследования. Эта классификация группирует опухоли по более сходным биологическим и молекулярно-генетическим

критериям, с похожим течением, а также вводит новые типы и подтипы опухолей.

У взрослых диффузные глиомы объединены в три типа:

- астроцитома, *IDH*-мутантная;
- олигодендроглиома, *IDH*-мутантная и *1p/19q*-коделетированная;
- глиобластома, *IDH*-дикий тип.

В классификации CNS WHO 2016 *IDH*-мутантные диффузные астроцитарные опухоли были отнесены к 3 различным типам опухолей (диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома и глиобластома), в зависимости от гистологических параметров.

В классификации CNS WHO 2021 все *IDH*-мутантные диффузные астроцитарные опухоли считаются одним типом (астроцитома, *IDH*-мутантная), а затем стратифицируются как G2, G3 или G4 (в CNS WHO 2021 римские цифры были заменены арабскими).

Классификация этих опухолей учитывает и другие молекулярные данные, например наличие гомозиготной делеции *CDKN2A/B*, что приводит к худшему прогнозу и позволяет относить ее к G4, даже при отсутствии микрососудистой пролиферации или некроза.

Изменения определения глиобластом так же имеют важные практические последствия. Ранее глиобластомы диагностировались на основании гистологических данных о микрососудистой пролиферации и/или некрозе и включали как опухоли с мутацией *IDH* (10%), так и опухоли дикого типа с *IDH* (90%) с разными биологическими характеристиками и прогнозом. В CNS WHO 2021 глиобластомы включают только опухоли *IDH*-дикого типа. Сюда же входят диффузные астроцитарные опухоли *IDH*-дикого типа у взрослых без гистологических признаков глиобластом, но с одним или несколькими из трех генетических параметров (мутация промотора гена *TERT*, амплификация гена *EGFR*, комбинированное

увеличение всей хромосомы 7 и потеря всей хромосомы 10 [+7/-10]). При наличии этих признаков опухоль классифицируется как глиобластома G4.

Детские глиомы разделяются на LGG и HGG. Диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа состоят из четырех подтипов:

- диффузная астроцитома с абберацией генов *MYB* или *MYBL1*;
- ангиоцентрическая глиома;
- полиморфная низкокзлокачественная нейроэпителиальная опухоль;
- диффузная глиома низкой степени злокачественности, абберации MAPK-пути.

Диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа состоят также из четырех подтипов:

- диффузная срединная глиома, *H3 K27*мутантная;
- диффузная полушарная глиома, *H3 G34*-мутантная, диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа;
- *H3*-дикий тип и IDH-дикий тип;
- полушарная глиома младенческого типа.

Молекулярно-генетические маркеры указанных типов обозначены в таблице 5. Некоторые типы опухолей, такие как диффузная глиома низкой степени злокачественности с абберациями пути MAPK, демонстрируют чувствительность к ингибиторам RAF и MEK, в то время как полушарные глиомы младенческого типа часто имеют слияния, обеспечивающие ответ на таргетную терапию.

В целом обновленная классификация эффективнее определяет прогноз и оптимальную терапию для пациентов с определенными опухолями ЦНС. Это позволит включить в клинические исследования более однородные группы пациентов, что, безусловно, облегчит оценку новых методов лечения.

Таблица 5. Диагностические маркеры, молекулы, пути и/или комбинации при глиальных опухолях ВОЗ ЦНС 2021

Тип глиальной опухоли	Гены / молекулярные профили
Глиальные опухоли взрослых	
Астроцитома, <i>IDH</i> -мутантная	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>ATRX</i> , <i>TP53</i> , <i>CDKN2A/B</i>
Олигодендроглиома, <i>IDH</i> -мутантная с <i>1p/19q</i> -коделецией	<i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>1p/19q</i> , <i>TERT</i> promoter, <i>CIC</i> , <i>FUBP1</i> , <i>NOTCH1</i>
Глиобластома, <i>IDH</i> -дикого типа	<i>IDH-WT</i> , <i>TERT</i> promoter, <i>chr 7/10</i> , <i>EGFR</i>
Глиальные опухоли детей	
Диффузная астроцитома, <i>MYB</i> - или <i>MYBL1</i> -мутантная	<i>MYB</i> , <i>MYBL1</i>
Ангиоцентрическая глиома	<i>MYB</i>
Диффузная глиома низкой степени злокачественности, абберации <i>MAPK</i> -пути	<i>FGFR1</i> , <i>BRAF</i>
Диффузная глиома средней линии, <i>H3 K27</i> -мутантная	<i>H3 K27</i> , <i>TP53</i> , <i>ACVR1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>EGFR</i> , <i>EZH1P</i>
Полушарная глиома младенческого типа	<i>NTRK</i> -семейство, <i>ALK</i> , <i>ROS</i> , <i>MET</i>

Некоторые аспекты онкогенеза злокачественных глиальных опухолей головного мозга

Механизмы ангиогенеза

Процессы ангиогенеза играют важную роль в развитии и прогрессировании опухолей ЦНС. Именно «ангиогенное переключение», когда опухолевые клетки приобретают способность продуцировать ангиогенные факторы и индуцировать ангиогенез, является решающим

шагом для формирования вторичных или характеризуют первичную глиобластому головного мозга.

Ангиогенез представляет собой сложный процесс взаимодействия многих факторов, без которого невозможно развитие роста и прогрессии опухоли. Считается, что ангиогенез усиливает рост опухоли, увеличивая доставку питательных веществ, кислорода и других факторов роста, необходимых для выживания опухоли. Для запуска развития опухолевых сосудов необходимо наличие различных экзогенных стимулов, таких как гипоксия, увеличение скорости метаболизма и роста самой опухоли.

Сосудистая сеть глиобластомы макроскопически представляет собой хаотическую смесь аномальных, иерархически дезорганизованных сосудов, которые отличаются от таковых в нормальных тканях по организации, структуре и функциям.

Опухолевые сосуды многочисленны, аберрантны в организации, архитектуре и физиологии, имеют патологическую извитость, неполноценную эндотелиальную выстилку, места сужения просвета, чередуются с участками расширения, что ограничивает доставку химиотерапевтических агентов и кислорода, необходимых для облучения и достижения противоопухолевых эффектов. Морфологически сосудистое русло глиобластомы также атипично, нет системы артериол, венул, капилляров. Структура стенки сосуда аномальная и неоднородная даже внутри одной опухоли. Питающие сосуды опухоли могут иметь центральную и периферическую локализацию. В случае с периферическим типом сосудистой перфузии в центре опухоли будут наблюдаться участки некроза, а в опухолях с центральным типом сосудистого русла -наоборот. Однако эти фенотипы во многом перекрываются.

Высокая гликолитическая активность опухолевых клеток в сочетании с недостаточным клиренсом метаболитов, включая углекислый газ, на фоне выраженной гипоксии приводит к закислению стромы патологической ткани (рН ~7,2 против рН ~7,4 в нормальных тканях). Как следствие

ишемии, фактор транскрипции *HIF1A* в глиобластоме стабилизируется, что имеет важные последствия для образования новых кровеносных сосудов: оно ещё больше сдвигает баланс между анти- и проангиогенными факторами в направлении стимуляции опухолевого процесса.

Активация *HIF1A* приводит к активации сосудистых эндотелиальных факторов роста, рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ, ингибитораактиватора плазминогена, трансформирующих факторов роста, рецепторов ангиопоэтина, тирозинкиназного рецептора эндотелиальных клеток, эндотелина-1, индуцибельной NO-синтазы, адреномедулина и эритропоэтина, которые влияют на ангиогенез глиомы. *HIF1A*, синтезируемый опухолевыми клетками в условиях гипоксии, также участвует в экспрессии генов многих ангиогенных цитокинов, факторов клеточного роста и ферментов: *VEGF*, эндотелиальной NO-синтазы, ангиопоэтина, эфрина, гликолитических ферментов, транспортёра глюкозы Glut-1, гемоксигеназы-1. *HIF1A* является значимым регуляторным фактором в микроокружении опухоли из-за его центральной роли в продвижении проангиогенных и инвазивных свойств.

Из проангиогенных факторов наиболее серьёзное значение имеет *VEGF*- наиболее изученный проангиогенный фактор в глиомах и центральный медиатор неоваскуляризации во многих опухолях.

В семейство *VEGF* входят пять факторов: *VEGF-A*, *VEGF-B*, *VEGF-C*, *VEGF-D* и плацентарный ростовой фактор (*PLGF*). Основным фактором, усиливающим сосудистую проницаемость и способствующим формированию новых капилляров в опухоли, является *VEGF-A*. Фактор *VEGF-B* участвует в регуляции клеточной адгезии и миграции, а также в процессах разрушения внеклеточного матрикса, составляющего основу соединительной ткани, которая обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт в них химических веществ. Факторы *VEGF-C* и *VEGF-D* принимают участие в процессах лимфангиогенеза. *PLGF* участвует в стимулировании выхода опухоли и её метастазирования. Фактор *PLGF*

важен для построения сосудистых структур и функций. Идентификация *VEGF* как основного регулятора ангиогенеза привела к изучению ингибиторов *VEGF* и *VEGFR*. До сих пор только один агент-антитело к *VEGF-A* бевацизумаб продемонстрировал значительную эффективность в контролируемых клинических исследованиях глиобластомы. В настоящее время активно ведётся поиск новых факторов, прямо или косвенно влияющих на ангиогенез, которые вследствие этого могут быть ориентирами, определяющими эффективность проводимой терапии, мишенью для противоопухолевых лекарственных средств, показателем для косвенной оценки основного заболевания и выбора оптимальной стратегии лечения.

Роль гормональных факторов

Наличие ферментов, ответственных за синтез нейростероидов, выявлено в ткани мозга как в эмбриональный период развития организма, так и во взрослом возрасте. Кроме того, получено значительное количество данных о наличии в клетках мозга рецепторов к стероидным гормонам. В разные периоды жизни влияние, оказываемое стероидами на нервные клетки, может менять морфофункциональное состояние головного мозга и проявляется в изменении миелинизации, нейронного роста, дифференцировании нервных клеток. Так, для глиобластом оказалась характерной идентичность опухолевой ткани и ткани перифокальной зоны по уровню кортизола, что не отмечают при опухолях другого генеза. В случае глиобластом и их перифокальных зон соотношение кортизола и АКТГ превышает норму в 2,1–2,5 раза. Кортикостероиды посредством ядерных и мембранных рецепторов способны оказывать как длительные продолжительные эффекты, регулируя экспрессию генов, так и быстрые негеномные эффекты, изменяя электрические свойства и проницаемость мембран. Возможно, повышенный синтез и/или захват кортизола нервными клетками является одним из факторов патогенеза глиобластом, так как

стероиды надпочечников являются ведущими стресс-реализующими компонентами, участвующие в адаптации организма к различным внешним и внутренним раздражителям.

Система регуляции плазминогена

При злокачественных процессах прогрессию опухолей и неоваскуляризацию связывают с и активаторами плазминогена и ингибитором PAI-1. Активаторы плазминогена являются сериновыми протеиназами, которые в норме, осуществляют санирующие функции, участвуют в росте, ремоделировании ткани, адаптационных реакциях и воспалении. При злокачественных процессах с урокиназой (uPA) и её ингибитором-1 (PAI-1) связывают прогрессию опухолей и неоваскуляризацию.

Доказано участие регуляторов плазминогена в процессах деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса и инвазии злокачественных клеток при многих локализациях неоплазии. Протеолитический каскад активации плазминогена нацелен, главным образом, на деградацию фибрина, тем не менее, он играет важную роль в метаболизме мозга млекопитающих, где идёт постоянный синтез его компонентов, как важных модуляторов выживаемости нейронов и сохранения их функций. Особое значение в этих процессах придаётся тканевому активатору плазминогена (tPA). Сообщалось также о непосредственной и опосредованной активной роли tPA в повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Роль цитокинов в формировании иммунологического микроокружения

Молекулярно-биологические характеристики опухолевых клеток не только тесно связаны с их микроокружением, но и участвуют в его формировании.

Микроглиальные клетки известны как антигенпрезентирующие в ЦНС и, следовательно, обладают способностью к продукции различных

цитокинов при активации антигеном, в качестве которого могут выступать и опухолевые клетки, несмотря на их аутологичное происхождение. Кроме того, опухолевые клетки сами способны к гиперпродукции ряда цитокинов и факторов роста, формируя таким образом, пути своего распространения и создавая, как это ни выглядит парадоксально, защиту от иммунной системы.

Концепция «иммуноредактирования опухоли», получившая широкое признание в настоящее время, сводится к тому, что выжившие после первичного этапа лечения опухолевые клетки формируют локальную иммуносупрессию. Снижение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, приводящее к нарушению распознавания опухолевых антигенов, а также повышение экспрессии молекул CTLA-4, PD-1, PDL-1, вызывающее анергию и апоптоз функционально активных иммунокомпетентных клеток, усиление неоангиогенеза и деградации экстра-целлюлярного матрикса, являются этапами данного процесса, в котором принимают участие цитокины, что делает их объектом пристального внимания в настоящее время.

Роль микроРНК в диагностике глиальных опухолей

Большая часть генома человека транскрибируется в некодирующую РНК (нкРНК), и только 2–3% генома кодирует белки-гены. Наиболее изученными типами нкРНК являются микроРНК. МикроРНК представляют собой класс малых нкРНК, состоящих приблизительно из 22 нуклеотидов, которые участвуют в регуляции генов на посттранскрипционном уровне, вызывая деградацию матричной РНК и репрессию трансляции. Недавние исследования также выявили возможную роль микроРНК в развитии опухолей головного мозга у взрослых и детей, включая глиомы высокой и низкой степени злокачественности, медуллобластому, эпендимому и новообразования, связанные с нейрофиброматозом 1 типа.

МикроРНК, значимые для дифференцировки глии и нейронов, подавляются в глиобластомах и др. глиальных новообразованиях, например

микроРНК-219 и микроРНК-338, которые необходимы для созревания олигодендроглиальных клеток из клеток-предшественников олигодендроцитов посредством посттранскрипционной регуляции Sox6. Было обнаружено, что микроРНК-7, -124 и -128, которые часто подавляются как в глиомах высокой, так и в низкой степени злокачественности, имеют особенно высокие уровни экспрессии в тканях головного мозга по сравнению с другими тканями. Данные микроРНК снижают активность в глиальных новообразованиях, теоретически переводя эти опухолевые клетки в более недифференцированное состояние, которое благоприятно для неопластического роста. МикроРНК широко изучается как диагностические или прогностические молекулы и, хотя в настоящее время они пока не используются в клинической практике, достижения в этой области показывают, что их участие в диагностическом процессе может иметь важное значение в будущем.

Одной из наиболее изученных является микроРНК-21. Масштабный мета-анализ показал, что эта микроРНК является самой значимой одиночной молекулой в диагностике опухолей головного мозга. Было доказано, что на основании только микроРНК-21 возможно различать глиому и здоровые контроли с высокой чувствительностью и специфичностью. Тем не менее, в том же исследовании не удалось отличить глиому от других опухолей головного мозга, например, от менингиомы или опухоли гипофиза. Другое исследование включило микроРНК-21 в панель из двух дополнительных микроРНК (добавлена микроРНК-15b для дифференциации глиом и других вторичных новообразований ЦНС, включая метастазы в головной мозг, первичную лимфому центральной нервной системы и микроРНК-16 для дифференциации глиом различной дифференцировки. В других текущих исследованиях в качестве биомаркеров используются множественные сигнатуры микроРНК. Yang et al. предложили высокоточную панель из семи микроРНК; а Zhi с соавторами предложили панель из девяти микроРНК, оба исследования

дифференцируют глиомы от здорового контроля, показывая при этом послеоперационную нормализацию уровней в сыворотке.

Из-за доказанной роли микроРНК в нейроонкогенезе и их способности мигрировать из ткани ЦНС в кровь или другие биологические жидкости, микроРНК выступают в качестве идеальных диагностических и прогностических биомаркеров. Более того, микроРНК могут выступать мишенью для таргетной терапии глиальных опухолей. В настоящее время одним из наиболее важных ограничений лечения является доставка РНК-терапевтических препаратов в ЦНС через гематоэнцефалический барьер. В настоящее время на основе микроРНК разрабатываются и синтезируются носители, которые могут преодолеть это ограничение.

Клиническая картина глиальной опухоли, оценка статуса пациента

У пациентов с первичными опухолями головного мозга клиническая картина многообразна и связана с развитием как очаговой, так и общемозговой симптоматики. В зависимости от скорости роста и локализации опухоли симптомы могут проявиться как в течение нескольких дней или недель, так и месяцев или лет.

В настоящее время опухоли ЦНС все чаще могут быть обнаружены при проведении нейровизуализационных исследований, выполненных в связи с иными диагностическими задачами.

Степень и вид неврологических нарушений зависит только от расположения опухоли в тех или иных структурах ЦНС и их функциональной значимости.

Опухоли головного мозга могут также сопровождаться общемозговыми симптомами и признаками, не специфичными для одной анатомической области. Например, у 50–80% пациентов с опухолями головного мозга возникают судорожные приступы, около 30% пациентов беспокоят головные боли, у 15% развиваются симптомы повышенного внутричерепного давления с утренней тошнотой и рвотой, сонливостью,

изменением зрением из-за отека диска зрительной нерва в сочетании с горизонтальной диплопией.

На поликлиническом и этапе оказания стационарной помощи у пациента фиксируется неврологический статус, дополнительно проводится оценка общего состояния онкологического больного по индексу Карновского (0–100%) и шкале ECOG (0–4 балла). Для объективизации неврологического дефицита проводится оценка по шкале инсульта NIHSS, оценка когнитивных нарушений по Монреальской когнитивной шкале MoCA.

Перечень клинико-диагностических исследований

Перечень клинико-диагностических исследований обычно стандартный и включает в себя общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, амилаза, глюкоза), группу крови и резус-фактор, тест на гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ, анализ кала на яйца глистов. Для женщин предоставляется заключение гинеколога, для мужчин старше 40 лет – заключение уролога. Выполняется электрокардиограмма, а при наличии кардиальной патологии – эхокардиограмма и консультация кардиолога.

Определяется функция внешнего дыхания, электроэнцефалограмма, при необходимости выполняются консультации терапевта, офтальмолога (глазное дно, периметрия). При наличии сопутствующих заболеваний, для коррекции лечения, пациенты консультируются у профильных специалистов. Всем проводится спиральная РКТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза.

В стандарт обследования при госпитализации включены коагулограмма с определением уровня D-димеров, антитромбина и

растворимых фибрин-мономерных комплексов, УЗТС вен нижних конечностей и консультация сосудистого хирурга.

Следует обратить внимание на тщательное предоперационное обследование нейроонкологических пациентов на наличие ВТЭО. Активный поиск ВТЭО на амбулаторном и стационарном этапе оказания помощи с использованием лабораторных маркеров тромбинемии и ультразвукового исследования венозной системы нижних конечностей. позволяет резко снизить частоту тромботических осложнений в послеоперационном периоде, в связи со снижением двигательной активности у больных с опухолями головного мозга. Все больные с риском ВТЭО должны использовать госпитальный трикотаж на весь период госпитализации. Антикоагулянтная профилактика (фондапаринукс 2,5 мг в сутки) обычно начинается с 3-х суток послеоперационного периода при низком геморрагическом риске.

Нейровизуализационные исследования и предоперационное планирование оперативного вмешательства

Предоперационное амбулаторное обследование больного включает МРТ головного мозга с учетом требований к стереотаксической нейрохирургии с захватом крайних точек головы и необходимым отступом от них. При необходимости выполняется РКТ томография, РКТ ангиография, РКТ перфузия или ПЭТ КТ с ^{11}C метионином.

В послеоперационном периоде контрольную контрастную МРТ следует проводить всем больным в течение первых 72 часов после операции для определения степени резекции (NCCN, 2019).

Предположение о наличии у больного глиальной опухоли строится на стандартных МРТ-признаках с контрастным веществом. Для исследования проводится стандартное МРТ-сканирование с получением T2-FLAIR, T1 (BRAVO) и T2 -взвешенных МР- изображений в аксиальной плоскости,

сагиттальных и коронарных T2-ВИ. Также используется T1 (BRAVO) после введения контрастного вещества «Гадовист».

Для функционально-ориентированной нейрохирургии, пациентам дополнительно проводится МР трактография. Данный метод (DTI MPT) обеспечивает оценку направленного перемещения молекул воды по ходу нервных волокон (анизотропия диффузии). Проводится построение функционально значимых проводящих путей, интегративная оценка трактов белого вещества головного мозга в опухолевой и перифокальной зоне (рисунок 2).

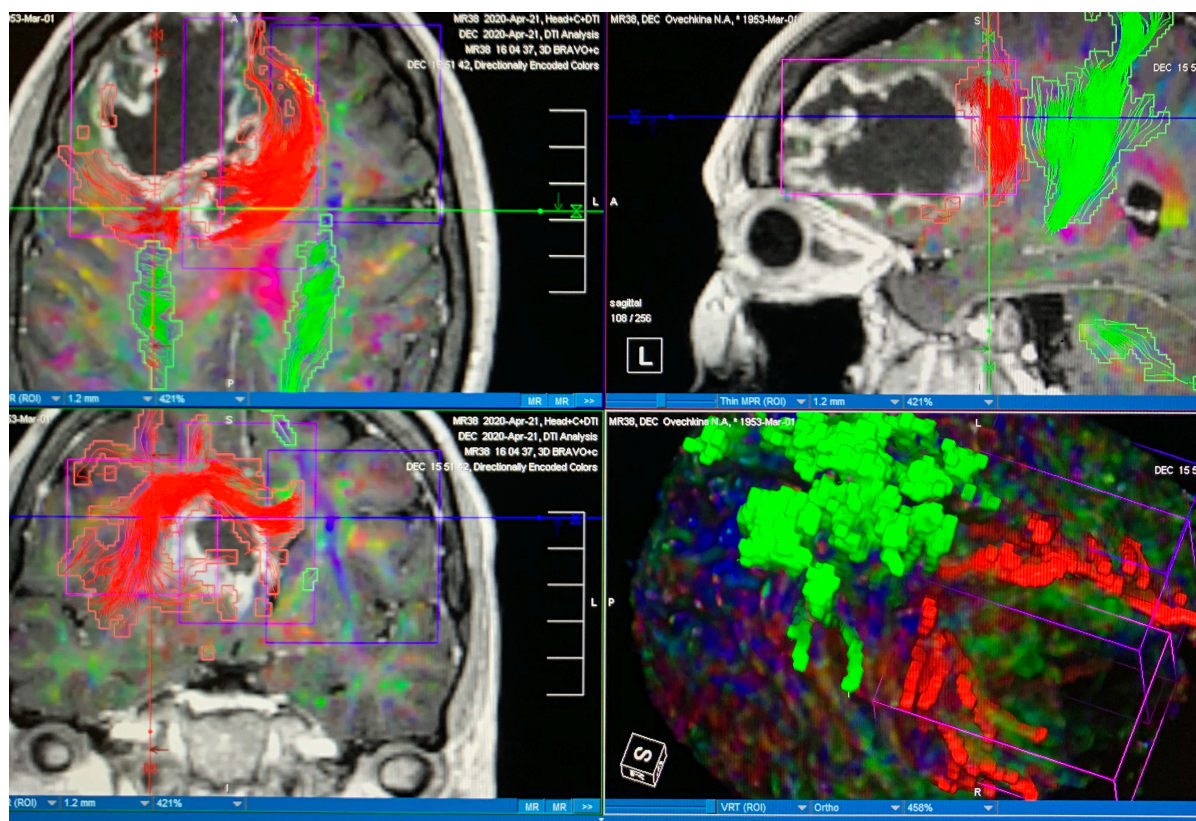


Рисунок 2. Глиобластома левой лобной доли с ростом в колесо мозолистого тела. Красным цветом показаны комиссуральные связи между лобными долями. По данным трактографии определяется прорастание трактов. Зеленым цветом выделены проекционные связи: кортикоспинальный тракт

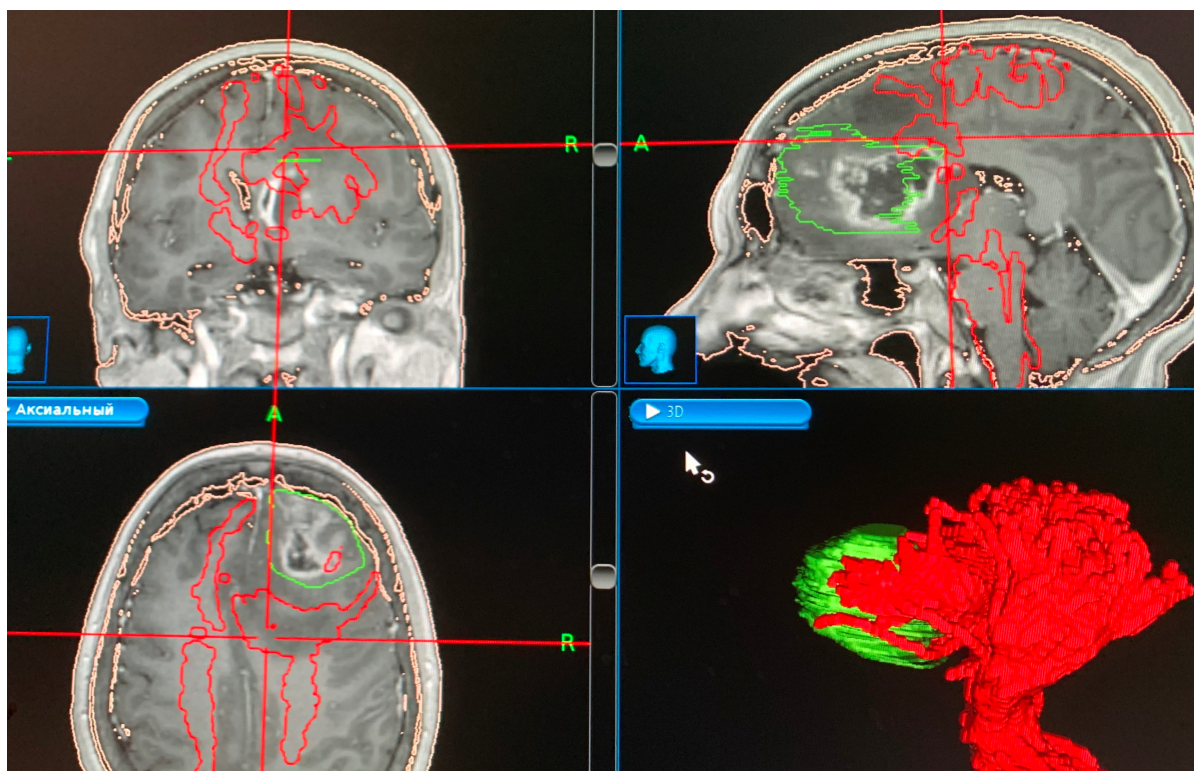


Рисунок 3. Загруженные в навигационную систему границы комиссуральных и проекционных трактов выделены красным цветом, опухоль – зеленым цветом. Вид на мониторе навигационной системы

Мультимодальные МРТ-исследования, такие как диффузионно-взвешенная визуализация, диффузионно-тензорная визуализация, МР-перфузия и МР-спектроскопия, дополняют характеристики сосудистой сети и метаболизма опухоли и, соответственно, имеют более высокие диагностические характеристики в дифференциальной диагностике опухолевых и неопухолевых процессов, включая биохимические и структурные изменения от проводимого лечения.

Современные программные продукты для хирургического планирования позволяют импортировать наборы мультимодальных данных МРТ, РКТ, ПЭТ-КТ в DICOM формате, осуществлять обзор изображений в 2D, 3D, выполнять слияния различных изображений, сегментировать структуры и экспортировать результаты в системы для отображения во время операции на мониторы и в поле операционного микроскопа (рисунки 2 и 3). Данные технологии используются для обеспечения безопасности оперативного вмешательства в непосредственной близости к

функционально значимым зонам, обычно в комбинациях с нейрофизиологическим мониторингом и пробуждением больного при локализации опухоли в зонах Вернике или Брока.

Открытая хирургия глиальных опухолей

Открытая хирургия используется в решении вопросов циторедуктивного удаления глиальных опухолей. Степень циторедукции определяется в соответствии с рекомендациями NCCN (Guidelines Version 1.2019, Central Nervous System Cancers), рассчитанный методом волюметрии на послеоперационных МРТ с контрастным веществом. Термином «открытая хирургия» обозначаются: тотальное удаление; субтотальное удаление; частичное удаление; открытая биопсия; игольчатая стереотаксическая биопсия.

Под макроскопическим тотальным удалением понимается резекция опухоли 95% и более, под субтотальным 80–94%, частичным 79–50% и открытой биопсией <50%.

Степень циторедукции в условиях общей анестезии в значительной степени зависит от локализации опухоли, опыта хирурга, использования предоперационных методов картирования функционально значимых зон и интраоперационных методов нейрофизиологического мониторинга. Для достижения оптимальных результатов лечения на современном этапе развития нейроонкологии необходимо использование операционных микроскопов с блоком флюоресценции, навигационных систем, операционных столов с системой жесткой фиксации головы и регулируемой гравитационной тракцией, высокоскоростных электрических краниотомов с набором дрелей различных конфигураций и диаметров и набором боров, холодноплазменных и высокочастотных радиохирургических коагуляторов, наборов микроинструментов и ультразвуковых аспираторов.

При опухолях, примыкающих к функционально значимым областям головного мозга, максимально безопасное ее удаление может быть достигнуто с использованием методов предоперационной нейровизуализации, в том числе функциональной МРТ, транскраниальной магнитной стимуляции. С помощью данных методов возможно точно локализовать функциональные области коры и соответствующие ассоциативные пути. При этом в настоящее время золотым стандартом остается операция в состоянии бодрствования с интраоперационным мониторингом с помощью кортикального би- или монополярного электрода (рисунки 4,5,6).

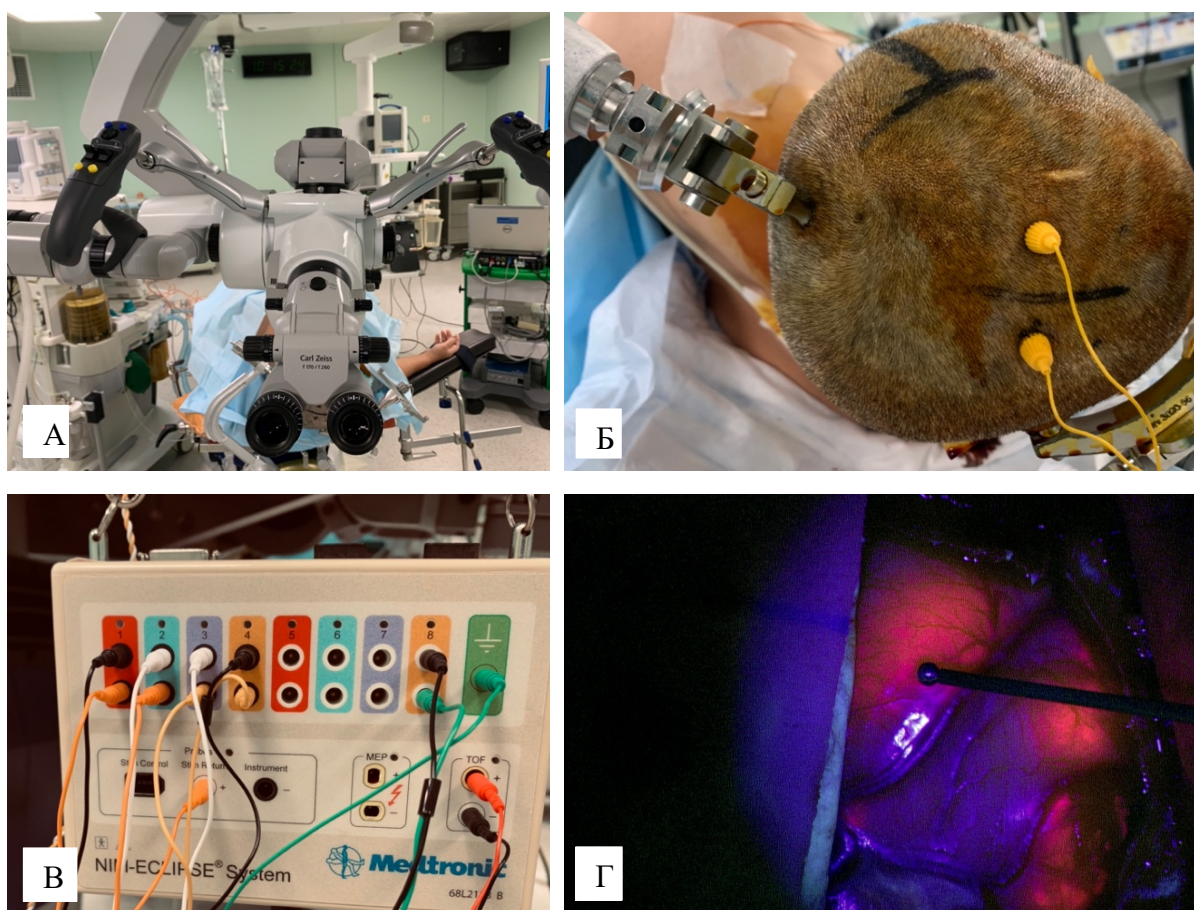


Рисунок 4. А - вид операционного микроскопа. Б и В - система нейрофизиологического мониторинга Г - флуоресцентная навигация с использованием 5-аминолевуленовой кислоты, монополярный электрод системы нейрофизиологического мониторинга

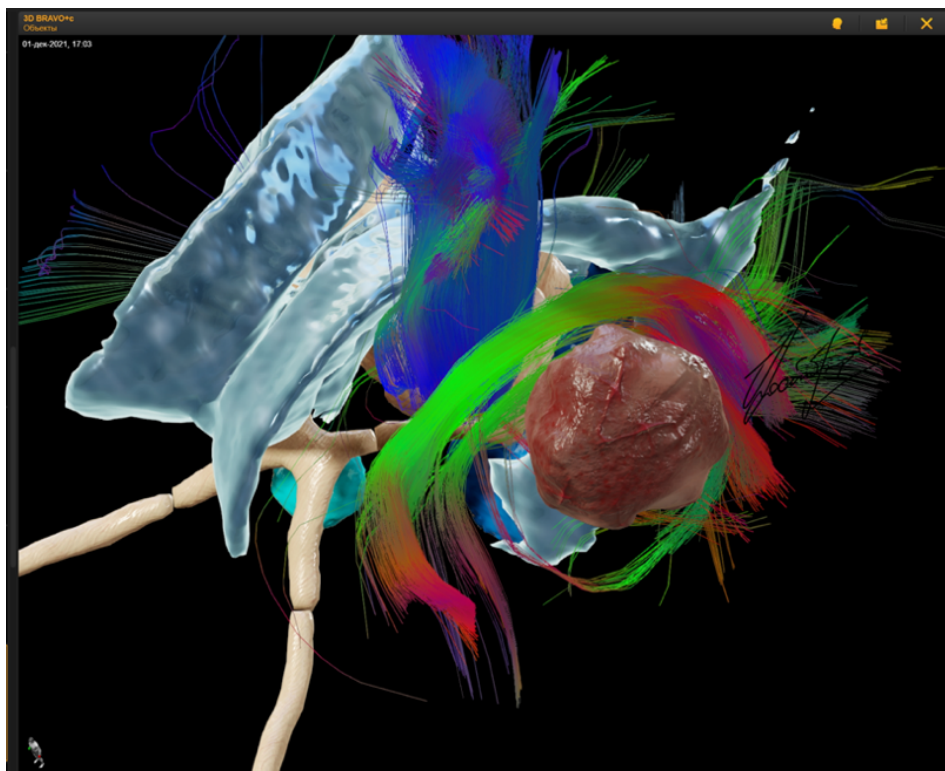


Рисунок 5. Представлены взаимоотношения опухоли с аркуатным пучком, кортиспинальным трактом и желудочковой системой головного мозга

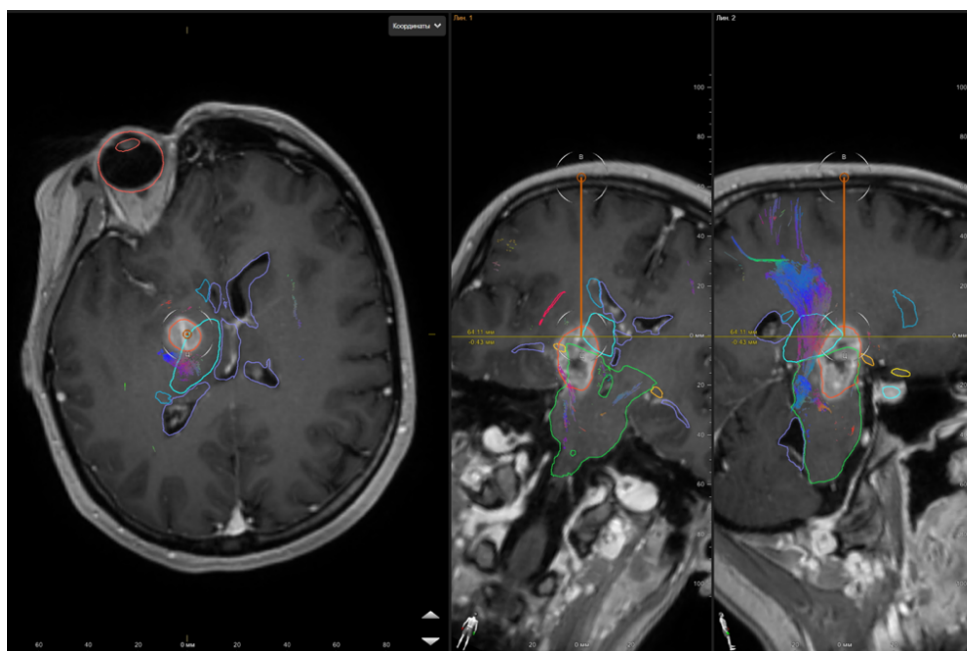


Рисунок 6. Опухоль базальных ганглиев, выделен таламический бугор, ножки мозга, кортиспинальный тракт. Спланирована траектория для функционально безопасного доступа представлена в виде прямой желтой линии

Нейрофизиологический мониторинг

Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга позволяет минимизировать ятрогенный неврологический дефицит при удалении опухолей функционально значимых зон головного мозга, а также повысить степень радикальности их удаления. Для решения этой задачи используются аппаратно-программные комплексы (рисунок 7), которые обеспечивают непрерывный интраоперационный контроль электроэнцефалографии, спонтанной и стимулированной электромиографии, моторных и сенсорных вызванных потенциалов. В ряде нейрохирургических операций используется аппаратный модуль интерфейса пациента для управления системой хирургом из стерильного операционного поля.



Рисунок 7. Общий вид системы нейрофизиологического мониторинга

При удалении опухолей вблизи речевых центров (Брока и Вернике) и проводящих путей (аркуатный, передний поперечный, лобный косой пучки) может быть использована методика пробуждения пациента в ходе нейрохирургической операции, что позволяет сохранить функциональный статус пациента и улучшить онкологический результат удаления опухолей

головного мозга. После пробуждения пациента и вскрытия твердой мозговой оболочки проводится речевое картирование и зонирование коры для функционально безопасной резекции опухоли. Используемый алгоритм проведения операции «краниотомии в сознании» в настоящее время является безопасным, позволяет найти баланс между седацией и анальгезией, адекватным спонтанным дыханием, сохранением речевой коммуникации с пациентом, отсутствием психологического дискомфорта и снижает риск ишемического и анатомического повреждения мозга.

Адаптивная гибридная нейрохирургия

Нейрохирургические вмешательства, нацеленные на максимально полную резекцию опухоли головного мозга, долгое время оставались стандартными методами лечения для большинства пациентов. Сегодня, для более чем половины новообразований ЦНС, определены другие, менее агрессивные методики достижения максимального контроля над опухолью, в частности стереотаксическая радиохирургия.

До сих пор не существует единого мнения насчет того, в каких случаях предпочтительно выполнить резекцию опухоли, а в каких надежнее применить радиохирургию. Несомненно, попытки достичь максимальный объём хирургической резекции без должного контроля безопасности вмешательства могут привести к серьезным интраоперационным осложнениям, либо необратимым неврологическим повреждениям.

В связи с этим, на современном этапе необходимым является наличие мощных и универсальных объединенных платформ для нейрохирургии и радиохирургии, которые обеспечивают не просто интраоперационную навигацию, а формируют интегральные решения для лечения злокачественных опухолей ЦНС у нейроонкологических больных. Такие платформы предлагают полный набор автоматизированных инструментов, которые позволяют нейрохирургам в любое время непрерывно объективно оценивать допустимость применения комPLEMENTАРНОЙ радиохирургии, как

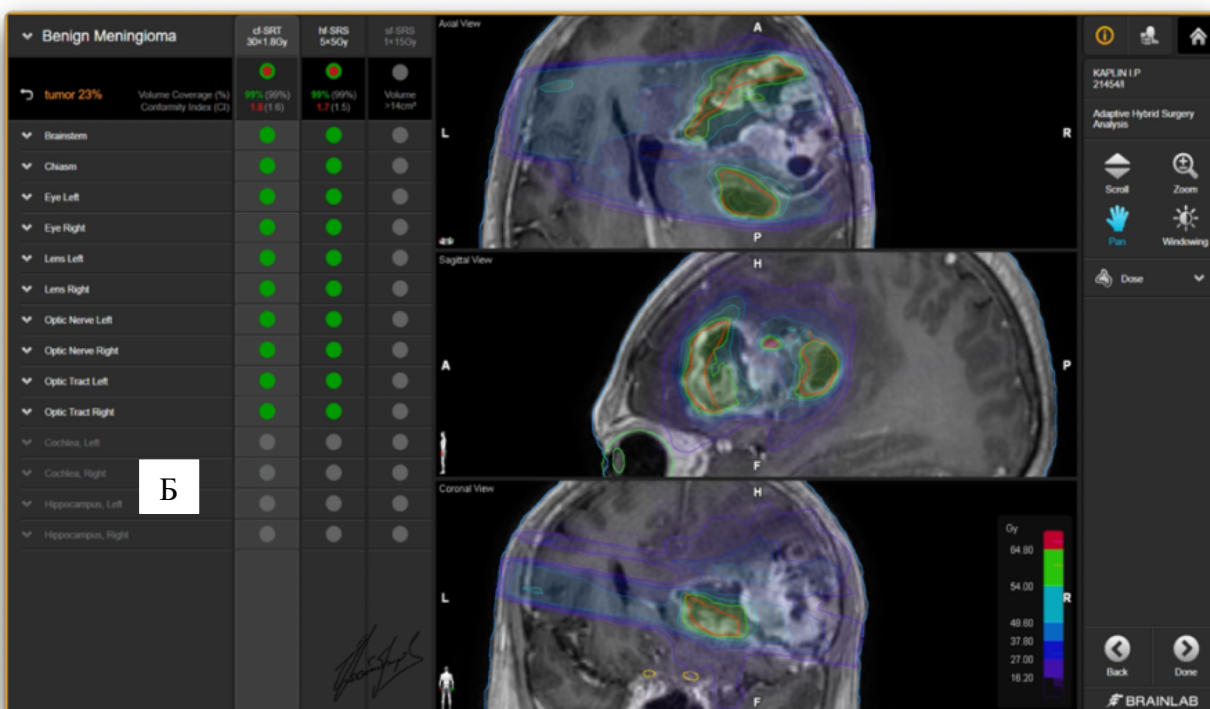
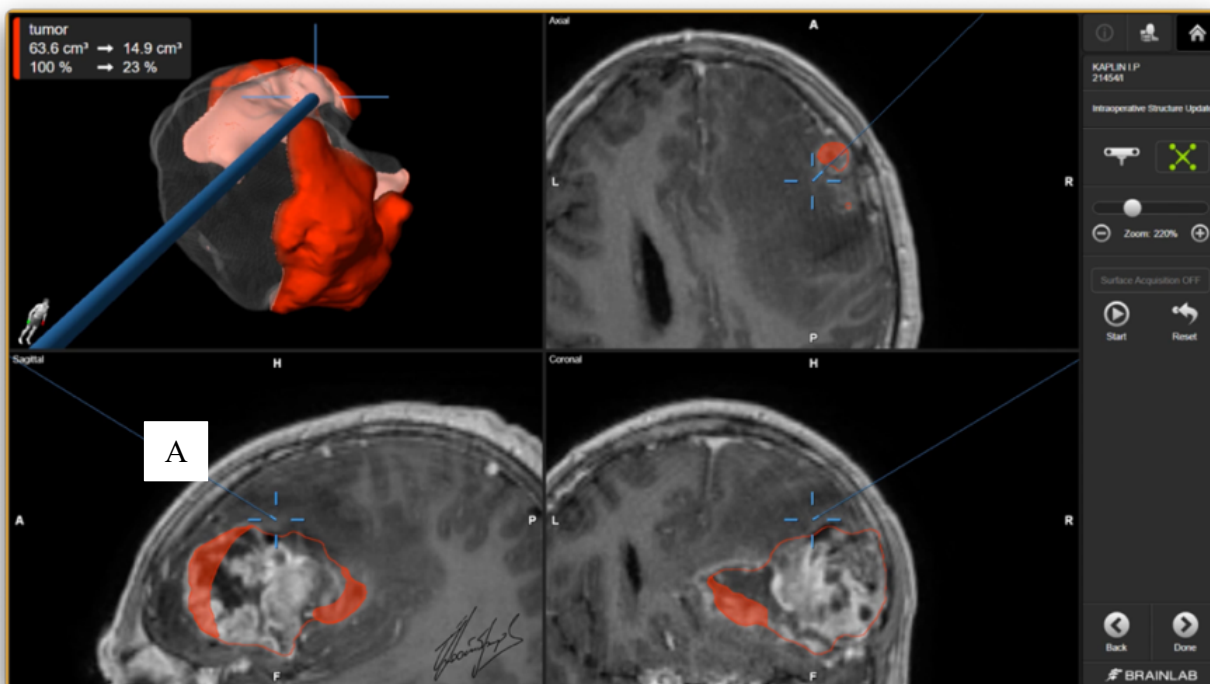


Рисунок 8. А-интраоперационный расчет остатка опухоли в процентном и графическом представлении. Б-расчёт плана облучения для стереотаксической радиохирургии и лучевой терапии

в ходе планирования, так и интраоперационно в ходе резекции. Использование этих инструментов позволяет найти «золотую середину» между двумя методами лечения и уравновесить риски, связанные с хирургическим вмешательством и токсическим эффектом радиохирургии во время определения объема субтотальной резекции (рис. 8).

В результате установки соответствующего программного обеспечения нейрохирурги получают комплекс эффективных программных модулей для различного клинического применения, в том числе приложения для интерактивной автоматической сегментации, разработанные для передового планирования хирургии под контролем визуализации, которые позволяют:

- практически мгновенно позволяют получить интерактивную модель мишени и провести оптимизированное мультипланарное определение объема опухоли;
- гибко адаптироваться к различным анатомическим особенностям и модальностям и генерировать анатомические структуры с высокой воспроизводимостью;
- планировать несколько траекторий для нейрохирургического доступа с предварительно заданными режимами просмотра;
- дополнять анатомические изображения детальной информацией о функционально значимых структурах белого вещества (рис. 9,10);
- выбирать структуры области интереса для лучшей детализации, в частности особенностей пересечения волокон;
- выполнять консолидацию всех структур, созданных с помощью соответствующих модулей в трехмерном представлении с автоматическим определением поверхностных вен головного мозга и сосудов, окружающих опухоль, которое необходимо учитывать в процессе резекции опухоли или краниотомии (рис. 11).

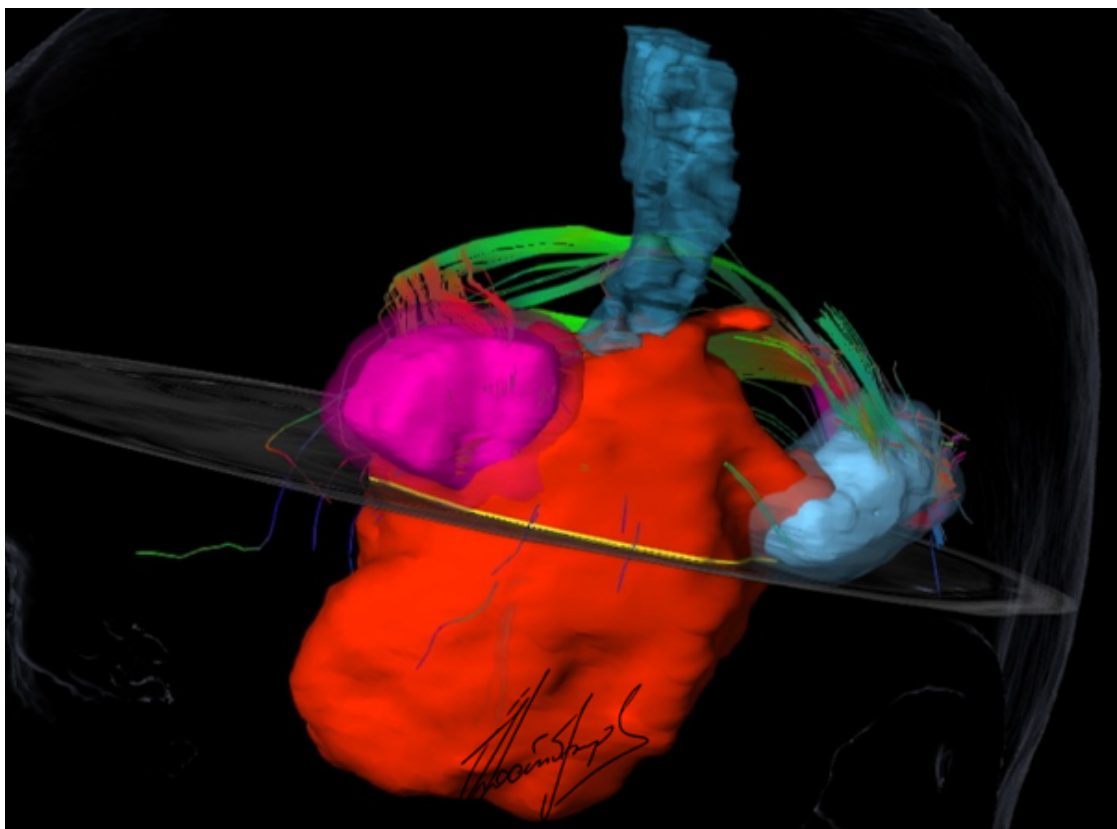


Рисунок 9. 3D моделирование анатомических структур с высокой воспроизводимостью. Визуализирована опухоль, центры Брока и Вернике, прецентральная извилина, аркуатный пучёк

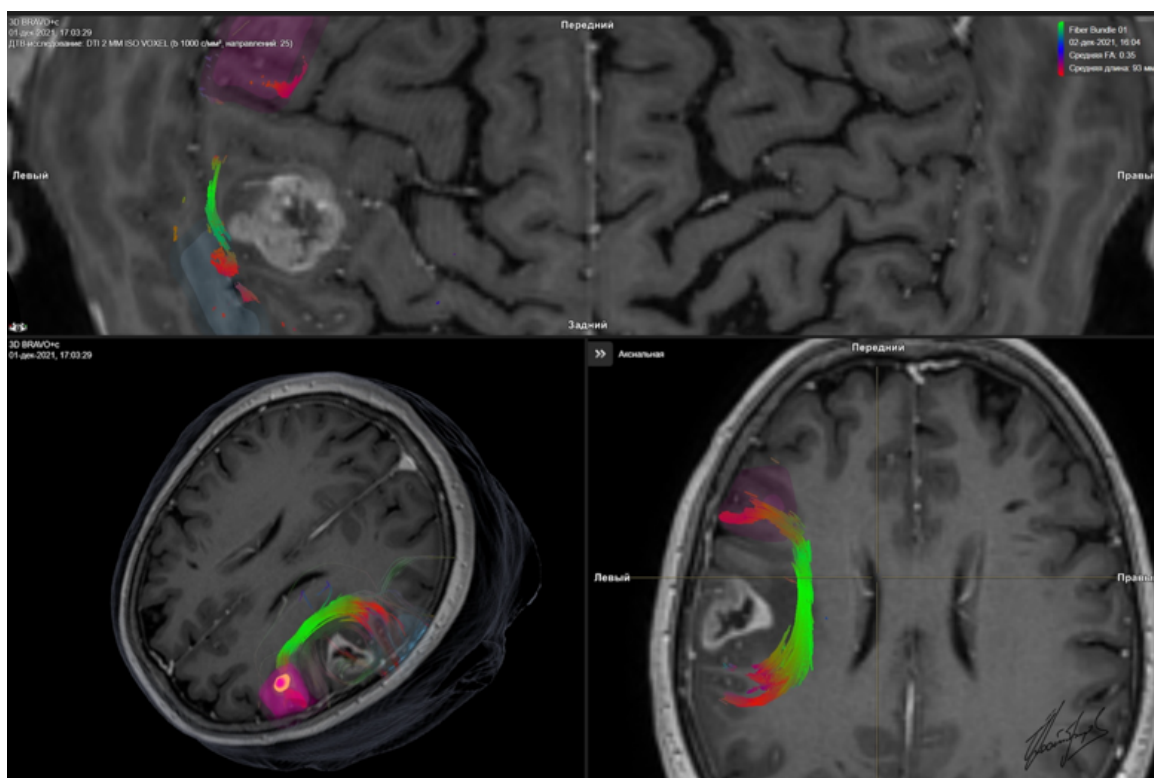


Рисунок 10. Пример обогащения МРТ изображений детальной информацией о функционально значимых структурах белого вещества

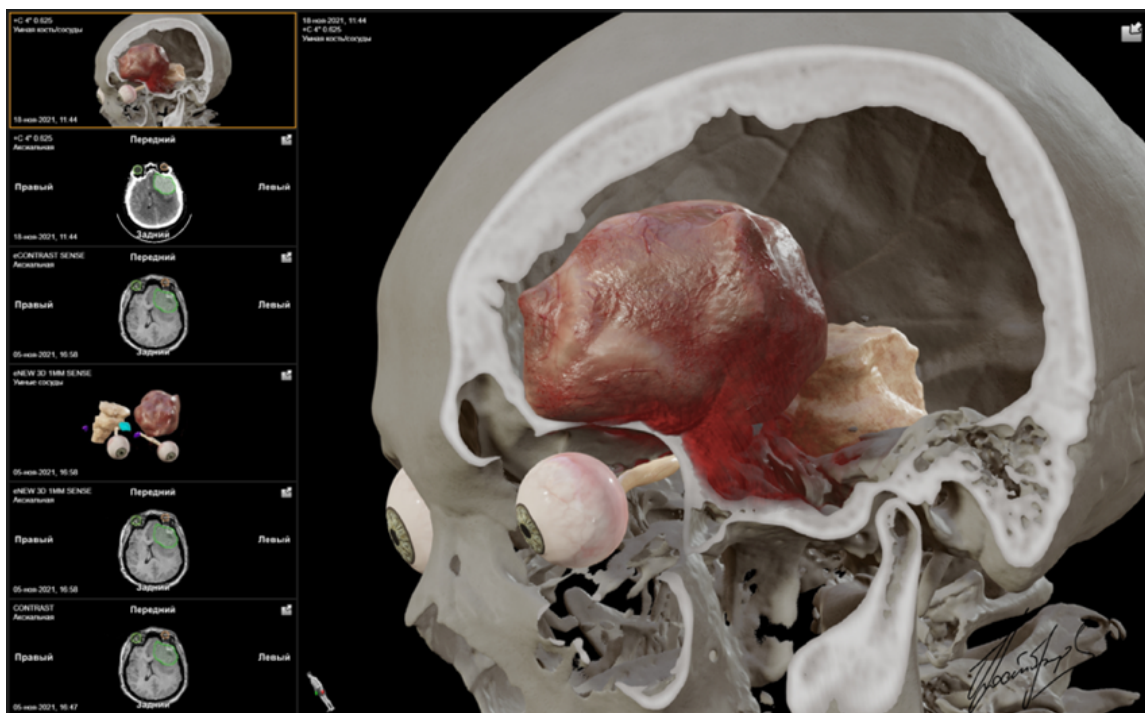


Рисунок 11. Консолидации всех структур (3D моделирование)

Полиморфизм опухоли и методика забора материала

С начала прошлого столетия изучена морфологическая гетерогенность нейроэпителиальных опухолей, а работами современных генетиков и нейроморфологов доказана и молекулярно-генетическая разнородность глиом, что обуславливает сложность диагностики нейроэпителиальных опухолей.

Трудности морфологической диагностики опухолей ЦНС дополнительно могут быть связаны с недостаточным количеством материала и ошибками, допущенными при его взятии, недостаточным поиском, незнанием специфических диагностических критериев, неправильной интерпретацией клеточного состава.

Так в материале, взятом из периферических участков опухоли ЦНС, почти всегда определяются реактивно измененные астроциты, которые трудно отличить от клеток астроцитомы низкой степени злокачественности. Затруднения диагностики нередко связаны с получением материала из

очагов некроза, широко представленных в глиомах высокой степени злокачественности.

Одним из стандартов в хирургии глиальных опухолей высокой степени злокачественности является применение метаболической флуоресцентной диагностики с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК). 5-АЛК – эндогенное соединение, являющееся одним из промежуточных продуктов синтеза гема. Введение в организм 5-АЛК в избыточных количествах приводит к увеличению образования протопорфирина IX, для которого в здоровых тканях характерна быстрая переработка в гем под действием фермента феррохелатазы.

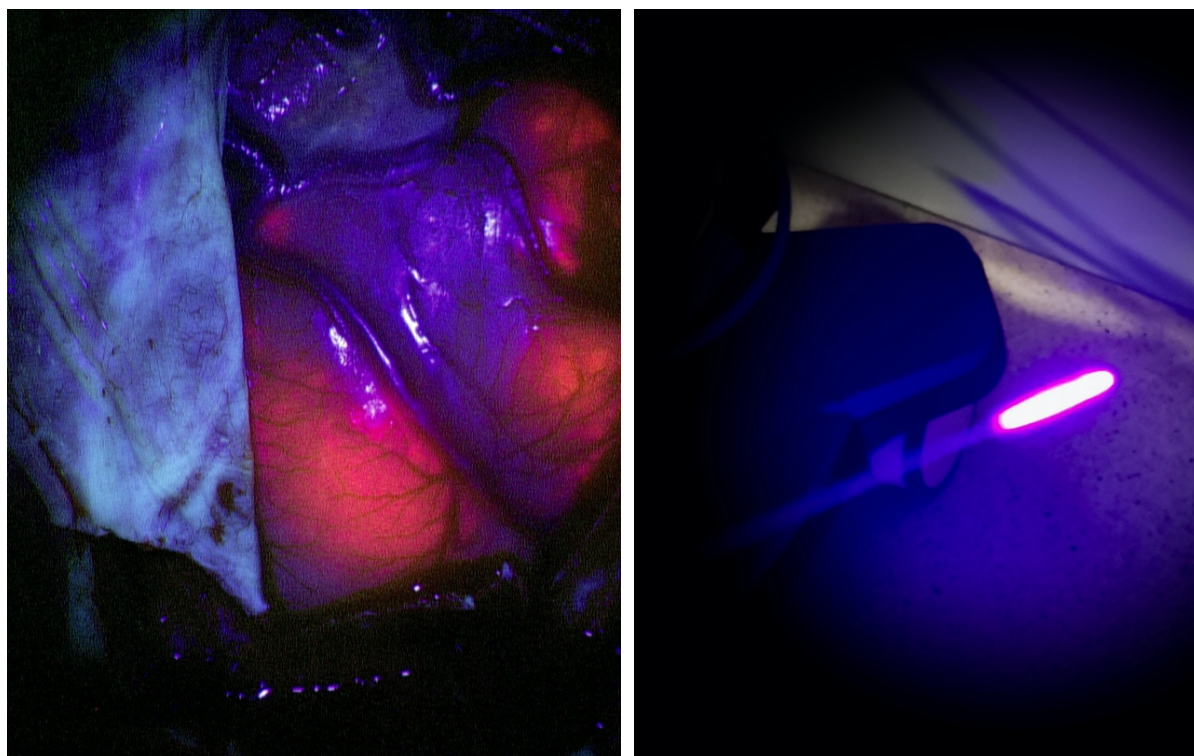


Рисунок 12. Применение метаболической флуоресцентной навигации с использованием 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК), вид в окулярах операционного микроскопа. А. Кора головного мозга у пациента с глиобластомой. Б. Изъятый материал в ходе стереотаксической биопсии

В отличие от нормальных клеток, в опухолевых имеется дефицит феррохелатазы, что приводит к значительному повышению уровня протопорфирина IX в клетках опухоли в течение нескольких часов. В

результате, для различных опухолей, флуоресцентный контраст между опухолевой и окружающей тканью увеличивается в 10–15 раз.

Визуализация флуоресценции осуществляется фильтром операционного микроскопа в области спектра с максимумом длины волны 635 нм, обеспечивая возможность обнаружения опухоли и уточнения границ ее распространенности.

Взятие опухолевой ткани в операционной происходит под визуальным контролем нейрохирурга, морфолога с применением метаболической 5-АЛК навигации (рис. 12, 13), что способствует получению достаточного количества живых опухолевых клеток или тканей из различных участков опухоли для осуществления цитологической, морфологической и молекулярно-генетической диагностики нейроэпителиальных опухолей.

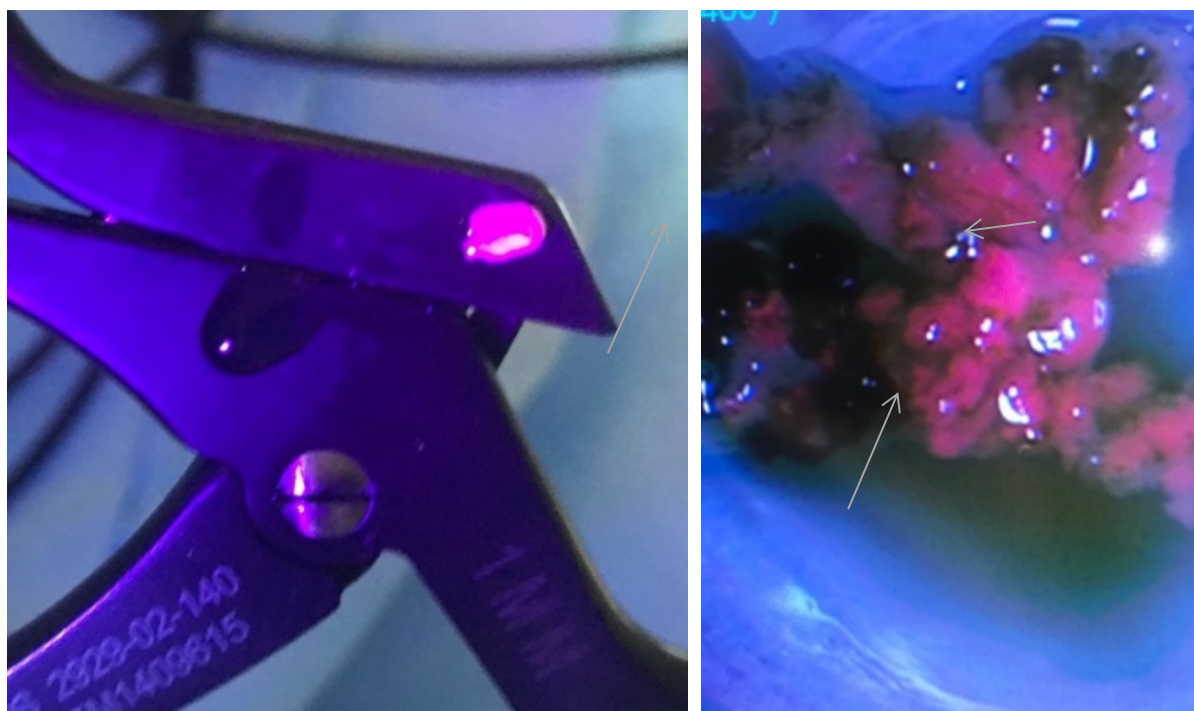


Рисунок 13. Стрелками обозначены удаленные метаболически активные фрагменты нейроэпителиальной опухоли высокой степени злокачественности, четко визуализируемые с применением фильтра операционного микроскопа после введения больному препарата 5-АЛК за 2 часа до операции

Стереотаксическая биопсия опухоли

Роль стереотаксической биопсии (СТБ) головного мозга в диагностике и оценке патоморфоза первичных и вторичных опухолей головного мозга неуклонно возрастает. Применение этой методики позволяет максимально малоинвазивным путем верифицировать диффузные и глубинно расположенные опухоли головного мозга.

Цель биопсии – наиболее васкуляризированный, или метаболически активный участок патологической ткани по данным ПЭТ-КТ. Точку забора ткани определяют методом совмещения MRT BRAVO с DTI, 2D-TOF, 3D-TOF, PC, T2*, ASL, 1H, SWAN режимами (рис. 14).

При необходимости МРТ модальности в навигационной системе совмещаются с данными РКТ, ПЭТ-КТ с 11С-метионином, траектория также учитывает данные построения ассоциативных, коммисуральных или проекционных трактов (рис. 15) при локализации опухоли в функционально значимых зонах головного мозга.

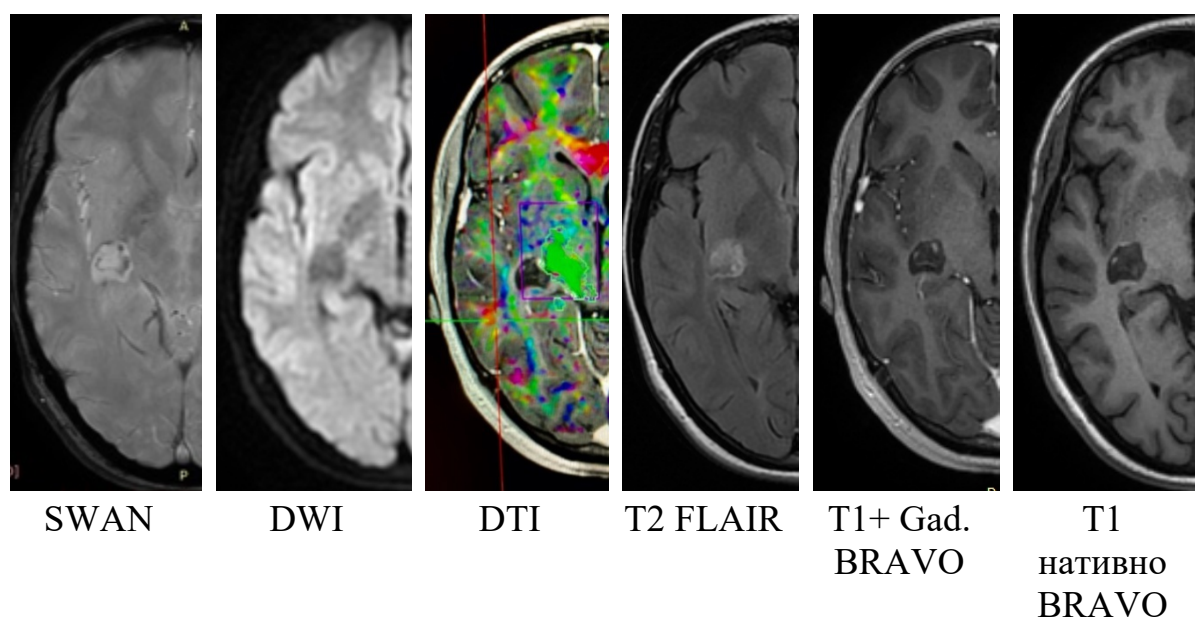


Рисунок 14. МР-перфузия (T2*, ASL) с целью выбора области стереотаксической биопсии. Участкам гиперперфузии соответствует максимальная малигнизация опухоли

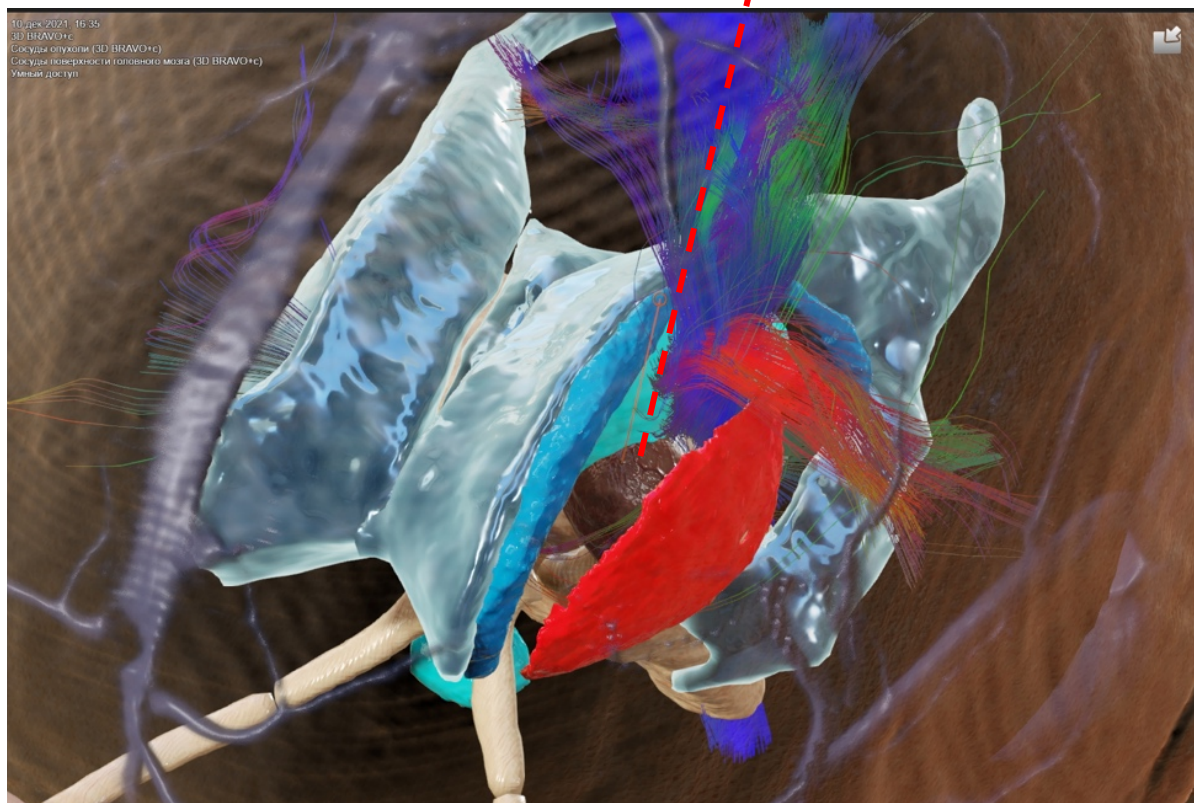


Рисунок 15. 3D моделирование. Планируемая траектория СТБ обозначена пунктирной линией. Визуализирована хиазма, сагиттальный синус, желудочковая система, наружная капсула, опухоль и кортикоспинальный путь.

По данным международного исследования «Complications following stereotactic needle biopsy of intracranial tumors (2017)», проанализировано 7514 пациентов после СТБ. Наиболее частым осложнением было внутри опухолечное кровотечение, которое было диагностировано у 5,8% пациентов. Факторы риска кровотечения в данном исследовании были достоверно ассоциированы с возрастом выше 40 лет, гидроцефалией и отеком головного мозга. Смертность в стационаре после СТБ составила около 2,8%. По данным Ростовского НМИЦ онкологии, частота микрокровоизлияний в зоне изъятия биоматериала после СТБ составляет почти 30%.

Для предотвращения кровоизлияний при выполнении СТБ в Ростовском НМИЦ онкологии разработан способ профилактики таких осложнений, который заключается в следующем: при появлении интраоперационных признаков кровотечения из биопсионной иглы извлекался стилет. В пустотелый стилет до полного заполнения нагнетался

гемостатический текучий препарат. Заполненный текучим гемостатическим материалом стилет вводился в канюлю биопсийной иглы. После совмещения окон канюли и стилета, то есть, в зону изъятия опухолевого материала, проводилось дополнительное введение препарата Floseal ® общим объемом не более 1,5–2 см³.

По данным интра- и послеоперационной РКТ нейровизуализации, признаки кровоизлияний после СТБ у пациентов, которым была применена данная методика, не зафиксированы. Таким образом, предложенный способ предупреждения кровоизлияний при выполнении биопсии опухолей головного мозга с использованием текучей гемостатической матрицы обеспечивает надежный гемостаз в зоне забора биопсийного материала.

Послеоперационный период

Агрессивность течения злокачественных глиом головного мозга и их устойчивость к лечению обусловлена неконтролируемой пролиферацией опухолевых клеток, нарушением регуляции процессов апоптоза, активными процессами ангиогенеза. При этом качество жизни больных после оперативного вмешательства может снижаться, а после проведения химиолучевого лечения неврологический дефицит может нарастать. В патогенезе первичных нейроэпителиальных опухолей большую роль играет перифокальный отек, который даже после удаления первичного очага длительно сохраняется, поддерживает различные виды смещений головного мозга.

На фоне проводимой химиолучевой терапии возможно развитие дополнительных лучевых повреждений, токсико-метаболических повреждений головного мозга, что ведет к сохранению или усугублению неврологического дефицита, в совокупности с нарастающими когнитивными расстройствами. Таким образом, воздействие на остаточную опухоль и перифокальную зону, представляет актуальную проблему лечения злокачественных глиом головного мозга.

Поиски способов сопроводительной терапии, применяемой в нейроонкологии, показывают перспективность разработки TTF-терапии. Из-за контактного способа подведения электрических импульсов на кожу волосистой части головы, не всегда удастся избежать побочных локальных осложнений TTF терапии. Новые возможности в раннем послеоперационном периоде и в терапии сопровождения на этапе проведения лучевой терапии, открывает неинвазивная технология транскраниального лечения импульсным магнитным полем на ложе удаленной опухоли с ее перифокальной зоной в сочетании с воздействием на проекцию гипоталамуса сверхнизкочастотным электромагнитным полем.

Адьювантная дистанционная лучевая терапия

Адьювантная дистанционная лучевая терапия начинается в сроки от 2-х до 4-х недель после операции. Больные с глиальными новообразованиями головного мозга подвергаются дистанционной конформной лучевой терапии, наиболее эффективным является облучение на линейных ускорителях электронов.

MRT головного мозга выполняется непосредственно перед началом лучевой терапии с использованием следующих параметров сканирования: квадратная матрица, аксиальная толщина среза 1,0–1,2 мм, интервал между срезами 0. Рекомендуемые последовательности сканирования T2/FLAIR, T1 Bravo, T1 Bravo + C. Интервал между исследованием и началом лучевой терапии не превышал 5 дней.

Разметка производится с обязательной иммобилизацией головы пациента при помощи фиксирующей термопластической маски всей головы с захватом подбородка, при необходимости - шеи с надплечьями. Маска в обязательном порядке комбинируется с подголовником, размер которого подбирается в зависимости от размера и формы головы, а также длины шеи пациента для обеспечения его комфортного положения. При этом,

фиксирующее устройство должно обеспечивать стабильное воспроизводимое положение головы. При планировании облучения КТ-сканирование выполняется с толщиной среза 1,0 мм в условиях масочной фиксации без использования контрастного вещества. Область сканирования начинается с макушки головы до нижнего края нижней челюсти.

Все наборы изображений сопоставляются и объединяются в единых компьютерных программах. Контроль над объединением осуществляет радиотерапевт. Размечаются следующие критические структуры: глаза; хрусталики; зрительные нервы; хиазма; зрительные тракты; ствол головного мозга; улитки; полукружные каналы. Целевые структуры (GTV) окантовываются радиотерапевтом и включают в себя опухоль и ложе удаленной опухоли. В необходимый клинический объем (CTV) необходимо включать GTV + 2 см (глиомы Grade III–IV), GTV + 0,5 см (при глиомах низкой степени злокачественности) с ограничением отступа на границе биологических барьеров. Выбор дозы и количества фракций осуществляют исходя из гистологической структуры опухоли, объема мишени и ее взаимоотношения с критическими структурами. Разовая очаговая доза (РОД) составляет 2–3 Гр. При глиомах низкой степени злокачественности GII СОД составляет 50–54 Гр, при глиомах GIII–GIV – СОД 60 Гр. Сеансы лучевой терапии проводятся 1 раз в день, 5 дней в неделю, от 18 до 30 фракций.

Основные режимы противоопухолевой лекарственной терапии глиальных опухолей ЦНС

Рекомендовано при глиомах проведение ХТ в одном из следующих режимов в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента:

- в режиме PCV: ломустин (CCNU) 100 мг/м^2 – день 1 + винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ – дни 1, 8 + прокарбазин 70 мг/м^2 – дни 8–21; каждые 6 нед (стандартный режим при Grade III);

- в режиме РС: ломустин (CCNU) 100 мг/м² – день 1 + прокарбазин 60 мг/м² – дни 1–14; каждые 6 нед; в режиме ломустин (CCNU) 110 мг/м² – день 1; каждые 6 нед. темозоломид 5/23: 150–200 мг/м² – дни 1–5; каждые 28 дней (стандартный режим при Grade III–IV);
- темозоломид в составе химиолучевой терапии 75 мг/м² – ежедневно на протяжении всего курса ЛТ (стандартный режим при Grade III–IV);
- темозоломид 150–200 мг/м² – дни 1–5 + цисплатин/карбоплатин (карбоплатин AUC 3 или цисплатин 80 мг/м² – день 1); каждые 4 нед.; в режиме темозоломид 150 мг/м² – дни 1–5 + цисплатин 20 мг/м² – дни 1–5; каждые 4 нед.;
- темозоломид 7/7: 100 мг/м² – дни курса 1–8 и 15–22, повтор каждые 28 дней.

При рецидивах злокачественных глиом проведение ХТ рекомендовано в одном из следующих режимов в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента:

- в режиме бевацизумаб 5–10 мг/кг – дни 1, 15 + иринотекан 125–200 мг/м² – дни 1, 15; каждые 28 дней;
- в режиме бевацизумаб 5–10 мг/кг – дни 1, 15, 29 + ломустин** 90 мг/м² – день 1; каждые 6 нед; в режиме бевацизумаб 5–10 мг/кг – дни 1, 15 + ломустин 40 мг/м² – дни 1, 8, 15, 22; каждые 6 нед;
- в режиме бевацизумаб 5–10 мг/кг – дни 1, 15; каждые 28 дней.

Сопроводительная терапия

Кортикостероидная терапия (дексаметазон, преднизолон и др.). проводится при наличии нарастающего неврологического дефицита и признаках отека головного мозга (головная боль, спутанность сознания). Дозы кортикостероидной терапии зависят от выраженности симптоматики. Подбирается минимальная необходимая доза. После регресса симптомов

необходимо постепенное снижение дозировки, при отсутствии возобновления симптомов – полная отмена препарата.

При подозрении на лимфому ЦНС использование кортикостероидов не рекомендовано до морфологической верификации, за исключением ситуаций, когда отек и дислокация головного мозга угрожают жизни пациента.

Одновременно с кортикостероидной терапией рекомендовано использовать гастропротекторы (H₂-гистаминные блокаторы или блокаторы протонной помпы).

Салуретики (фуросемид), осмотические диуретики (маннитол) рекомендованы к применению при выраженном отеке и дислокации мозга в комплексе с кортикостероидами, но только в условиях отделений интенсивной терапии.

Противосудорожная терапия используется в случаях наличия судорожного синдрома (в том числе в анамнезе) или признаков эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.

Профилактическое применение антиконвульсантов у пациентов без истории эпилептических приступов не рекомендовано.

У пациентов, которым предполагается проведение химиотерапии, рекомендовано использование антиконвульсантов, не индуцирующих ферменты печени: вальпроевая кислота, ламотриджин, левитирацетам. Использование карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала и др. не рекомендовано.

Следует помнить, что при планировании оперативного лечения с использованием метаболической флюоресцентной навигации, только левитирацетам не подавляет 5-ALK свечение в специализированном фильтре операционного микроскопа.

Характеристика и особенности ведения пациентов с отдельными видами опухолей головного мозга

Классификация TNM не применяется при первичных опухолях ЦНС. Определяющим как в тактике лечения, так и в прогнозе заболевания является морфологический или морфогенетический диагноз. Каждому диагнозу, на основе рандомизированных исследований, присвоена степень злокачественности опухоли Grade (G) от I до IV. Диагноз должен быть интегративным, включающим:

- гистологическое строение;
- степень злокачественности, согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС;
- молекулярную информацию (например, для глиом: *IDH-I/II* коделеция *1p/19q*, мутации *TERT* и *ARTX* или «опухоль БДУ», или «неклассифицируемая опухоль»);
- указание локализации и распространения опухолевого процесса;
- указание ранее проведенных лечебных мероприятий;
- рентгенодиагностические данные по критериям локализации и гистологической структуры;
- возраст пациента;
- общесоматический статус;
- наличие сопутствующих заболеваний;
- избирательная гипо- и гиперчувствительность к фармакологическим препаратам.

Составление плана лечебных мероприятий осуществляется консилиумом с участием нейрохирургов, врачей рентгенодиагностики с привлечением специалистов смежных специальностей (неврологов, врачей-радиотерапевтов, онкологов, офтальмологов и др.). Основанием для

конкретизации плана лечебных мероприятий является необходимое сочетание верифицированных данных.

Пилоцитарная астроцитома (GI)

Пилоцитарные астроцитомы являются неинфильтративными глиомами низкой степени злокачественности. Они составляют 0,5–5% от всех интракраниальных образований у взрослых и до 20% от всех опухолей ЦНС у детей.

Пилоидные астроцитомы возникают главным образом в мозжечке, спинном мозге и зрительных путях, причем последние особенно часто встречаются у пациентов с нейрофиброматозом типа I. Пилоцитарные астроцитомы представляют собой так называемое заболевание одного патологического процесса. На сегодняшний день выявлены только изменения в клеточном сигнальном пути *RAS-RAF-MEK-ERK*. Прогноз в целом крайне благоприятный, хотя выживаемость значительно снижается с увеличением возраста и низкой степенью резекции опухоли.

Тотальное удаление является стандартом медицинской помощи при пилоцитарных астроцитомах и прямо коррелирует с наиболее благоприятным прогнозом. Так, общая выживаемость за 10 лет достигает 100%, по сравнению с 74% у тех пациентов, кому была выполнена субтотальная резекция.

Поэтому в случае субтотальной резекции рекомендуется регулярное наблюдение. Динамическое наблюдение рекомендовано и пациентам в возрасте до 3 лет с бессимптомными пилоидными астроцитомами зрительных путей на фоне нейрофиброматоза 1 типа. Это связано с возможностью длительного бессимптомного течения опухоли и позволяет отложить проведение любого вида лечения на более поздние сроки, что особенно актуально для младшей возрастной группы.

Роль предварительной адъювантной химиотерапии или лучевой терапии субтотально резецированной пилоцитарной астроцитомы являлось предметом споров до недавнего времени.

В современных протоколах лечения глиом низкой степени злокачественности (LGG) у детей (SIOP, HIT LGG), чаще всего используют комбинацию препаратов винкристин и карбоплатин. Лучевая терапия является стандартом в лечении остаточной опухоли, в том числе, и как самостоятельный метод лечения, при функционально-значимых локализациях процесса.

Диффузные глиомы низкой степени злокачественности (GII)

Диффузные глиомы низкой степени злокачественности включают диффузные астроцитомы GII и олигодендроглиомы. Ранняя и максимальная безопасная резекция является стартовой терапией для пациентов с такой патологией.

Послеоперационное ведение основывается на стратификации риска. Необходимо указать, что понятие «глиома низкого риска» и «глиома высокого риска» сильно варьируется в литературе. Согласно обновленной классификации ВОЗ 2016 года, глиомы низкой степени злокачественности разделяют на три диагностические и прогностические подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия мутации *IDH1/2* и делеции *1p/19q*.

Опухоли *IDH*-мутантного типа и с ко-делецией *1p/19q* (которые соответствуют олигодендроглиомам) имеют лучший прогноз, после чего следует *IDH*-мутантный тип, *1p/19q* интактные опухоли, далее следуют опухоли *IDH*-дикого типа. Низкий риск при глиоме низкой степени злокачественности подразумевает, что это пациент моложе 40 лет, у которого отсутствуют очаговые и общие неврологические симптомы, кому была выполнена тотальная резекция опухоли *IDH*-мутантного типа +/- ко-делеция *1p/19q*. У таких пациентов тактика наблюдения включает в себя проведение МРТ каждые 3–6 месяцев.

Анализ долгосрочных данных исследования EORTC 22845 Европейской организации по изучению и лечению рака показал эквивалентную общую выживаемость при немедленной лучевой терапии против отсроченной лучевой терапии, выполненной при диагностировании прогрессии заболевания. Тем не менее, стоит отметить, что немедленная лучевая терапия значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования до 2 лет.

Высокий риск при глиоме низкой степени злокачественности подразумевает, что это пациент старше 40 лет, у которого присутствуют очаговые и общие неврологические симптомы, опухоль более 5 см в диаметре, или кому была выполнена субтотальная резекция. Эти параметры основаны на стратификации риска в исследованиях 3 фазы EORTC 22033/2603/384 и RTOG.

Глиомы *IDH* дикого типа низкой степени злокачественности в настоящее время рассматриваются как опухоли высокого риска, так как обычно они имеют общие молекулярные особенности и аналогичное клиническое течение, схожее с глиобластомой *IDH* дикого типа. Таким образом, лечение астроцитомы *IDH* дикого типа проводится как лечение глиобластомы, хотя ни в одном из исследований не проводилась конкретная оценка этой подгруппы.

Актуальным стандартом послеоперационного лечения высокого риска глиом *IDH*-мутантного типа низкой степени злокачественности является фокальная лучевая терапия до 50–54 Gy с последующими 6 циклами адъювантной химиотерапии прокарбазин+ломустин+винкристин (схема PCV). Данные рекомендации базируются на основе недавно опубликованных долгосрочных данных исследования фазы 3 RTOG 9802. В этом исследовании сравнивали стандартную лучевую терапию с режимом стандартной лучевой терапии, после которой следовали 6 циклов адъювантной химиотерапии PCV (глиома низкой степени злокачественности высокого риска: пациенты младше 40 лет с субтотальной

резекцией или пациенты старше 40 лет). Было продемонстрировано увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости после комбинированного лечения: медиана выживаемости без прогрессирования заболевания увеличилась с 4,0 до 10,4 года, а общая выживаемость возросла с 7,8 до 13,3 года (отношение шансов 0,59; $p=0,003$). Результаты этого исследования также показали, что немедленное послеоперационное лечение, включающее лучевую терапию и химиотерапию PCV, превосходит режим, когда имеет место изначально радиотерапия, а режим химиотерапии PCV назначают при прогрессии заболевания. Однако в современной практике PCV часто заменяют одним ломустином ввиду меньшего количества токсических эффектов и мнения, что винкристин не проходит через гематоэнцефалический барьер, а прокарбазин имеет очень ограниченную эффективность. Более того, в реальной клинической практике вместо PCV часто используется темозоломид, как наиболее хорошо переносимый алкилирующий агент.

Со временем признание того факта, что анапластические олигодендроглиомы являются химиочувствительными, в сочетании с надеждой, что можно избежать когнитивных нарушений после лучевой терапии, породило дополнительный интерес к изучению отдельных режимов химиотерапии у пациентов с глиомами высокого риска низкой степени злокачественности, в частности олигодендроглиомами.

Стоит отметить, что режим химиотерапии формально еще не сравнивался с режимом химиорадиотерапии при глиоме низкой степени злокачественности. Однако совсем недавно были опубликованы интересные данные – первые результаты исследования фазы 3 EORTC 22033/26033, где сравнивали использование различных доз темозоломида с лучевой терапией при глиоме высокого риска низкой степени злокачественности (определяемой как один из критериев: возраст >40 лет, прогрессия заболевания, опухоль >5 см или пересекающая среднюю линию, либо клинически грубые неврологические симптомы). Не было получено

различий в выживаемости без прогрессирования между группами лечения, и особенно среди пациентов с глиомой с ко-делецией *1p/19q* низкой степени злокачественности. Тем не менее необходим долгосрочный анализ для установления влияния на общую выживаемость.

Диффузные глиомы высокой степени злокачественности (GIII)

Диффузные глиомы высокой степени злокачественности включают анапластические астроцитомы GIII ВОЗ и анапластические олигодендроглиомы. Стандарт оказания медицинской помощи пациентам с глиомами высокой степени злокачественности – максимально безопасная хирургическая резекция с последующей химиорадиотерапией, основанная на отдаленных результатах трех исследований III фазы и первых результатах исследования CATNON.

Химиорадиотерапия включает в себя лучевую терапию до 60 Gy с проведением последующих 6 циклов адъювантной химиотерапии PCV либо с одновременной и адъювантной терапией темозоломидом. Промежуточный анализ исследования CATNON, опубликованный в 2017 году, показал, что при анапластических астроцитомах с интактным статусом *1p/19q* (для исключения олигодендроглиом) добавление 12 циклов темозоломида к лучевой терапии по сравнению с одной радиотерапией улучшает показатели выживаемости: выживаемость без прогрессирования заболевания 3,6 лет против 1,5 лет; медиана общей выживаемости еще не рассчитана против 3,4 лет; отношение шансов 0,65, 95% ДИ 0,45–0,93).

В настоящее время в исследовании CODEL изучается, может ли темозоломид заменить PCV при анапластической олигодендроглиоме с ко-делецией *1p/19*. В частности, сравнивают лучевую терапию, сопровождаемую PCV, с лучевой терапией с одновременной и адъювантной химиотерапией темозоломидом. Кроме того, сегодня исследуется вопрос о том, можно ли отложить лучевую терапию для предотвращения нейротоксичности, индуцированной радиотерапией, в этих

химиочувствительных опухолях (ко-делеция *1p/19q*). Так, в исследовании POLCA сравнивают послеоперационную лучевую терапию плюс PCV против PCV плюс отложенная лучевая терапия при прогрессии.

Эпендимома (GI-II-III)

Эпендимомы составляют около 2% опухолей ЦНС и 7% всех глиом. Эпендимальные опухоли имеют нейроэктодермальное происхождение, как и другие глиомы. Поскольку частота встречаемости, как и пилоцитарной астроцитомы выше среди детей и молодых людей, уровень доказательности вмешательств выше в педиатрической популяции.

Классификация CNS WHO 2016 года в основном использует гистологические критерии для разделения эпендимальных образований на 3 степени (GI-GII-GIII) и пять отдельных категорий, с добавлением новой особенности эпендимомы, *RELA fusion-positive*. Эпендимальные опухоли GI степени определяются только по гистологическим критериям. В свою очередь определить точное гистологическое различие GII и GIII WHO является крайне сложным и играет противоречивую прогностическую роль. Так, в 2017 году международный консенсус определил девять молекулярных подгрупп эпендимом, характеризующихся различными эпигенетическими и генетическими изменениями в зависимости от локализации в ЦНС и возраста. Такая молекулярная стратификация, по-видимому, более точно отражает прогноз, чем гистологические критерии в отдельности, особенно среди эпендимом GII-GIII степеней.

Хирургическое лечение является основным, а тотальная резекция рассматривается наиболее важным независимым прогностическим фактором среди всех степеней злокачественности (GI -GII-GIII). В случае субтотальной резекции следует по возможности рассматривать повторную операцию для достижения объема удаления как при тотальной резекции. Кроме того, через 2–3 недели после операции все виды эпендимом, независимо от степени злокачественности по результатам гистологического

исследования, должны быть стадированы согласно результатам краниоспинальной МРТ. В случае отрицательных результатов МРТ, далее должен быть выполнен цитологический анализ цереброспинальной жидкости (когда это безопасно) из-за риска диссеминации и соответствующих последствий для лечения. Пациенты с метастатическими эпендимомами должны получить лучевую терапию на область краниоспинального перехода до 36 Gy и дополнительное прицельное облучение ложа опухоли.

Эпендимомы GI степени не инфильтративны и часто излечимы при тотальной резекции. Послеоперационная лучевая терапия обычно применяется у взрослых пациентов с внутричерепными эпендимомами GIII (независимо от степени резекции) и субтотально резецированными внутричерепными эпендимомами GII степени. Лучевая терапия также обычно используется при субтотально резецированных спинномозговых эпендимомах, независимо от степени злокачественности. Роль химиотерапии пока остается недоказанной, несмотря на проведение обширных исследований в этой области.

Глиобластома (GIV)

Из всех первичных опухолей головного мозга у взрослых глиобластома сопровождается самой большой летальностью. Так, большинство пациентов не доживают до года, и примерно 5% пациентов доживают до 5 лет.

В настоящий момент в двух исследованиях III фазы сообщается об улучшении этого прогноза при проведении только лучевой терапии. У пациентов с хорошим неврологическим статусом (по шкале Карновского ≥ 60) лучевая терапия до 60 Gy в течение 6 недель с одновременным ежедневным приемом темозоломида, за которым следуют как минимум 6 циклов адъювантного темозоломида (5 дней в течение 21 дневного цикла), является стандартом лечения с 2005 года (по сравнению с только лучевой

терапией: отношение шансов 0,63, 95% ДИ 0,52–0,75; $p < 0,001$). Применение адъювантной терапии темозоломидом в течение 6 циклов, по-видимому, не продлевает общую выживаемость и увеличивает частоту токсичных эффектов, связанных с лечением. Стоит отметить, что эти данные были взяты из ретроспективного анализа четырех рандомизированных исследований.

В 2015 году промежуточный анализ исследования III фазы показал существенное увеличение общей выживаемости при добавлении к адъювантной терапии темозоломидом терапии переменным электрическим током с минимальным увеличением частоты токсичных эффектов. В этом исследовании 695 пациентов были случайным образом распределены (2:1) для получения комбинированной терапии электрическим током и темозоломидом и только темозоломидом. В декабре 2017 года окончательный анализ показал, что добавление терапии электрическим током увеличивало медиану общей выживаемости примерно на 5 месяцев, от 16 до 20,9 месяцев (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,533 0,76; $p < 0,001$), и увеличило 5-летнюю выживаемость в 2,5 раза, с 5% до 13%. Важно, что во всех подгруппах пациентов был отмечен эффект от лечения электрическим током, независимо от возраста, пола, балла по шкале Карновского, статуса *MGMT* или степени резекции. В настоящее время устройство для терапии электрическим током одобрено в Европе, Израиле, Японии, Австралии и США. Кроме того, в последних актуальных клинических рекомендациях NCCN 2018 года для терапии электрическим током указан уровень доказанности 1 (NCCN, 2018).

У пациентов с глиобластомой в возрасте старше 70 лет, для которых не рассматривается проведение традиционного 6-недельного режима лучевой терапии, низкофракционированная радиотерапия в течение 3-недельного курса с одновременным и адъювантным приемом темозоломида, как недавно было показано, превосходит терапию только низкофракционированной радиотерапией (9,3 против 7,6 месяцев; $p < 0,001$)

и позволяет сократить время лечения без снижения качества жизни. Другие опции лечения для пациентов с метилированием *MGMT* включают либо только низкофракционированную радиотерапию, либо только терапию темозоломидом.

Ведение пациентов при рецидиве HGG и LGG

Рецидив пилоцитарной астроцитомы без изменения степени анаплазии может случиться и спустя 25 лет после операции, особенно при субтотальной резекции. Пациенту потребуются повторная резекция.

В свою очередь большинство диффузных глиом низкой степени злокачественности и почти все глиомы высокой степени злокачественности со временем будут рецидивировать и сопровождаются изменением степени на более высокую.

Отсутствие положительных результатов исследований III фазы и доказательств уровня 1 в клинических руководствах по ведению пациентов с прогрессией заболевания или рецидивом приводит к тому, что в реальной клинической практике используются все известные варианты лечения по отдельности или в комбинации, а участие пациентов в клинических испытаниях только активно приветствуется.

Нет единого мнения относительно наиболее подходящей терапии и в руководствах EANO и NCCN. В качестве основы для выбора терапии могут служить определенные мутации и молекулярные изменения, для которых разработана и одобрена таргетная терапия (NCCN, 2018, 2019).

Как правило, максимально безопасная повторная операция является методом выбора для всех рецидивирующих опухолей, когда это возможно. Наиболее часто используемая системная химиотерапия при прогрессирующих или рецидивирующих диффузных глиомах (ВОЗ GII-GIII-GIV) включает в себя повторную терапию темозоломидом, препараты нитрозомочевины, схему PCV и режимы с препаратами платины.

В случае рецидива глиомы низкой степени злокачественности, когда первоначальное лечение было представлено только химиотерапией, предпочтительно проведение повторной химиотерапии в сочетании с лучевой терапией.

Стоит отметить, что на настоящий момент не доказана положительная роль бевацизумаба в лечении рецидивирующей глиомы низкой степени злокачественности. При рецидивирующих глиомах высокой степени злокачественности и глиобластомах дополнительные опции лечения включают имплантационные пластины с кармустином, химиотерапию иринотеканом или этопозидом, бевацизумабом, терапией электрическим током и др.

Перспективные направления медикаментозного лечения глиом

Иммунотерапия опухоли

Стимуляция иммунной системы пациента с целью активации специфических иммунных клеток для атаки на опухолевые клетки. Стратегии иммунотерапии, которые в настоящее время изучаются при опухолях головного мозга, включают противоопухолевые, онколитические виротерапевтические препараты, моноклональные антитела (чекпойнт-ингибиторы) и адаптивную Т-клеточную терапию Tcell (CAR Tcell) (таблица 6).

Таблица 6. Исследования некоторых видов иммунотерапии первичных опухолей головного мозга у взрослых

Иммунотерапия		Препараты	Способы провокации иммунного ответа с целью уничтожения опухолевых клеток
Вакцины	вся опухоль	EGFRvIII (Риндопепимут)	Индукция иммунного ответа против всех известных и неизвестных антигенов опухоли, содержащихся в лизате опухоли
	пептидные	Глиома-ассоциированные антигены: IDH1, IL-13Ra2,	Индукция иммунного ответа против специфических иммуногенных антигенов опухоли

Иммунотерапия		Препараты	Способы провокации иммунного ответа с целью уничтожения опухолевых клеток
		Epha2, Her-2, CD133, Sox-2, Nestin	
	дендритные	Аутологичный опухолевый лизат (DCVax-L) Глиома-ассоциированные антигены	Антигены получают из резецированной опухоли. Дендритные клетки (ДК) пациента соединяют с антигенами опухоли <i>in vitro</i> . Далее сенсibilизированные ДК (содержат на поверхности АГ опухоли) повторно вводят для активации Т-клеток. Активированные Т-клетки пересекают ГЭБ и повреждают опухолевые клетки
Клеточная терапия	Адаптивная клеточная терапия (Т-клеточная терапия)	Таргеты CAR Т клеток: EGFRVIII, IL-13Ra2, CD122	Аутологичные Т-лимфоциты, полученные <i>in vitro</i> , реализуют иммунный ответ, соединяясь с белками на поверхности или антигенами опухоли или антигенами
Моноклональные антитела	Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа	CTLA-4 (Пембролизумаб) PD-1 (Николумаб) PDL-1 (Авелумаб)	Чекпойнт-ингибиторы подавляют супрессию нормального антитуморального ответа
Вирусная терапия	Инъекции онколитических вирусов	Полиовирус Вирус простого герпеса	Генетически модифицированный вирус не способен убивать нормальные клетки мозга, но сохраняет способность непосредственно убивать опухолевые клетки, что инициирует вторичный противоопухолевый ответ

Примечание. CAR=рецептор химерного антигена; CTLA-4=цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4; PD-1=белок запрограммированной смерти 1; PD-L1=лиганд 1 запрограммированной смерти 1.

Дендритные вакцины

В настоящее время проводятся исследования III фазы по эффективности дендритных вакцин (лизат опухоли и пептидные), NCT0045968 и NCT02546102 соответственно. Кроме того, продолжаются исследования II и III фазы по изучению эффективности чекпойнт-ингибиторов для лечения глиобластомы (Huang J., Liu F., Liu Z. et al., 2017),

в частности, ниволумаба у пациентов с впервые диагностированной глиобластомой, а также в зависимости от статуса метилирования *MGMT* (NCT02667587 и NCT02617589).

Таргетная терапия

Как известно, таргетная терапия подавляет aberrантные пути передачи сигналов в первичных опухолях головного мозга. Большинство таргетных агентов представляют собой либо внеклеточные моноклональные антитела, либо внутриклеточные низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы. Наиболее частыми сигнальными путями, для которых разрабатывается таргетная терапия, являются пути фактора роста опухоли (такие как PDGF/PDGFR, EGF/EGFR), пути ангиогенеза (VEGF/VEGFR) или внутриклеточные пути обоих процессов (такие как путь PI3K/AKT/mTOR, MAPK путь и поли-АДФрибоза полимеразная система [PARP]). Другие молекулярные мишени включают гистондеацетилазы и протеасомы. В настоящее время единственное продолжающееся исследование III фазы оценивает добавление к терапии ингибитора PARP (велипариб) при глиоме со статусом метилирования *MGMT* (NCT02152982).

Генная терапия

Что касается генной терапии, то в настоящий момент используются вирусы, клеточные носители (стволовые клетки) и наномолекулы в качестве векторов для доставки генов в клетки-мишени и модификации известных онкогенных мутаций или сенсibilизации опухолевых клеток к лечению. Текущие исследования по рецидивирующим глиомам высокой степени злокачественности включают фазу II с использованием репликационно-компетентного ретровирусного вектора (NCT02414165) и фазу I с использованием генетически модифицированных нервных стволовых клеток (NCT02192359, NCT02015819).

Конвекционно-усиленная доставка

С помощью конвекционно-усиленной доставки происходит поступление более крупных молекул медикаментозного агента непосредственно в ЦНС через стереотаксически размещенные катетеры, тем самым снижая системную токсичность. При использовании градиента давления, а не градиента концентрации в опухоли могут достигаться их более эффективные концентрации. Соединения, созданные для конвекционно-усиленной доставки, включают рекомбинантный токсин, состоящий из IL13 и модифицированной формы *Pseudomonas* exotoxin (NCT02858895), и нанолипосомалиринотекан (NCT02022644).

Генетическое картирование

Создание «The Cancer Cell Map Initiative» направлено на картирование геномной сети опухолевых клеток для идентификации ключевых факторов, влияющих на опухоль, и генетического влияния на лечение. Такое картирование приведет к разработке испытаний препаратов на основе биомаркеров, в которых лечение будет основано на молекулярных факторах, а не только на гистологическом типе. Геномные платформы смогут улучшить диагностику, стратификацию риска и выбор лечения возможно в ближайшем будущем. Биомаркер-основанные исследования первичных опухолей головного мозга в настоящий момент включают INSIGHt (NCT02977780), N2M2 (NCT03158389) и GBM AGILE.

Заключение

Несмотря на несомненные успехи в лечении глиальных опухолей высокой степени злокачественности, достигнутые за последние 15 лет, только у небольшого числа больных удастся получить хотя бы 3-летнюю продолжительность жизни. Большинство больных погибает в первый год от момента постановки диагноза и начала лечения. Быстрый рост опухоли

после ее циторедуктивного удаления не позволяет получить хоть сколько-нибудь обнадеживающего результата.

В последние годы отмечен прорыв в развитии молекулярно-генетических методов как в фундаментальных исследованиях, так и достижениях в современной фармакологии. Необходима дальнейшая работа, чтобы понять роль стволовых клеток глиомы в возникновении первичных опухолей головного мозга и как различные режимы терапии могут использоваться в таких условиях. Несмотря на то, что очень немногие исследования перешли к III фазе, последние достижения в области иммунотерапии, таргетной и комбинированной терапии дают некоторую надежду.

Дальнейший анализ опухолевой ДНК, микроРНК и белков злокачественных глиом позволит дополнительно уточнить важные особенности биологии этих опухолей и, возможно, приведет к появлению новых стратегий диагностики и лечения. В идеале совместные результаты фундаментальных биологических исследований и итоги практической лечебной деятельности должны привести к созданию платформы, которая будет содержать эпидемиологические, клинические, диагностические, патогистологические, геномные данные по всему миру, что оптимизирует исследования в поиске новых таргетных мишеней и фармакологических субстанций, улучшающих результаты лечения больных.

Контрольные вопросы по теме «Нейроэктодермальные опухоли ЦНС»

1. В случае дискордантных результатов гистологического описания и молекулярно-генетических маркеров, что является более информативным в установке нейронкологического диагноза?
2. Дайте определение глиобластомы в версии CNS WHO 2021.
3. Дайте определение первичных опухолей головного мозга и назовите частоту встречаемости первичных опухолей головного мозга?

4. Какие глиальные опухоли относятся к ВОЗ 2016 GI типу?
5. Какие глиальные опухоли относятся к ВОЗ 2016 GII типу?
6. Какие глиальные опухоли относятся к ВОЗ 2016 GIII типу?
7. Какие глиальные опухоли относятся к ВОЗ 2016 GIV типу?
8. Какие сроки установки морфологического диагноза в нейроонкологии?
9. Какие факторы риска развития глиальных опухолей головного мозга?
10. Какие шкалы для стандартизации состояния пациента используют при опухолях ЦНС?
11. Какие опухоли называются глиальными, их основные типы согласно классификации ВОЗ 2016 года?
12. Каковы основные особенности адъювантной дистанционной лучевой терапии при пилоцитарных астроцитомах?
13. Каковы основные особенности адъювантной дистанционной лучевой терапии при диффузных глиомах?
14. Каковы показания для выполнения стереотаксической биопсии опухоли головного мозга?
15. Каковы принципы ведения пациентов при рецидиве HGG и LGG?
16. Каковы ранние симптомы опухолей головного мозга?
17. Каковы современные тенденции в экспериментальном моделировании глиобластомы?
18. Мутация V600E, ее роль в нейронкогенезе пилоцитарных астроцитов?
19. Назовите кардинальное отличие глиобластомы от анапластической астроцитомы?
20. Назовите основные диагностические маркеры в нейроонкологии?
21. Назовите основные молекулярные маркеры характеризующие классификационные типы опухолей глиального ряда?
22. Назовите основные нейровизуализационные методики в диагностике глиом высокой и низкой степени злокачественности?
23. Назовите основные особенности пилоидной астроцитомы?

24. Назовите основные прогностические молекулярные маркеры в нейроонкологии?
25. Назовите особенности сопроводительной терапии при опухолях головного мозга?
26. Назовите принципиальное отличие классификации опухолей глиального ряда ВОЗ 2021 от классификации опухолей глиального ряда ВОЗ 2016?
27. Назовите процент злокачественных форм первичных опухолей головного мозга?
28. Назовите роль гормональных факторов в развитии глиальных опухолей высокой степени злокачественности?
29. Охарактеризуйте роль фермента изоцитратдегидрогеназы в нейронкогенезе?
30. Перечислите актуальные молекулярные маркеры в прогнозе и диагностике глиальных опухолей CNS WHO 2016?
31. Перечислите критерии степени циторедукции при удалении глиальных опухолей головного мозга?
32. Перечислите основные нейронкогенные синдромы в нейрохирургии?
33. Перечислите основные прогностические факторы для диффузных глиом низкой степени злокачественности в «домолекулярную эру диагностики»?
34. Перечислите основные режимы противоопухолевой лекарственной терапии глиальных опухолей ЦНС?
35. Перечислите особенности детских глиом в версии классификации CNS WHO 2021?
36. Перечислите характеристики эпендимом GI-III?
37. Порядок формулировки диагноза в нейроонкологии?
38. Роль диффузно-тензорной МРТ функциональной нейрохирургии?
39. Роль классификации TNM при первичных опухолях ЦНС?
40. Укажите особенности глиобластом (GIV)?

41. Укажите особенности диффузных глиом высокой степени злокачественности (GIII)
42. Укажите особенности диффузных глиом низкой степени злокачественности (GII)?
43. Что значит предоперационное планирование оперативного вмешательства?
44. Что такое адаптивная гибридная нейрохирургия?
45. Что такое интегрированный диагноз в нейроонкологии?
46. Что такое метаболическая флуоресцентная навигация опухолей головного мозга?
47. Что такое функционально-значимая зона головного мозга?

Ситуационные задачи по теме: «Нейроэктодермальные опухоли ЦНС»

Задача 1

Пациент М., 8 лет. Внешний вид больного и данные МРТ представлены на рисунке 16. Назовите нейронкогенный синдром у пациента. Каков необходимый объем нейровизуализационного обследования? Каков объем планируемого оперативного вмешательства? Какие базовые интраоперационные технологии Вы примените для безопасного удаления новообразования? Перечислите молекулярные маркеры заболевания, планируемые для диагностики заболевания? Назовите план мероприятий дальнейшей терапии.



Рисунок 16

Задача 2

Пациентка Н, 19 лет. Назовите нейркогенный синдром, представленный на рисунке 17. Какое исследование выполнено у данной пациентки? Каков необходимый объем дополнительного нейровизуализационного обследования? Каков объем планируемого оперативного вмешательства? Какие интраоперационные технологии Вы планируете использовать? Каков прогноз заболевания? Планируемая тактика лечения?

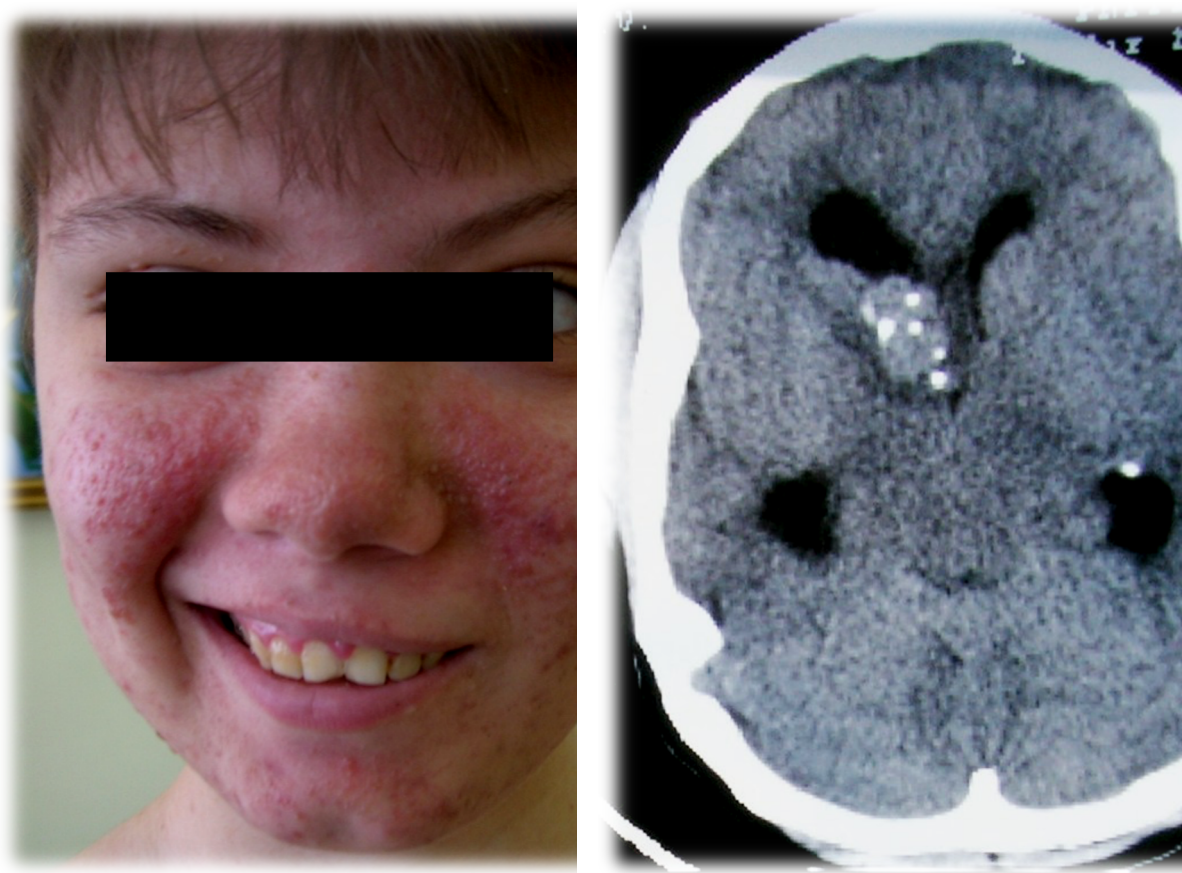


Рисунок 17

Задача 3

Пациент С, 14 лет. Назовите нейркогенный синдром, представленный на рисунке 18. Что определяется по данным МРТ нейровизуализации? Каков должен быть объем оказания медицинской помощи пациенту на современном этапе?

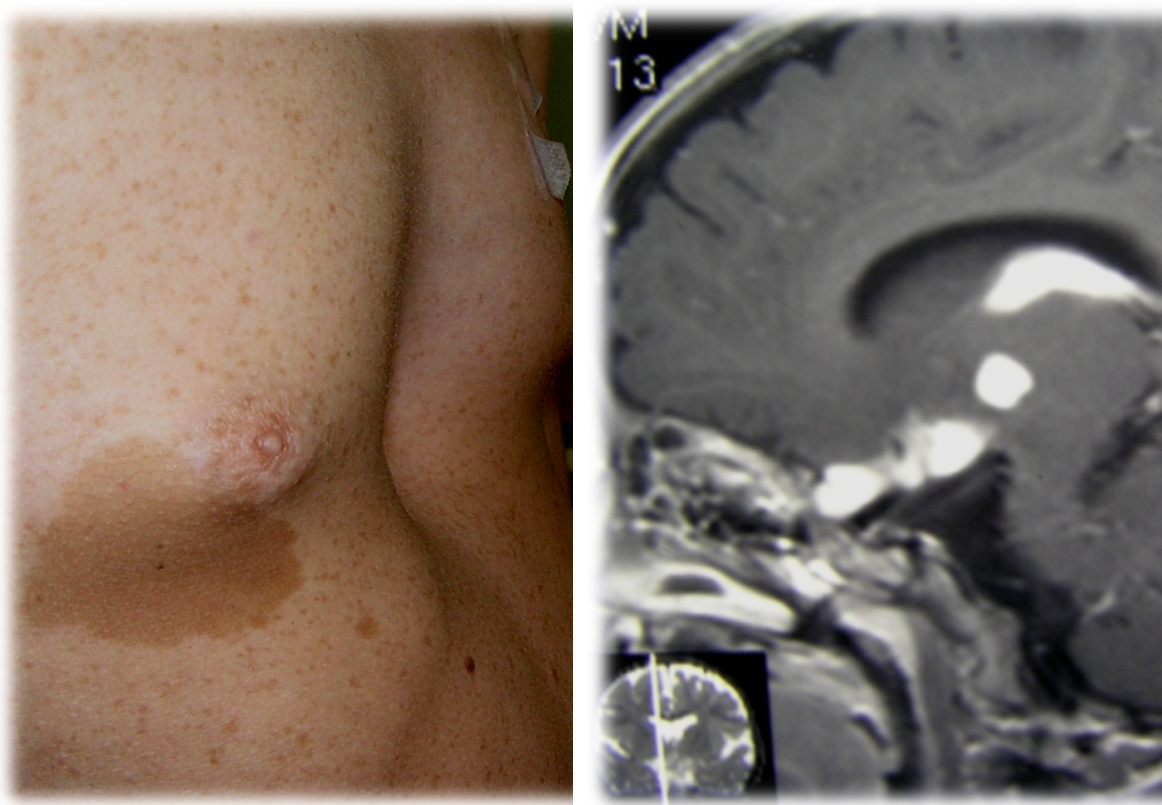


Рисунок 18

Ответы на ситуационные задачи по теме: «Нейроэктодермальные опухоли ЦНС»

Задача 1. У пациента М., 8 лет по данным портретной диагностики имеет место синдром базальноклеточных невусов Горлина-Гольца, аутосомно-доминантного типа наследования, в сочетании с опухолью спинного мозга.

При данном синдроме базалиомы, возникающие почти на всем теле являются характерным признаком заболевания. Их количество может варьировать от одной до нескольких сотен, а диаметр — от 1 до 3 см, однако с возрастом образования могут увеличиваться до 5–10 см. В 80 % случаев наблюдаются патологии развития опорно-двигательной системы, которая представлена кифосколиозом, расщеплением ребер, синостозом, прогнатией, расщеплением переднего отдела стоп и кистей, дополнительными пальцами на руках и ногах и сращением пальцев. В 20%

случаев наблюдаются аномалии глаз: слепота, глаукома, косоглазие и врожденная катаракта. В 5% случаев наблюдается умственная отсталость. У пациентов с синдромом Горлина – Гольца встречаются и аномалии развития нервной системы, представленные гидроцефалией, эпилепсией, деменцией, агенезией мозолистого тела, менингиомами и медуллобластомами. По данным МРТ у пациента имеются признаки интрамедуллярной опухоли, вероятно эпендимомы или астроцитомы. Необходимо проведение предоперационной МРТ всей ЦНС с контрастным веществом, для исключения метастазирования процесса по ликворным путям и оболочкам ЦНС. При планировании оперативного лечения следует применить технологию костно-пластической ламинотомии, нейрофизиологический мониторинг, метаболическую навигацию. После морфологической верификации опухоли (ответ эпендимомы GII) необходимо исследовать материал на наличие *RELA*-fusion, наличие плеча 1q хромосомы. Независимо от степени злокачественности эпендимомы, по результатам гистологического исследования, пациент должен быть стадирован согласно результатам краниоспинальной послеоперационной МРТ с контрастным усилением. В случае отрицательных результатов МРТ, далее должен быть выполнен цитологический анализ цереброспинальной жидкости (когда это безопасно) из-за риска диссеминации и соответствующих последствий для изменения схемы лечения. Пациент с метастатическими очагами эпендимами должен получить лучевую терапию, независимо от степени злокачественности G.

Задача 2. У пациентки Н, 19 лет имеются классические кожные проявления болезни Прингла-Бурневилля, наследственного заболевания из группы факоматозов, фенотипическими проявлениями которого являются экто- и мезодермальные опухолевидные гиперплазии. Болезнь характеризуется полисистемностью поражения с вовлечением в патологический процесс кожи, ЦНС, органа зрения, почек, сердца, легких,

опорно-двигательной и эндокринной систем. Кожные проявления болезни Прингла -Бурневилля часто сочетаются с поражением внутренних органов. У ряда больных имеет место образование узелков и бугорков в коре головного мозга, кальцинатов, в сочетании с астроцитомами. У 50% больных встречается патология органов зрения в виде гамартом сетчатки. При заболевании часто развиваются адипозогенитальная дистрофия, поражение почек с образованием двусторонних ангиомиолипом, ренальной карциномы, поликистозных изменений. Опухолевидные очаги формируются в сердце (рабдомиомы), легких (лимфангиолейомиоматоз). В ряде случаев наблюдаются костные поражения в виде гиперостозов костей черепа, длинных трубчатых костей, кистозных изменений фаланг. У 90% больных определяются изменения зубочелюстной системы. По данным РКТ нейровизуализации определяется субэпендимарное крупное узловое отграниченное образование с вкраплениями солей кальция. Асимметричная гидроцефалия. По виду и локализации образование может соответствовать субэпендимоме (субэпендимарной астроцитоме)- редкой доброкачественной G1 форме глиальной опухоли. Показано выполнение МРТ нейровизуализации в стандартных режимах с контрастным усилением. Показано выполнение оперативного вмешательства с удалением опухоли, гистологической верификацией. Исследование ликвора на бластные клетки.

При выполнении гистологического исследования в послеоперационном периоде опухоль представлена двумя типами клеток - мелкими клетками округлой формы, формирующими периваскулярные скопления (эпендимарный компонент) и вытянутыми клетками с овальными ядрами, формирующими переплетающиеся между собой пучки, иногда содержащие волокна Розенталя (астроцитарный компонент). Клетки субэпендимомы имеют многочисленные отростки, скопления которых формируют обширные бесклеточные зоны с волокнистой архитектоникой. Диагноз -субэпендимома. Больной показано выполнение МРТ в

послеоперационном периоде с оценкой радикальности удаления. При субтотальном удалении- решение вопроса о радиохирургии, после выполнения ПЭТ КТ с ^{11}C метионином. Прогноз благоприятный. Возможно проведение только радиохирургического лечения, как метода выбора.

Задача 3. У пациента имеет место нейрофоброматоз Реклингаузена - наиболее распространенная форма нейрофиброматоза. Заболевание связано с дефектом гена *NF1*, расположенного в длинном плече 17 хромосомы. Данный ген в норме кодирует выработку белка нейрофибромина. Белок нейрофибромин действует как белок-супрессор опухолей. Мутации в гене *NF1* вызывают нейрофиброматоз типа I, синдромы Уотсона и Нунан, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, а также спинальный нейрофиброматоз. При данном синдроме примерно в 40 раз чаще, по сравнению с популяционной выборкой, встречаются опухоли ЦНС, преимущественно астроцитомы и невриномы различных отделов ЦНС. По данным МРТ у ребенка определяется пилоидная астроцитома хиазмы и зрительных трактов и таламического бугра. Если не выполнено ранее, требуется МРТ головного мозга с учетом требований к стереотаксической нейрохирургии с захватом крайних точек головы и необходимым отступом от них. Пациенту после верификации образования методом стереотаксической биопсии показано проведение дальнейшей терапии по протоколу SIOP, HIT LGG.

Тесты по теме: «Нейроэктодермальные опухоли ЦНС»

- 1) Глиальные опухоли ЦНС наиболее часто встречаются:
 1. В любом возрасте
 2. В возрасте 20–50 лет
 3. Старше 60 лет
 4. Нет правильного ответа.
- 2) Чаще всего встречаются следующие глиальные опухоли:
 1. Олигодендроглиомы
 2. Астроцитомы
 3. Глиобластомы

4. Эпендимомы

3) Какими неблагоприятными последствиями характеризуются опухоли головного мозга:

1. Приводят к повышению внутричерепного давления
2. Имеют склонность к рецидивированию
3. Имеют склонность к озлокачествлению
4. Метастазируют по ликворным путям и оболочкам
5. Всё верно
6. Верно 1, 2

4) Признак, характеризующий глиальную опухоль высокой степени злокачественности:

1. Инфильтративный рост
2. Очаги некроза и кровоизлияний
3. Перифокальный отек
4. Обильное накопление контраста Гадовиста
5. Все верно
6. Верно 1 и 4

5) Назовите пути метастазирования эпендимомы ЦНС:

1. Лимфогенный
2. По ликворным путям
3. По оболочкам головного мозга
4. Верно 2 и 3

6) Первым симптомом опухоли головного мозга может быть:

1. Головная боль
2. Эпилептический приступ
3. Гемипарез
4. Все ответы верные

7) Перечислите особенности глиальных опухолей низкой степени злокачественности

1. Медленный рост
2. Склонность к рецидивированию
3. Четкие границы
4. Могут обильно накапливать Гадовист
5. Верно 1, 3.
6. Верно все

8) Выберите симптомы, угрожающие жизни больного:

1. Общемозговые
2. Очаговые
3. Дислокационный
4. Правильно 1 и 2

9) Методы исследования, наиболее информативные при опухолях головного мозга:

1. Церебральная ангиография
2. Ультразвуковая доплерография
3. Краниография (Rg черепа)
4. Электроэнцефалография (ЭЭГ)
5. РКТ, МРТ с контрастированием
6. ПЭТ-КТ с метионином

7. Верно 5 и 6

10) Рвота при опухолях ЦНС рассматривается как общемозговой симптом, поскольку возникает:

1. Вне связи с приемом пищи
2. На высоте головной боли
3. При повышении внутричерепного давления
4. Независимо от перемены положения тела
5. После кратковременного ощущения тошноты
6. Все перечисленное

11) К факторам риска развития первичных опухолей ЦНС относят:

1. Наследственные синдромы
2. Химические препараты (инсектициды, гербициды)
3. Вирусная инфекция
4. Ионизирующее облучение
5. Воздействие сильных магнитных полей
6. Верно 1, 4.

7. Верно все

12) Благоприятные прогностические факторы для больных с первичными глиомами:

1. Молодой возраст
2. Низкая степень злокачественности
3. Тотальное удаление опухоли
4. Мутация гена IDH1/2
5. Всё верно
6. Верно 3

13) Какие опухоли имеют наихудший прогноз среди диффузных глиом:

1. С мутацией Lys27Met
2. С мутацией IDH1/2
3. С мутацией IDH1/2, 1q/19q ко-делеция
4. Верно все

14) Какие глиомы чаще встречаются в детском возрасте:

1. Пилоидные астроцитомы
2. Олигодендроглиомы
2. Эпендимомы
4. Диффузные астроцитомы
5. Глиобластомы
6. Верно все

15) В каких отделах ЦНС чаще возникают пилоидные астроцитомы:

1. В больших полушариях головного мозга
2. В области зрительного тракта
3. В полушариях мозжечка
4. В области зрительного нерва, хиазмы, спинного мозга
5. Всё верно
6. Верно 2,3 и 4

16) Какие глиомы относятся к глиомам низкой степени злокачественности:

1. Диффузные астроцитомы GII
2. Олигодендроглиомы
3. Анапластические астроцитомы
4. Глиобластомы
5. Верно 3 и 4
6. Верно 1, 2

17) Что входит в стандарт лечения глиом:

1. Неoadъювантная лучевая терапия
2. Неoadъювантная химиолучевая терапия
3. Субтотальное или тотальное удаление опухоли
4. Адъювантная химиолучевая терапия вторым этапом
5. Верно 3 и 4

18) Наиболее информативные обследования больного с подозрением на опухоль головного мозга:

1. ЭЭГ
2. Рентген черепа
3. Неврологический осмотр
4. СКТ/МРТ с контрастированием
5. УЗТС интракраниальных сосудов
6. ПЭТ-КТ
7. Верно 3 и 4

19) Врачебные мероприятия при гипертензионном синдроме, вызванном опухолью головного мозга, включают всё, кроме:

1. Наблюдение за пульсом, давлением, дыханием
2. Внутривенная дегидратационная терапия
3. Постельный режим
4. Нейрохирургическое обследование больного
5. Ликворошунтирующие операции
6. Люмбальная пункция
7. Верно все

20) Для нейроэпителиальных опухолей наиболее важными являются гены

1. *IDH1* и *IDH2*
2. Ко-делеция *1p/19q*
3. Мутация *Lys27Met*
4. Мутация *V600E*
5. Химера из генов *C11ORF95* и *RELA*

6. Верно все
- 21) Выявление O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (*MGMT*) при глиальных опухолях является
1. Прогностическим маркером
 2. Диагностическим маркером
 3. Не имеет значения при глиальных опухолях ЦНС
- 22) Определяющим как в тактике лечения, так и в прогнозе заболевания при глиальных опухолях является
1. Морфологический диагноз
 2. Морфогенетический диагноз
 3. TNM стадирование
 4. Степень злокачественности опухоли (Grade) от I до IV.
 5. Верно 1, 2, 4.
- 23) Диффузные глиомы низкой степени злокачественности (GII) включают
1. Диффузные астроцитомы GII
 2. Олигодендроглиомы GII
 3. Пилоидные астроцитомы GI
 4. Анапластические астроцитомы GIII
 5. Верно 1, 2, 3.
 6. Верно 1, 2.
- 24) В Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года (CNS WHO 2021) в диффузные глиомы у взрослых включены
1. Астроцитома, *IDH*-мутантная
 2. Олигодендроглиома, *IDH*-мутантная и *1p/19q*-коделетированная
 3. Глиобластома, *IDH*-дикий тип
 4. Верно 1, 2, 3.
 5. Верно 1, 3.
- 25) В Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года (CNS WHO 2021) диагноз глиобластомы устанавливается
1. Только при диком типе глиобластомы
 2. При диффузных астроцитарных опухолях *IDH*-дикого типа у взрослых без гистологических признаков глиобластомы, но с одним или несколькими из трех генетических параметров (мутация промотора гена *TERT*, амплификация гена *EGFR*, комбинированное увеличение всей хромосомы 7 и потеря всей хромосомы 10 [+7/-10])
 3. Верно 1
 4. Верно 1, 2.

26) В Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года (CNS WHO 2021) диффузные глиомы высокой степени злокачественности детского типа состоят из следующих подтипов:

1. Диффузная срединная глиома, *H3 K27*мутантная
2. Диффузная полушарная глиома, *H3 G34*-мутантная, диффузная глиома высокой степени злокачественности детского типа
3. *H3*-дикий тип и IDH-дикий тип
4. Полушарная глиома младенческого типа.
5. Верно все

27) В Классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года (CNS WHO 2021) диффузные глиомы низкой степени злокачественности детского типа состоят из

1. Диффузной астроцитомы с аберрацией генов *MYB* или *MYBL1*
2. Ангиоцентрической глиомы
3. Полиморфной низкоккачественной нейроэпителиальной опухоли
4. Диффузной глиомы низкой степени злокачественности, аберрации МАРК-пути
5. Верно все
6. Верно 3, 4.

28) Порядок оказания помощи больным при опухолях ЦНС определяется

1. Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.02.2021 № 116н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях", включая опухоли ЦНС
3. В соответствии с порядком оказания помощи по профилю «нейрохирургия»
4. Верно 1, 2
5. Верно все

Ответы на тесты по теме «Нейроэктодермальные опухоли ЦНС»

Номер теста	Правильный ответ
1	3
2	3
3	5
4	5
5	4
6	4
7	6
8	3
9	7
10	6
11	6
12	5
13	1
14	1
15	6
16	6
17	5
18	7
19	6
20	6
21	1
22	5
23	5
24	4
25	4
26	5
27	5
28	5

Список использованной литературы

1. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста / Г.Л. Кобяков, О.В. Абсалямова, А.А. Поддубский [и др]. // Вопросы нейрохирургии. – 2018. – № 3. – С. 88-96.
2. Клинические рекомендации. «Первичные опухоли центральной нервной системы» (утв. Минздравом России).URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/pervichnye_opuholi_cns.pdf. (дата обращения: 13.04.2022).
3. Мацко М.В. Молекулярно-генетическая характеристика нейроэпителиальных опухолей головного мозга и ее клиническое значение: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12.- [Мацко Марина Витальевна]; ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2020. – 324 с.
4. Мацко Д.Е. Нейроонкология / Д.Е. Мацко, М.В. Мацко, Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2017. – Т.18, №1. – С.–114.
5. Мацко Д.Е. Нейрохирургическая патология. / Д.Е. Мацко. – Санкт-Петербург.: ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» Минздрава России, 2015. – 424 с.: ил.
6. Росторгуев Э.Е. Новые подходы к диагностике и экспериментальной терапии глиальных опухолей высокой степени злокачественности: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.012. - [Росторгуев Эдуард Евгеньевич]; ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2021. – 300 с.

Список сокращений

5-АЛК	5-аминолевуленовая кислота
АА	анапластическая астроцитома (Grade III)
АОДГ	анапластическая олигодендроглиома (Grade III)
ГБ	глиобластома (Grade IV)
ДА	диффузная астроцитома (Grade II)
ДО	диагностическая оценка
ЗНО	злокачественное новообразование
Коделеция 1p19q	комбинированная потеря короткого плеча хромосомы 1 (1p) и длинного плеча хромосомы 19 (19q)
микроРНК	малая не кодирующая рибонуклеиновая кислота
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОДГ	олигодендроглиома (Grade II)
РОД	разовая очаговая доза
СОД	суммарная очаговая доза
СТБ	стереотаксическая биопсия
ЦНС	Центральная нервная система
<i>EGFR</i>	рецептор эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor)
G	степень анаплазии (Grade)
<i>HIF1A</i>	ген <i>HIF1A</i> , кодирующий альфа-субъединицу гипоксия-индуцибельного фактора 1 (Hypoxia-inducible factor 1-alpha)
<i>IDH1/2</i>	гены <i>IDH1</i> или <i>IDH2</i> , кодирующие изоцитрат дегидрогеназу 1 и 2 соответственно (isocitrate dehydrogenase)
LGG	глиома низкой степени злокачественности (Low-Grade Glioma)
<i>MGMT</i>	ген <i>MGMT</i> , кодирующий метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (O ⁶ - methylguanine-DNA methyltransferase)

PAI-1	ингибитор активаторов плазминогена 1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1)
uPA	урокиназа
<i>VEGF</i>	ген <i>VEGF</i> , сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor)
VEGF-C	фактор роста эндотелия сосудов C (Vascular endothelial growth factor C)
VEGF-A	фактор роста эндотелия сосудов C (Vascular endothelial growth factor A)
VEGF-R	рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1 (Vascular endothelial growth factor receptor 1)

Содержание

<u>АННОТАЦИЯ</u>	<u>3</u>
<u>ПРЕДИСЛОВИЕ</u>	<u>4</u>
<u>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.</u>	<u>6</u>
<u>ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ...</u>	<u>8</u>
<u>КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС ..</u>	<u>11</u>
<u>ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС</u>	<u>14</u>
<u>АКТУАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ В ПРОГНОЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ</u>	<u>17</u>
<u>ГЕН IDH.....</u>	<u>17</u>
<u>КО-ДЕЛЕЦИЯ 1P/19Q.....</u>	<u>17</u>
<u>МУТАЦИИ, КОДИРУЮЩИЕ БЕЛКИ ГИСТОНОВ H3.3 (H3F3A)</u>	<u>18</u>
<u>МУТАЦИЯ V600E, СЛИЯНИЕ KIAA1549-BRAF</u>	<u>19</u>
<u>ХИМЕРА ИЗ ГЕНОВ C11ORF95 И RELA</u>	<u>19</u>
<u>O⁶-МЕТИЛГУАНИН-ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА (MGMT).....</u>	<u>19</u>
<u>КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ ОПУХОЛЕЙ ЦНС 2021 ГОДА (CNS WHO 2021)</u>	<u>20</u>
<u>НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОНКОГЕНЕЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА</u>	<u>23</u>
<u>МЕХАНИЗМЫ АНГИОГЕНЕЗА</u>	<u>23</u>
<u>РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ.....</u>	<u>26</u>

<u>СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА</u>	<u>27</u>
<u>РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ</u>	<u>27</u>
<u>РОЛЬ МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ.....</u>	<u>28</u>
<u>КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ, ОЦЕНКА СТАТУСА ПАЦИЕНТА.....</u>	<u>30</u>
<u>ПЕРЕЧЕНЬ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</u>	<u>31</u>
<u>НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА</u>	<u>32</u>
<u>ОТКРЫТАЯ ХИРУРГИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ.....</u>	<u>35</u>
<u>НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ</u>	<u>38</u>
<u>АДАПТИВНАЯ ГИБРИДНАЯ НЕЙРОХИРУРГИЯ.....</u>	<u>39</u>
<u>ПОЛИМОРФИЗМ ОПУХОЛИ И МЕТОДИКА ЗАБОРА МАТЕРИАЛА ..</u>	<u>43</u>
<u>СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ БИОПСИЯ ОПУХОЛИ</u>	<u>46</u>
<u>ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД.....</u>	<u>48</u>
<u>АДЪЮВАНТНАЯ ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ</u>	<u>49</u>
<u>ОСНОВНЫЕ РЕЖИМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦНС</u>	<u>50</u>
<u>СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ</u>	<u>51</u>
<u>ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОТДЕЛЬНЫМИ ВИДАМИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА</u>	<u>53</u>
<u>ПИЛОЦИТАРНАЯ АСТРОЦИТОМА (GI)</u>	<u>54</u>

<u>ДИФФУЗНЫЕ ГЛИОМЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GII)</u>	<u>55</u>
<u>ДИФФУЗНЫЕ ГЛИОМЫ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GIII)</u>	<u>58</u>
<u>ЭПЕНДИМОМА (GI-II-III)</u>	<u>59</u>
<u>ГЛИОБЛАСТОМА (GIV).....</u>	<u>60</u>
<u>ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РЕЦИДИВЕ HGG И LGG</u>	<u>62</u>
<u>ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ.....</u>	<u>63</u>
<u>ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛИ.....</u>	<u>63</u>
<u>ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ</u>	<u>64</u>
<u>ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ</u>	<u>65</u>
<u>ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ</u>	<u>65</u>
<u>КОНВЕКЦИОННО-УСИЛЕННАЯ ДОСТАВКА</u>	<u>66</u>
<u>ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КАРТИРОВАНИЕ.....</u>	<u>66</u>
<u>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</u>	<u>66</u>
<u>КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ «НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС»</u>	<u>67</u>
<u>СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ПО ТЕМЕ: «НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС»</u>	<u>71</u>
<u>ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ ПО ТЕМЕ: «НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС».....</u>	<u>73</u>
<u>ТЕСТЫ ПО ТЕМЕ: «НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС»</u>	<u>76</u>

<u>ОТВЕТЫ НА ТЕСТЫ ПО ТЕМЕ «НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ ЦНС»</u>	<u>82</u>
<u>СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</u>	<u>83</u>
<u>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</u>	<u>84</u>

Нейроэктодермальные опухоли ЦНС

Учебно-методическое пособие

Кит О.И., Росторгуев Э.Е., Дженкова Е. А., Новикова И.А.,
Вереникина Е.В., Снежко А. В., Трифанов В.С.,
Енгибарян М.А., Харагезов Д.А.

Тираж 300 экземпляров