

## КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н.Бурденко МО РФ, Москва, Россия

**Э**пидемиология. По данным Национального Института Рака в США, в 2006 г. выявлено 18500 новых случаев первичных опухолей ЦНС (1,3% всех новых случаев рака) и 13000 смертей от этой же причины (2,3% всех смертей от рака) [1]. Существует два пика заболеваемости опухолями головного мозга, первый между 0 и 4 годами [14]. В это время опухоли ЦНС занимают второе место среди злокачественных новообразований детского возраста, составляя среди них 14-20% и уступая только лимфомам и лейкозам [5]. Второй пик заболеваемости между 15 и 35 годами. В этом периоде опухоли головного мозга – третья наиболее частая причина смерти от онкологических заболеваний у мужчин и четвёртая по частоте у женщин. Заболеваемость опухолями ЦНС выше у белого населения, чем не у белого. Различия в заболеваемости у разных этнических групп в США указывают на возможную роль генетических факторов в этиологии болезни [23]. В последние годы отмечается увеличение частоты первичных опухолей ЦНС, особенно у пожилых [6,20].

**Этиология. Наследственные аспекты.** У 20-30% больных с первичными опухолями ЦНС в семейном анамнезе есть данные об онкологических заболеваниях. Однако считается, что лишь 5% и даже менее случаев первичных опухолей ЦНС обусловлено наследственными факторами. Причём все, за исключением синдрома Тюркотта, демонстрируют аутосомально – доминантный механизм наследования. Ниже приведены генетические синдромы, при которых выявлена предрасположенность к опухолям ЦНС.

· **Синдром Li-Fraumeni:** описаны мутации TP53 и 17p хромосоме, помимо ассоциации с опухолями ЦНС, также связан с раком молочной железы, саркомами мягких тканей.

· **Болезнь Реклингхаузена или Нейрофиброматоз тип – 1:** NF1-генетический дефект локализуется в зоне 12 и 22 17-й хромосомы (17q12 – 17q22). Расположенный здесь ген NF1 кодирует синтез крупного белка — нейрофибрина, который участвует в инактивации белков-промоторов (ras-протеина и его аналогов), обеспечивая динамический контроль клеточного роста. Ассоциирована с пилоцитарной астроцитомой, глиомами низкой степени злокачественности.

· **Нейрофиброматоз тип 2:** Ген NF2 локализуется в 22-й хромосоме (22q12) и кодирует синтез другого супрессора опухолевого роста — белка мерлина или шванномина. Ранее назывался центральным нейрофиброматозом и рассматривался как вариант «болезни Реклингхаузена». Молекулярно-генетические исследования выявили принципиальные отличия в патогенезе NF1 и NF2. Это совершенно разные заболевания, требующие дифференцированного клинического подхода. Ассоциирован с шванномами (особенно шванномой слухового нерва), а также менингиомами, эпендимомы и астроцитомы [2, 11].

· **Болезнь Von Hippel – Lindau:** Нарушение гена в хромосоме 3p13 – 14.3 и 3p25 – 26. Ассоциирована с гемангиобластомой, раком почки и феохромоцитомой; гемангиобластомы наиболее часто локализируются в мозжечке.

## ☆ Оригинальные научные статьи

· **Синдром Turcot:** ассоциация между первичными нейроэпителиальными опухолями (обычно медуллобластома или глиобластома) и гастроэнтестинальным полипозом. У членов семьи больного синдромом *Turcot* и наличием медуллобластомы выявляется мутация в гене APC, а при наличии глиобластомы – мутации в зоне *hPMS2*, и часто демонстрируют хромосомную нестабильность [7, 11, 17].

**Молекулярная биология: цитогенетика.** Внутрочерепные опухоли являются результатом очень сложной и не вполне понятной череды событий. При цитогенетических и молекулярных исследованиях ткани опухоли головного мозга выявлено широкое разнообразие хромосомных и генетических изменений. Некоторые отклонения, идентифицированные в различных опухолях головного мозга могут, в конечном счете, дать ключи к определению молекулярных механизмов, лежащих в основе развития опухолей и их прогрессии. Астроцитомы проходят через три гистологически определенных стадии (астроцитомы низкой степени злокачественности, анапластическая астроцитомы и глиобластома), или возникает *de novo* (первичные глиобластомы), without an identifiable less-malignant precursor lesion. Эти подтипы глиобластом возникают через различные генетические механизмы, возникают у пациентов различных возрастов и, похоже, отличаются их ответом на терапию. «Первичные глиобластомы» возникают у пожилых пациентов, обычно демонстрируют гиперэкспрессию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), мутацию PTEN, делецию p16 и p17 хромосомы и реже амплификацию MDM2. «Вторичные глиобластомы» развиваются у более молодых пациентов и часто содержат мутацию TP53 [12].

**Классификация и стадирование.** Знание морфологической классификации опухолей головного мозга является обязательным для правильного назначения лечения. Это обусловлено тем, что гистологическая структура опухоли более важна, чем её анатомические особенности в определении клинического поведения и прогноза этих опухолей. Морфологический диагноз должен быть установлен у всех пациентов с опухолями головного мозга, исключением могут быть лишь диффузные глиомы ствола и глиомы оптического нерва. Современная гистологическая классификация опухолей центральной нервной системы, разработанная экспертами ВОЗ в 1999 году позитивно отличается от предыдущей редакции 1979 и 1993 года, в первую очередь тем, что в ней достаточно полно нашли отражение изменения во

взглядах на гистогенез и степень злокачественности ряда новообразований, которые произошли в результате широкого использования в нейроморфологии целого ряда новейших методик, в частности — иммуногистохимии и молекулярно-генетического анализа [4].

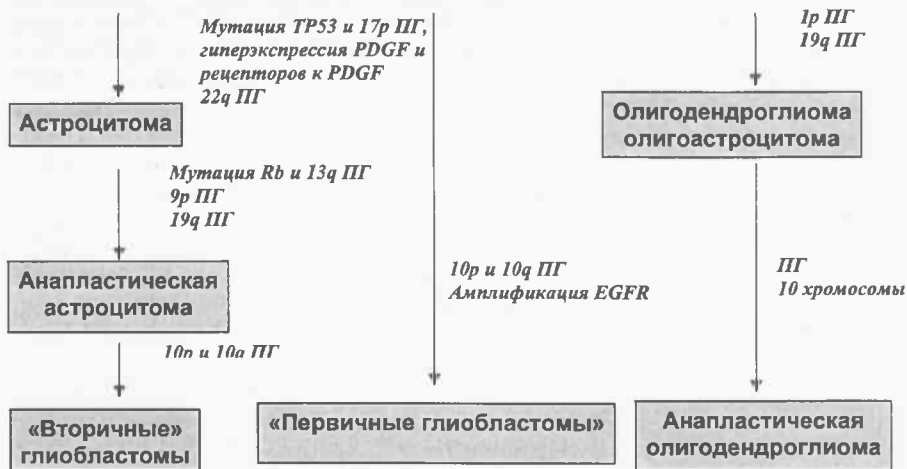
Эта классификация объединяет морфологические, цитогенетические, молекулярно-генетические и иммунологические маркёры в попытке создать такую морфологическую классификацию, которая была бы универсально применимой и прогностически значимой. Более ранние попытки разработать TNM-базирующуюся классификацию были прекращены: размер опухоли (T) влияет на выживаемость менее, чем гистологическая структура опухоли и её локализация, статус (N) не применяется в связи с отсутствием регионарных лимфатических узлов, метастатическое поражение развивается крайне редко и только в пределах ЦНС [3]. Деление опухолей ЦНС по степени злокачественности основано на гистологических признаках опухоли [5, 10] и представлено в таблице 3. Опухоли I и II степени дифференцировки относятся к опухолям низкой степени злокачественности (НСЗ), III и IV – высокой степени злокачественности (ВСЗ).

### Принципы лечения. Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение при опухолях головного мозга преследует две основные цели: установление гистологического диагноза и уменьшение внутрочерепного давления путём удаления максимально возможного объёма опухоли. Использование микрохирургических методов, стереотаксического оборудования, интраоперационного картирования коры головного мозга, нейронавигации, повышение безопасности анестезии уменьшило число осложнений и смертности при нейрохирургических вмешательствах. Операция является и диагностической и терапевтической процедурой. Вслед за биопсией и гистологическим подтверждением степени злокачественности выполняется удаление опухоли.

Хирургические доступы к различным областям головного мозга хорошо разработаны и основываются на знании крианиocereбральной анатомии. Требование современной хирургии: малоинвазивность в сочетании с высокой радикальностью. Большие трепанационные дефекты стали редкостью, трепанации стали минимальными, а декомпрессионные практически не применяются вследствие создания «внутренней декомпрессии». Необходимо иметь знания о традиционных доступах, применяемых при удалении ОГМ.

Ко всем разрезам мягких тканей головы предъявляются общие требования: меридианальность и щадящее отношение трем нервно-сосудистым пучкам-лобному, височному и затылочному. Выполнение этого требования позволяет избежать некроза кожного лоскута и обеспечить гладкое заживление операционной раны. При формировании костного лоскута следует рассчитать его так, чтобы опухоль была доступна для манипуляций в оптимальной позиции для максимально радикальной операции. Очевидно, что идеальным вариантом хирургического вмешательства при доброкачественных и злокачественных опухолях ЦНС является радикальная операция, не приводящая к развитию выраженного неврологическо-



Сокращения: III – потеря гетерозиготности; Rb-ретинобластома; EGFR- рецепторы эпидермального фактора роста; PDGF - фактор роста выделяемый тромбоцитами. [27].

Рис. 1. Характерные молекулярные изменения, связанные с развитием глиомы

мы

Гистологическая классификация глиальных опухолей

| Опухоли нейроэпителиальной ткани           | Код ICD-о и SNOMED | Степень дифференцировки по шкале ВОЗ |
|--|--------------------|--------------------------------------|
| <b>Астроцитарные опухоли:</b>              |                    |                                      |
| Диффузная астроцитома                      | 9400/3**           | II                                   |
| Фибриллярная астроцитома                   | 9420/3             | II                                   |
| Протоплазматическая астроцитома            | 9410/3             | II                                   |
| Гемистоцитарная астроцитома                | 9411/3             | II                                   |
| Анапластическая астроцитома                | 9401/3             | III                                  |
| Глиобластома                               | 9440/3             | IV                                   |
| Гигантоклеточная глиобластома              | 9441/3             | IV                                   |
| Глиосаркома                                | 9442/3             | IV                                   |
| Пилоцитарная астроцитома                   | 9421/1             | I                                    |
| Плеоморфная ксантоастроцитома              | 9424/3             | II                                   |
| Субэпендимная гигантоклеточная астроцитома | 9384/1             | I                                    |
| <b>Олигодендроглиальные опухоли:</b>       |                    |                                      |
| Олигодендроглиома                          | 9450/3             | II                                   |
| Анапластическая олигодендроглиома          | 9451/3             | III                                  |
| <b>Смешанные глиомы:</b>                   |                    |                                      |
| Олигоастроцитома                           | 9382/3             | II                                   |
| Анапластическая олигоастроцитома           | 9382/3             | III                                  |

**Международная гистологическая классификация ВОЗ глиальных опухолей**

(разработана Международным Агентством по изучению Рака IARC), 2000 год, Лион

\* опухоли склонные к метастазированию по ЦНС

\*\* Морфологический код Международной классификации болезней для онкологии (ICD-O) и Систематизированной номенклатуры медицины (SNOMED).

Поведение кодируется:

/0-для доброкачественной опухоли

/1-для низкой, или неопределённого злокачественного потенциала, или пограничной злокачественности

/2-для поражений in situ

/3-для злокачественных опухолей.

го дефицита.

К сожалению, далеко не всегда опухоль головного мозга может быть удалена полностью, особенно если эта опухоль глиального ряда и ее границы со здоровым мозгом различить невозможно. Объём операции является независимым фактором прогноза при глиомах ВСЗ. Так, при объёме резидуальной опухоли (ОРО) менее 10 см<sup>3</sup> к началу химиотерапии, 6 месяцев без прогрессирования прожили 32% и 3% пациентов, у которых ОРО составил более 15 см<sup>3</sup> [9]. Существенное улучшение в выживаемости было связано с резекцией 98 % или большего объема опухоли (медиана вы-

живаемости 13 месяцев, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 11.4-14.6 месяцев), по сравнению с 8.8 месяцами (95%-ный ДИ 7.4-10.2 месяцев;  $p < 0.0001$ ) при резекции менее чем 98 % [13]. Подобной закономерности при глиомах НСЗ выявлено не было [19].

В случаях, когда в опухолевый процесс вовлечены глубинные структуры головного мозга или функционально нагруженные области, выполняется частичное удаление опухоли или биопсия. Следует в первую очередь стараться сохранить или улучшить неврологические функции. У пациентов, у которых тотальное удаление опухоли связано с высоким риском развития осложнений, возможно, лучше оставить часть опухоли с последующим планированием лучевой терапии в зависимости от гистологической структуры, степени злокачественности и возраста [18].

*Лучевая терапия.*

В настоящее время лучевая терапия – важнейший метод послеоперационного лечения ОГМ. Использование ЛТ позволяет излечивать одни опухоли и увеличивать продолжительность жизни при других, одновременно уменьшая выраженность симптомов болезни.

В целом ЛТ показана в следующих случаях:

- *Злокачественная опухоль:* такая, как анапластические олигодендроглиомы, олигоастроцитомы и астроцитомы, глиобластома, глиосаркома, менингосаркома, медуллобластома, эпендимобластома, пинеалобластома.

- *Не полностью удалённые ОГМ НСЗ,* особенно в тех случаях, когда вызывают неврологические нарушения, астроцитомы и олигодендроглиомы НСЗ, эпендимомы, менингиомы, пинеаломы, олигоастроцитомы.

- *Глубинное расположение или функционально нагруженные области,* когда хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений и смерти: менингиомы основания черепа, параселлярные менингиомы и менингиомы с вовлечением кавернозного синуса, глиомы ствола, опухоли, вовлекающие средний мозг и/или третий желудочек. Зачатую при такой локализации не удаётся выполнить даже биопсию.

- *«Симптоматический очаг»,* даже в случаях опухоли НСЗ или «доброкачественной», но удаление которой невозможно из-за локализации или распространения.

Таблица 2

**Деление опухолей ЦНС по степени злокачественности**

| Степень дифференцировки по ВОЗ | Морфологические признаки  | Клиническая характеристика   |
|--------------------------------|---|--|
| Grade 1                        | Рост хорошо дифференцированных астроцитов, нет ядерная атипия, нет митозов  | Характеризуется низким пролиферативным потенциалом, потенциально излечиваемая хирургически   |
| Grade II                       | Диффузный рост хорошо дифференцированных астроцитов, только ядерная атипия, нет митозов   | Обычно обладает инфильтративным ростом, с низкой митотической активностью, но способна к рецидивированию. Некоторые виды опухолей способны трансформироваться в глиомы ВСЗ |
| Grade III                      | Ядерная атипия, появление митозов, плеоморфизм, пролиферация сосудов  | Обладает выраженным инфильтративным ростом, высокая митотическая активность, частое рецидивирование  |
| Grade IV                       | Некроз или эндотелиальная пролиферация, большое количество митозов, появление низкодифференцированных или недифференцированных клеток | Ассоциированы с быстрым дооперационным и послеоперационным ростом опухоли, неблагоприятным прогнозом   |

или «доброкачественной», но удаление которой невозможно из-за локализации или распространения.

- *Метастатическое поражение.*

**Лучевая терапия глиом высокой степени злокачественности (WHO grade – III-IV)**

Эффективность лучевой терапии при ОГМ была подтверждена несколькими большими рандомизированными исследованиями. Неудовлетворительные итоги лечения глиом ВСЗ заставляли искать новые

Опухоли головного мозга, подлежащие только хирургическому лечению (радикальная операция)

Таблица 3 диагностированной мультиформной глиобластомой достигнуто статистически значимое увеличение выживаемости в группе с комбинированным лечением на 3 месяца. Лечение было относительно безопасным и хорошо переносилось [24].

| Степень злокачественности | Тип опухоли  |
|---------------------------|--|
| WHO grade I               | Пилоцитарная астроцитома, Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома (СГКА), миксопапиллярная эпендимома (если полностью удалена без разрушения капсулы), субэпендимома, папиллома хориоидного сплетения, ганглиома/ганглиоцитома, диспластичная ганглиоцитома мозжечка, пинеоцитома, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНО), параганглиома, менингиома,* зрелая тератома |
| WHO grade II              | Плеоморфная ксантоастроцитома, атипичная менингиома, зрелая тератома, ольфакторная нейробластома   |

\*Исключаются менингиомы основания черепа, параселлярные менингиомы, и менингиомы с вовлечением кавернозного синуса, где операция может вызвать выраженный неврологический дефицит. В таких случаях показана дистанционная гамма – терапия или радиохирургия. (P. Rubin et al. 2001).

Лечение рецидивов глиом. Эффективность химиотерапии в отношении рецидивов

варианты лучевой терапии, неоднократно предпринимались попытки улучшить результаты местного контроля путём увеличения суммарной дозы облучения, применения нестандартных методик фракционирования (гипер-и мультифракционирование), где облучение мелкими фракциями по 1,2-1,6 Гр осуществлялось два – три раза в день до СОД – 82 Гр. И хотя в I/II фазах этого исследования были получены данные, указывающие на потенциальное преимущество лучевой терапии в СОД – 72 Гр, последующее рандомизированное исследование (фаза III, RTOG 90 – 06) эти данные не подтвердило, не было достоверных различий в выживаемости между группами, получившими 72 Гр (60 фракций по 1,2 Гр x 2 раза в день) и 60 Гр (30 фракций по 2 Гр. x 1 раз в день [21]. По данным June L. Chan и др. (2002), увеличение СОД с 70 до 90 Гр., введенных с использованием IMRT, приводило к снижению как одногодичной, так и двухгодичной выживаемости [5]. Не даёт дополнительных преимуществ, по данным рандомизированного кооперативного исследования, добавление и брахитерапии к дистанционному облучению и кармустину (BCNU). Таким образом, стандартным подходом в лучевой терапии глиом ВСЗ является подведение 60 Гр. по 2 Гр. за фракцию в течение 6 недель.

**Химиотерапия.** Ни хирургическое лечение, ни лучевая терапия как вместе, так и в качестве самостоятельного лечения не в состоянии обеспечить приемлемый уровень выживаемости больных ОГМ. Прогресс наметился лишь в последние годы. Использование лекарственных методов лечения при опухолях головного мозга имеет ряд особенностей: химиопрепараты должны быть не только активными в отношении опухолевых клеток, но и быть в состоянии достигнуть опухоли через гемато-энцефалический барьер. В 70-90 годы основными препаратами, использующимися в химиотерапии ОГМ, были производные нитрозомочевины. В монотерапии использовался кармустин (BiCNU), ломустин (SeeNU), прокарбазин, в полихимиотерапии – схему PCV (прокарбазин, ломустин, винкрестин).

Вместе с тем, данные об эффективности химиотерапии у данной группы больных носили противоречивый характер. Во многих исследованиях демонстрировалось отсутствие эффекта от химиотерапии. Однако, Stewart LA в 2002 г. при метаанализе 12 рандомизированных исследований (3004 пациента) установил увеличение одногодичной выживаемости на 6% и снижение риска смерти на 15% (p=0,00004) [22].

**Комбинированная химиолучевая терапия мультиформных глиобластом.** R. Stupp et. al. (2005) впервые продемонстрировали преимущество химиолучевой терапии перед адьювантной ЛТ. В исследовании изучалась эффективность лучевой терапии + Темозоломид (75 мг\м<sup>2</sup> ежедневно с 1 по последний дни ЛТ) + адьювантная химиотерапия темозоломидом (200 мг\м<sup>2</sup> 5 дней\через 28 дней)-6 курсов по сравнению с лучевой терапией. У пациентов с впервые

глиом НСЗ находится в процессе изучения в клинических исследованиях. В большинстве проводимых исследований отмечается высокая частота (до 100%) непосредственных ответов на химиотерапию олигодендроглиом и олигоастроцитом при наличии делеции в локусе 1p19q. Пациенты с впервые диагностированной олигодендроглиомой и рецидивом олигодендроглиомы НСЗ отвечают на химиотерапию по схеме PCV и монохимиотерапию темозоломидом. [8]

При лечении рецидивов мультиформной глиобластомы нет строго очерченных стандартов. В рандомизированном исследовании MacDonald DR (2005) получены данные, свидетельствующие о том, что темозоломид увеличивает выживаемость без прогрессирования (p<0,05), увеличивает общую выживаемость (p=0,019), более длительное время подерживает в приемлемом состоянии неврологические функции и общесоматический статус (p<0,05). [16]

Таким образом, в настоящее время закончилась эра препаратов нитрозомочевины, им на смену пришёл темозоломид, оттеснив их во вторую линию химиотерапии.

В настоящее время химиотерапия в нейроонкологии используется при:

- адьювантной химио-или химиолучевой терапии при глиомах Gr4;
- адьювантной химио-или химиолучевой терапии при глиомах Gr3 (в рамках индивидуализированного подхода и в клинических исследованиях);
- рецидивах глиом низкой и высокой степени злокачественности.

Учитывая несомненную актуальность проблемы, отсутствие данных сравнительной эффективности различных методов химиолучевой терапии при мультиформных глиобластомах, в ГВКГ им. Бурденко начато исследование, направленное на оптимизацию комплексного подхода к лечению данной группы пациентов.

#### Задача исследования

Оценить возможности различных вариантов химиолучевой терапии в составе комплексного лечения глиобластом (ГБМ) головного мозга (ГМ).

#### Материал и методы

В исследование включено 54 больных с первичной ГБМ. Медиана возраста – 51,2 лет. Общесоматический статус ECOG 0-3. Оценивалась медиана времени до прогрессирования, поскольку медиана выживаемости пока не достигнута. Все больные с ГБМ оперированы. У 32 – х больных (59,3%) опухоль удалена «радикально», у 22 (40,7%) выполнено удаление менее 90% опухоли. В последующем всем больным проведена послеоперационная одновременная химиолучевая терапия. Лучевая терапия осуществлялась в РОД – 2 Гр. до СОД 54-62 Гр. на область ложа удалённой опухоли, с включением в объём облучения от 2 до 3 см окружающей неизме-

нённой ткани. Первая группа – 22 пациента получила CCNU 80 мг/м<sup>2</sup> (однократно в первый день), гидреа 1г/м<sup>2</sup> (с1-14 дни). Вторая группа – 32 больных получила темодал (75 мг/м<sup>2</sup> во время лучевой терапии). По окончании химиолучевой терапии больным была продолжена химиотерапия (в первой группе по прежней схеме, во второй, доза темозоломид составила 200 мг/м<sup>2</sup> – 5 дней через 28).

### Результаты и обсуждение

Медиана времени до прогрессирования у первой группы составила 5,5 месяцев, у второй – 15 мес (p=0,0079). Гематологическая токсичность 3-4 степени развилась у 4-х пациентов из первой группы (18,2 %) и у 3-х больных в группе, получавшей темозоломид (9,3%).

### Выводы

1. Одновременная химиолучевая терапия как с использованием препаратов нитрозомочевины, так и с применением темозоломида обладает приемлемым профилем токсичности.
2. Выявлено увеличение медианы времени до прогрессирования в группе больных, получавших комбинированную химиолучевую терапию с использованием темозоломида.
3. Требуется продолжение исследований для выработки оптимальных схем химиолучевой терапии больных ГБМ.

### Литература

1. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2007. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2007.
2. Bondy, M, Wiencke, J, Wrensch, M, et al: Genetics of primary brain tumors: a review. *J Neurooncol* 1994; 18:69. 11.
3. Brain and spinal cord. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 387-90. 32.
4. Chan, JL, Lee, SW, Fraass, BA, et al: Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 20:1635-1642, 2002. 99.
5. Cloughesy, T, Selch, MT, Liau, L: Brain. In: Haskell CM: Cancer Treatment. 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, 2001, pp 1106-42. 31.
6. Grieg, NH, Ries, LG, Yancik, R, et al: Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1621. 6.
7. Hamilton, SR, Liu, B, Parsons, RE, et al: The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:839. 13.
8. Hoang-Xuan, K, Capelle, L, Kujas, M, et al.: Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22 (15): 3133-8, 2004. 103.
9. Keles, GE, Lamborn, KR, Chang, SM, Prados, MD, Berger, MS: Volume of

residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy. *J Neurosurg.* 2004 Jan;100(1):41-6. 35.

10. Kleihues, P, Burger, PC, Scheithauer, BW: The new WHO classification of brain tumors. *Brain Pathol* 3 (3): 255-68, 1993. 33.
11. Kleihues, P, Cavenee, WK (eds): Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1998. 12.
12. Kleihues, P, Ohgaki, H.: Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors. *Toxicol Pathol.* 2000 Jan-Feb;28(1):164-70. 30.
13. Lacroix, M, Abi-Said, D, Fourney, DR, Gokaslan, ZL, Shi, W, DeMonte, F, Lang, FF, McCutcheon, IE, Hassenbusch, SJ, Holland, E, Hess K, Michael, C, Miller, D, Sawaya, R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8. 36.
14. Levin, VA, Leibel, SA, Gutin, PH: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, p 2022. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997. 3.
15. Li, Y, Bollag, G, Clark, R, et al: Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. *Cell* 1992; 69:275. 10.
16. Macdonald, DR. *Cancer Invest.* 2005;23(2):138-44 [104].
17. McLaughlin, MR, Gollin, SM, Lese, CM, et al: Medulloblastoma and glioblastoma multiforme in a patient with Turcot syndrome: a case report. *Surg Neurol* 1998; 49:295. 14.
18. Ojemann, RG: Surgical principles in the management of brain tumors. In: Kaye AK, Laws ER Jr (eds): *Brain Tumors*, p 293. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995. 38.
19. Pignatti, F, van den Bent, M, Curran, D, Debruyne, C, Sylvester, R, Therasse, P, Afra, D, Cornu, P, Bolla, M, Vecht, C, Karim, AB: Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol.* 2002 Apr 15;20(8):2076-84. 37.
20. Riggs, JE: Longitudinal Gompertzian analysis of primary malignant brain tumor mortality in the U.S., 1962 – 1987: rising mortality in the elderly is the natural consequence of competitive deterministic dynamics. *Mech Ageing Dev* 1991; 60:225. 7.
21. Scott, C, Curran, W, Yung, W, et al: Long term results of RT0G 90-06: a randomized trial of hyperfractionated radiotherapy (RT) to 72.0 Gy and carmustine vs. standard RT and carmustine for malignant glioma patients with emphasis on anaplastic astrocytoma (AA) patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:384. 100.
22. Stewart, LA *Lancet.* 2002 Mar 23;359(9311):1011-8. 101.
23. Stillier, CA, Nectoux, J: International incidence of childhood brain and spinal tumours. *Int J Epidemiol* 1994; 23:458. 5.
24. Stupp, R, Mason, WP, van den Bent MJ, et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 (10): 987-96, 2005. 102.
25. Дурнов, Л. А., Голдобенко, Г. В., Курмашов, В. И. Детская онкология. М.: Литера. 1997. С. 18, 196-225. 4.