

КОМПЛЕКСНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЛИОБЛАСТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

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

Эпидемиология. 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 четвертая 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 — нейрофибромин, который участвует в инактивации белков-проторов (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.

Синдром Turcot: ассоциация между первичными ней-эпителиальными опухолями (обычно медуллобластома или глиобластома) и гастроэнтестинальным полипозом. У тенов 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. Внутричерепные 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 типы 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].

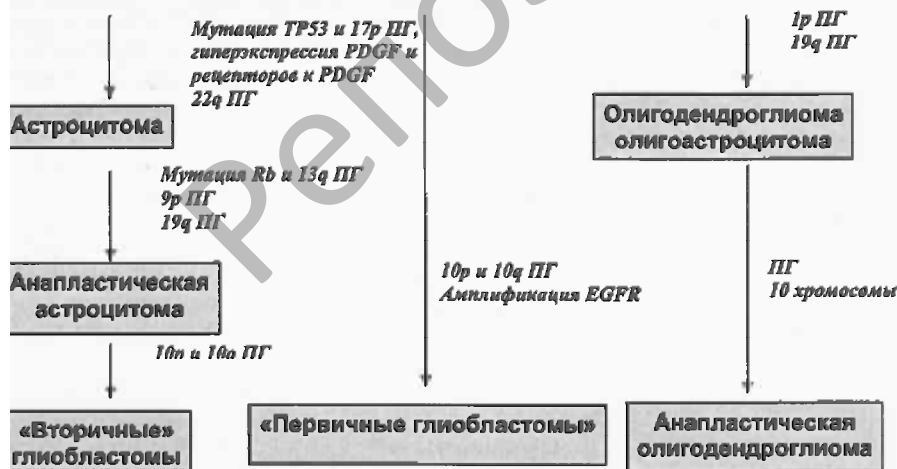
Эта классификация объединяет морфологические, цитогенетические, молекулярно-генетические и иммунологические маркеры в попытке создать такую морфологическую классификацию, которая была бы универсально применимой и прогностически значимой. Более ранние попытки разработать TNM-базирующуюся классификацию 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 внутричерепного давления путём удаления максимально возможного объёма опухоли. Использование микрохирургических методов, стереотаксического оборудования, интраоперационного картирования коры головного мозга, нейронавигации, повышения 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 краниоцеребральной 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.

Во всем разрезам мягких тканей головы предъявляются общие требования: меридианальность и шадящее 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: ПГ – потеря гетерозиготности; Rb-ретинобластома; EGFR- рецепторы эпидермального фактора роста; PDGF - фактор роста выделяемый тромбоцитами. [27].

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

Гистологическая классификация глиальных опухолей

Опухоли нейрорепитиальной ткани	Код ICD-о и SNOMED	Степень дифференцировки по шкале ВОЗ
Астроцитарные опухоли:		
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
Субependимная гигантоклеточная астроцитома	9384/1	I
Олигодендроглиальные опухоли:		
Олигодендроглиома	9450/3	II
Анапластическая олигодендроглиома	9451/3	III
Смешанные глиомы:		
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. Объем операции является независимым фактором прогноза при глиомах ВСЗ. Так, при объеме резидуальной опухоли (ОРО) менее 10 см³ к началу химиотерапии, 6 месяцев без прогрессирования прожили 32% и 3% пациентов, у которых ОРО составил более 15 см³ [9]. Существенное улучшение в выживаемости было связано с резекцией 98 % или большего объема опухоли (медиана вы-

Таблица 1

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 олигодендроглиома, олигоастроцитома и астроцитома, глиобластома, глиосаркома, менингосаркома, медуллобластома, эпендиомбластома, пинеалобластома.

- **Не полностью удалённые ОГМ НСЗ,** особенно в тех случаях, когда вызывают неврологические нарушения, астроцитома и олигодендроглиома НСЗ, эпендимомы, менингиомы, пинеаломы, олигоастроцитома.

- **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

Таблица 3

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

Степень злокачественности	Тип опухоли
WHO grade I	Пилоцитарная астроцитома, Субependимальная гигантоклеточная астроцитома (СГКА), миксопапиллярная эпендимома (если полностью удалена без разрушения капсулы), субependимома, папиллома хориоидного сплетения, ганглиома/ганглиоцитомы, диспластичная ганглиоцитомы мозжечка, пинеоцитомы, дисэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (ДНО), паравангиома, 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).

диагностированной мультиформной глиобластомой достигнуто статистически значимое увеличение выживаемости в группе с комбинированным лечением на 3 месяца. Лечение было относительно безопасным и хорошо переносилось [24]. 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., подведенных 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, используемыми в химиотерапии ОГМ, были производные нитрозомочевины. В монотерапии использовался кармустин (BCNU), ломустин (СееNU), прокарбазин, в полихимиотерапии – схему PCV (прокарбазин, ломустин, винкристин).

Вместе с тем, данные об эффективности химиотерапии у данной группы больных носили противоречивый характер. Во многих исследованиях демонстрировалось отсутствие эффекта от химиотерапии. Однако, Stewart IA 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\м² ежедневно с 1 по последний дни ЛТ) + адьювантная химиотерапия темозоломидом (200 мг\м² 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 или 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 исследовании 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/м² (однократно в первый день), гидреа 1г/м² (с1-14 дни). Вторая группа – 32 больных получила темодал (75 мг/м² 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/м² – 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, Liu, 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, Bölla, 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 RTOG 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. Stiller, 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.