

Комбинированное лечение взрослых пациентов с впервые выявленными глиомами низкой степени злокачественности

А.В. Голанов¹, С.М. Банов¹, А.А. Тушев³, В.А. Молдованов³, А.Х. Бекашев²

¹ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

Контакты: Тушев Александр Алексеевич – e-mail: dr.tushev@mail.ru

Combined treatment of adult patients with newly diagnosed low-grade gliomas

A.V. Golanov¹, S.M. Banov¹, A.A. Tushev³, V.A. Moldovanov³, A.Kh. Bekyashev²

FSAI «NMRC of neurosurgery named after Acad. N.N. Burdenko», Moscow, Russia

FSBI «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin», Moscow, Russia

FSBEI «Rostov State Medical University», Rostov-on-Don, Russia

Contacts: Alexander Tushev – e-mail: dr.tushev@mail.ru

Doi: 10.25792/HN.2018.6.3.48-53

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ, WHO Grade II) представляют собой опухоли нейроэпителиального происхождения, составляя от 15 до 45% всех первичных опухолей головного мозга. По данным Н. Ohgaki и Р. Kleihues (2005), среднее время прогрессии глиомы до глиобластомы составляет 5,3 года, а от WHO Gr III до глиобластомы – 1,4 года. Медиана общей выживаемости при ГНСЗ – 186 месяцев, 5-летняя общая выживаемость – от 54,6 до 88,4%, безрецидивная 5-летняя выживаемость – от 37 до 55%; 8-летняя безрецидивная выживаемость – 37%, а 10-летняя общая выживаемость – 67,1%. Продолжительность жизни пациентов с впервые выявленными глиомами составляет в среднем от 6 до 8 лет, но может достигать, по данным некоторых исследований, и 20 лет. В 80% случаев у пациентов с ГНСЗ развивается симптоматическая эпилепсия, значительно снижающая качество жизни.

В связи с необходимостью максимально радикального удаления опухоли с захватом эпилептогенной зоны, принимая во внимание диффузный рост и отсутствие четких границ опухоли, а также частую локализацию в функционально значимых зонах, многие хирурги рекомендуют использовать интраоперационную электрокортикографию и нейрофизиологический мониторинг. Лучевая терапия является важным этапом лечения после хирургического удаления опухоли. Лучшие результаты безрецидивной выживаемости пациентов (5,3 года) были в группе пациентов, которым была проведена ранняя послеоперационная лучевая терапия, в отличие от группы, где лучевая терапия не проводилась (3,4 года); показатель общей выживаемости в обеих группах статистически не различался. По данным исследований, применение высоких доз облучения (>45–50 Гр) не улучшало прогноз, при этом риск отдаленной токсичности возрастал. Рекомендованной дозой при лечении впервые выявленных ГНСЗ у взрослых могут быть дозы в интервале 45–50,4 Гр.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, диффузные астроцитомы, глиомы WHO Grade 2, лучевая терапия глиом, хирургическое лечение глиом.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Не указан.

Для цитирования: Голанов А.В., Банов С.М., Тушев А.А., Молдованов В.А., Бекашев А.Х. Комбинированное лечение взрослых пациентов с впервые выявленными глиомами низкой степени злокачественности. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2018;6(3):48–53

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

ABSTRACT

Low-grade gliomas (LGG, WHO Grade II) are tumors of neuroepithelial origin, accounting for 15 to 45% of all primary brain tumors. According to H. Ohgaki and P. Kleihues (2005), the average time for the progression from glioma to glioblastoma is 5.3 years, and from WHO Gr III to glioblastoma - 1.4 years. The median overall survival for LGG is 186 months, the 5-year overall survival varies from 54.6 to 88.4%, and the relapse-free 5-year survival rate is 37 - 55%; The 8-year relapse-free survival rate is 37%, and the 10-year overall survival rate is 67.1%. The life expectancy of patients with newly diagnosed gliomas averages from 6 to 8 years, but can reach, according to some studies, 20 years. In 80% of cases, symptomatic epilepsy develops in patients with LGG, significantly reducing quality of life. Due to the need for the most radical removal of the tumor with the capture of the epileptic zone, taking into account the diffuse growth and the lack of clear tumor boundaries, as well as frequent localization in functionally

significant areas, many surgeons recommend the use of intraoperative electrocorticography and neurophysiological monitoring. Radiation therapy is an important treatment stage after surgical removal of the tumor. The best results of relapse-free survival of patients (5.3 years) were in the group of patients who underwent early postoperative radiation therapy, in contrast to the group where radiation therapy was not performed (3.4 years); overall survival in both groups was not statistically different. According to research data, the use of high radiation doses (> 45–50 Gy) did not improve the prognosis, while the risk of long-term toxicity increased. The recommended dose for the treatment of newly diagnosed STN in adults may be in the range of 45–50.4 Gy.

Key words: low-grade gliomas, diffuse astrocytomas, WHO Grade 2 gliomas, low-grade gliomas radiation therapy, WHO Grade 2 radiation gliomas, WHO Grade 2 radiation therapy of diffuse astrocytes, surgical treatment of diffuse astrocytomas, surgical treatment of gliomas

The authors declare no conflict of interest.

Source of financing: not specified.

For citation: Golanov A.V., Banov S.M., Tushev A.A., Moldovanov V.A., Bekyashev A.Kh. Combined treatment of adult patients with newly diagnosed low-grade gliomas. Голова и шея = Head and neck. Russian Journal. 2018;6(3):48–53 (in Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

Первичные опухоли головного мозга (ПОГМ) являются довольно редкой патологией, но в то же время они объединяют под общим названием множество самостоятельных заболеваний, отличающихся друг от друга по макро-, микроскопической картине и прогнозу [1].

Глиомы представляют собой гетерогенную группу опухолей нейроэпителиального происхождения и являются самыми частыми новообразованиями головного мозга, составляя, по данным различных источников, от 15 до 45% всех первичных опухолей головного мозга [2–10].

Согласно гистологической классификации ВОЗ 2007 г. к глиомам низкой степени злокачественности (WHO Gr I–II) относятся пилоидные, диффузные астроцитомы (фибриллярные, протоплазматические и гемигистоцитарные), олигодендроглиомы и олигоастроцитомы. Из всех глиом WHO Gr II гемигистоцитарные астроцитомы наиболее склонны к злокачественной прогрессии. Наиболее часто встречающимися глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются диффузные астроцитомы, составляющие около 58–80%, по данным разных источников. Протоплазматические астроцитомы встречаются редко, преимущественно у мужчин (75%) молодого возраста (в среднем 20,7 года). Наибольшая серия наблюдений (16) с данным типом опухоли опубликована Prayson and Estes. [11–17].

Из классификации опухолей центральной нервной системы 2016 г. были исключены фибриллярные и протоплазматические астроцитомы. В классификации диффузных астроцитом теперь учитываются не только фенотипические, но и генотипические особенности опухолей: мутации в генах *IDH1* и *IDH2*. Если при иммуногистохимии типировании не выявлен мутантный белок R132H *IDH1* и при секвенировании генов *IDH1* (кодон 132) и *IDH2* (кодон 172) не обнаружены мутации, или при секвенировании негативны только мутации генов *IDH1* (кодон 132) и *IDH2* (кодон 172), такой тип повреждения можно считать как *IDH*-дикого типа. В случае, когда невозможно провести полноценное исследование, тип диффузной астроцитомы указывается как неуточненный – NOS [18].

Астроцитомы низкой степени злокачественности чаще всего локализуются в функционально значимых зонах: моторной, речевой, мнестической и зоне пространственно-зрительной ориентации. Частота локализаций опухолей в лобной и височной долях составляет 44 и 20% соответственно [4, 5, 18–21].

Медиана общей выживаемости при ГНСЗ составляет 186 месяцев, 5-летняя общая выживаемость – от 54,6 до 88,4%, безрецидивная 5-летняя выживаемость – от 37 до 55%; 8-летняя безрецидивная выживаемость – 37%, а 10-ти летняя общая выживаемость – 67,1%. Продолжительность жизни пациентов составляет от 6 до 8 лет, но может достигать и 20 лет. Опухоли характеризуются непрерывным ростом и увеличением степени анаплазии, что приводит к прогрессии неврологического дефицита и, в конечном итоге, к смерти пациента. По данным некоторых авторов, в 50% случаев продолженного роста диффузной астроцитомы после хирургического лечения отмечается злокачественная трансформация клеток, при этом медиана сроков озлокачествления составляет от 32 до 32,5 месяца [6, 11–19, 22–30].

По данным H. Ohgaki и P. Kleihues (2005), среднее время прогрессии глиомы WHO Gr II до глиобластомы составляет 5,3 года, а от WHO Gr III до глиобластомы – 1,4 года [6].

Факторами прогноза продолженного роста ГНСЗ являются возраст пациента, исходный неврологический статус, радикальность хирургического удаления и локализация. [22, 26, 28, 30].

Лечение диффузных астроцитом низкой степени злокачественности – один из наиболее противоречивых вопросов в нейроонкологии. Подходы по-прежнему значительно отличаются в различных нейрохирургических центрах. Первостепенной проблемой хирургического лечения является отсутствие возможности их тотального удаления в связи с диффузной инфильтрацией вещества головного мозга [31].

Хирургическое лечение впервые выявленных ГНСЗ

Вариантами хирургического лечения ГНСЗ являются удаление опухоли с различной степенью радикальности и стереотаксическая биопсия (СТБ). Однако при СТБ существует высокий риск диагностической ошибки. Y. Muraçaki и соавт. [32] показали, что при СТБ опухолей WHO Gr II в 11% случаев ошибочно диагностирована более высокая степень анаплазии, тогда как при СТБ глиом WHO Gr III более низкая степень злокачественности диагностирована у 28% пациентов.

По данным исследования A.S. Jakola и соавт. (2012), проводившегося в Норвегии с 1998 по 2009 г., было выявлено, что раннее радикальное хирургическое лечение приводило

к более значимому увеличению общей выживаемости, чем СТБ с последующим динамическим наблюдением [31].

В 80% случаев у пациентов с ГНСЗ развивается симптоматическая эпилепсия, значительно снижающая качество жизни. Зачастую хирургическое лечение проводится не только для улучшения общей выживаемости, но и с целью избавления пациентов от фармакорезистентной эпилепсии или перевода фармакорезистентных форм в контролируемые [33]. Прогностически благоприятными факторами излечения от судорог являются макроскопически тотальное удаление опухоли, длительность эпилептического анамнеза менее 1 года, а также сложный парциальный и вторично-генерализованный виды судорожных приступов [34].

В связи с необходимостью максимально радикального удаления опухоли, принимая во внимание диффузный рост и отсутствие четких границ опухоли, многие хирурги рекомендуют использовать интраоперационную электрокортикографию при удалении ГНСЗ для того, чтобы обнаружить корковый эпилептический фокус и облегчить его резекцию. В некоторых работах отмечают, что тотальное удаление опухоли приводит к полному контролю приступов даже в случае медикаментозно-резистентной эпилепсии. Большая продолжительность обусловленных опухолью судорог является отрицательным прогностическим фактором для контроля приступов после операции, что вновь подчеркивает важность раннего хирургического вмешательства. По данным N. Pouratian (2008) [37], радикальное удаление опухоли с иссечением пограничной области в 95% случаев приводит к уменьшению частоты приступов, тогда как при удалении опухоли без пограничной зоны этот показатель составляет лишь 50%. Важно отметить, что в случае регресса судорог после удаления опухоли повторное их появление чаще связано с прогрессией опухоли. Раннее радикальное удаление опухоли позволяет избежать развития множественных эпилептических фокусов, которые, как известно, развиваются, когда у пациентов продолжают в течение нескольких лет неконтролируемые приступы. Следует подчеркнуть, что для пациентов с редкими припадками (1–2 в год) или с полным контролем приступов на противоэпилептических препаратах, нет никакого преимущества от использования интраоперационной электрокортикографии во время хирургического удаления.

Учитывая частую локализацию в функционально значимых зонах, а также диффузный характер роста, целесообразно применение нейрофизиологического мониторинга, что напрямую связано со степенью радикальности удаления опухоли и функциональным исходом операции (качеством жизни пациентов) [35–38].

В качестве альтернативы радикальному хирургическому удалению для контроля судорог в случае небольших мезиотемпоральных опухолей может применяться стереотаксическая радиохирurgia [39].

Лучевая терапия впервые выявленных ГНСЗ

В литературе представлено множество исследований эффективности лучевой терапии при глиомах WHO Gr II с разными уровнями доказательности. Рандомизированное исследование EORTC 22845 показало лучшие результаты безрецидивной выживаемости пациентов, которым была проведена ранняя послеоперационная лучевая терапия, по сравнению с группой, где лучевая терапия не проводилась (5,3 года против 3,4 года). Изменения показателя общей выживаемости не выявлено. Применение высоких доз облучения (>45–50 Гр) не улучшает

прогноз, при этом риск отдаленной токсичности возрастает [35, 40–44].

Каковы оптимальные сроки проведения лучевой терапии после хирургического удаления ГНСЗ? В ходе мультицентрового рандомизированного исследования A.B. Karim и соавт. (1996) выполнена оценка эффективности послеоперационной лучевой терапии 311 взрослых пациентов с ГНСЗ. Первая группа пациентов получила 54 Гр в течение 6 недель после операции, вторая не получала лечения до прогрессии. Общая 5-летняя выживаемость была 63% в первой группе против 66% во второй, 5-летняя безрецидивная выживаемость была 44% против 37%, соответственно. В ходе исследования авторы пришли к выводу, что послеоперационная лучевая терапия улучшает безрецидивную выживаемость, но не общую выживаемость у пациентов с ГНСЗ. Таким образом, по результатам данного исследования установлена целесообразность применения лучевой терапии при клинических или рентгенологических признаках прогрессии [40, 48].

Какие дозы лучевой терапии необходимо применять при лечении взрослых пациентов с впервые выявленными ГНСЗ?

В ходе рандомизированного исследования E. Shaw и соавт. [45] изучалась лучевая терапия с применением низких (50,4 Гр) и высоких (64,8 Гр) доз при лечении 203 пациентов с супратенториальными глиомами WHO Gr II. Отмечалось увеличение сроков общей выживаемости при низких дозах лучевой терапии (94% на 2-м году и 72% на 5-м году против 85 и 64% соответственно; $p=0,48$). В исследуемой группе тотальное удаление опухоли было в 14% случаев, субтотальное – в 35% и СТБ проведена 51% пациентов. В ходе многофакторного анализа определено, что возраст, гистология и размер опухоли являлись значимыми прогностическими переменными, доза облучения не являлась прогностически значимой. Радиационный некроз, развившийся в течение 2 лет после проведения лучевой терапии, встречался в 2,5% случаев при низких дозах облучения и в 5% – при высоких дозах. В ходе исследования получены данные, свидетельствующие о нецелесообразности применения высоких доз. В целом наблюдаемая тенденция к улучшению выживаемости при более низких дозах облучения в сочетании с низкой токсичностью привела авторов к выводу, что доза 50,4 Гр может быть рекомендована как оптимальная.

В рандомизированном исследовании G. Kiebert и соавт. [47], включившем 379 пациентов с ГНСЗ, оценена эффективность высоких (59,4 Гр) и низких (45 Гр) доз облучения. Никаких существенных различий в выживаемости между группами выявлено не было. Тем не менее у пациентов, получавших высокие дозы лучевой терапии, возникало значительно больше побочных эффектов по сравнению с пациентами, получившими низкие дозы. Отдельные статистические анализы для оценки корреляции между степенью резекции и нейрокогнитивным исходом не проводились (степень резекции оценивалась как более 50% или менее 50%). Таким образом, авторы пришли к выводу, что при проведении лучевой терапии необходимо использовать низкие дозы лучевой терапии (45 Гр).

В третьем рандомизированном исследовании A.B. Karim и соавт. [48], оценивали выживаемость 379 пациентов с ГНСЗ, получившими высокие (59,4 Гр) или низкие (45 Гр) дозы лучевой терапии. Медиана общей выживаемости составила 47,5 месяца. У 343 (91%) пациентов, перенесших лучевую терапию низкими или высокими дозами и наблюдавшихся в течение 50 месяцев, различий в общей выживаемости (58% против 59%) или безрецидивной выживаемости

(47% против 50%) не было. Степень резекции была минимальной (биопсия или удаление менее чем 50%), частичной (50–90%), тотальной или практически тотальной (более 90%). Между двумя изучаемыми группами существенных различий между показателями не было. Радиационная токсичность отмечалась одинаково редко в этих группах. В ходе исследования определено, что рекомендованными должны являться более низкие дозы лучевой терапии (45 Гр). Предикторами общей выживаемости в ходе многомерного анализа определены возраст, размер опухоли, неврологические функции и степень резекции опухоли. Размер опухоли, общее состояние до операции, неврологические функции, степень резекции и гистология являются факторами прогноза безрецидивной выживаемости. [46]

Адювантная химиотерапия – альтернатива лучевой терапии?

По данным С. Houillier и соавт. (2010), пациенты с ГНСЗ WHO Gr II без мутации IDH, которым была проведена послеоперационная лучевая терапия, имели существенно меньшее время злокачественной прогрессии и существенно более короткое время общей продолжительности жизни по сравнению с пациентами, которым лучевая терапия не проводилась [44]. С другой стороны, пациенты с мутацией IDH, перенесшие раннюю лучевую терапию, имели существенно большее безрецидивное время, но не сроки общей выживаемости. В одном из последних исследований описано, что IDH мутация является значимым маркером положительного прогноза и чувствительности к химиотерапии темозоломидом при ГНСЗ независимо от коделеции 1p19q хромосомы, однако споры по этому вопросу продолжаются [41, 49–51].

Стоит выделить рандомизированное исследование RTOG9802, проводимое среди пациентов с высоким риском рецидива ГНСЗ (возраст более 40 лет или субтотальная резекция опухоли) после проведенной лучевой терапии с или без последующей адъювантной PCV химиотерапии. После стратификации пациентов по возрасту, патогистологическому заключению, числу баллов по шкале Карновского и наличию или отсутствию накопления контраста опухолью, по данным МРТ или СКТ, пациенты были рандомизированы в две группы: в одной проводилась только лучевая терапия (54 Гр), а во второй лучевая терапия с последующими 6 курсами стандартных доз PCV. При медиане наблюдения более 4 лет никаких преимуществ в группе пациентов, которым проводилась PCV химиотерапия, не выявлено, даже среди пациентов с ГНСЗ высокого риска озлокачествления [52].

В настоящее время проводится международное исследование EORTC 22033–26033, в котором пациенты с ГНСЗ высокого риска рецидива или прогрессии опухоли рандомизированы в группы с ранней послеоперационной лучевой терапией и послеоперационной химиотерапией низкими дозами темозоломида на срок до 1 года (12 курсов). В дополнение к клиническим факторам эти пациенты делятся в соответствии с 1p статусом и другими молекулярными маркерами для того, чтобы создать прогностический профиль ответа на лучевую терапию [53].

Таким образом, до сих пор продолжаются сравнительные исследования эффективности лучевой и химиотерапии в лечении пациентов с ГНСЗ.

Роль стереотаксической радиохирургии в ведении пациентов с ГНСЗ

В настоящее время имеются исследования по стереотаксической лучевой терапии ГНСЗ WHO Gr II, однако число таких

работ ограничено и они представляют собой отдельные ретроспективные серии [51, 54–61].

В восьми работах 3-го уровня доказательности, включающих в общей сложности 173 пациента, оценивали роль стереотаксической радиохирургии при лечении пациентов с ГНСЗ. Результаты этих исследований различны, чаще всего в них оценивали выживаемость, ответ на проведенную терапию и токсичность. К. J. Park и соавт. [62] сообщил о 54% пятилетней безрецидивной выживаемости пациентов. М. A. Henderson и соавт. [63] опубликовали 77% четырехлетнюю общую выживаемость с 17% токсичностью. L. W. Wang и соавт. [58] описал 65% десятилетнюю общую выживаемость и 16% частоту полного ответа. D. Roberge и соавт. [64] доложил о 76%, 71 и 63% общей выживаемости в течение 5, 10 и 15 лет соответственно с 14% токсичностью. S. E. Combs и соавт. [65] представили данные о 89 и 74% общей выживаемости в течение 5 и 10 лет. По данным С. G. Hadjipapanis и соавт. [60], показатель полного ответа составлял 8, и 100% этих больных оставались живы в течение 52 месяцев. J. A. Garcia и соавт. [54] сообщили о полном контроле опухоли у 50% пролеченных пациентов, а Y. Kida и соавт. [57] опубликовали 88% частоту ответа на 27,6 месяца наблюдения. Хотя трудно оценить результаты этих исследований, они являются основой рекомендаций 3-го уровня в пользу стереотаксической радиохирургии в ведении пациентов с ГНСЗ WHO Gr II с разумным ожиданием ответа на терапию в сочетании с приемлемой токсичностью [62].

Выводы

1. Хирургическое лечение впервые выявленных ГНСЗ является одним из важнейших этапов, радикализм удаления напрямую связан с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования.
2. Радикализм хирургического лечения ГНСЗ напрямую связан с контролем судорог у пациентов с симптоматической эпилепсией.
3. Лучевая терапия может быть рекомендована при лечении впервые выявленных ГНСЗ у взрослых для увеличения безрецидивного периода независимо от объема удаления опухоли.
4. Отсроченная лучевая терапия до прогрессии может быть альтернативой немедленному послеоперационному облучению, однако это может привести к более раннему прогрессированию опухоли.
5. При лечении впервые выявленных ГНСЗ у взрослых может быть рекомендована ограниченная лучевая терапия для сохранения когнитивных функций пациентов, снижения риска развития церебральной атрофии и клинических проявлений энцефалопатии.
6. Рекомендованной дозой при лечении впервые выявленных ГНСЗ у взрослых могут быть дозы в интервале 45–50,4 Гр.
7. Стереотаксическая радиохирургия при лечении впервые выявленных ГНСЗ у взрослых может быть рекомендована как альтернатива лучевой терапии у отдельных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvet A., Scheithauer B.W., Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97–109.
2. Okamoto Y., Di Patre P.L., Burkhard C., Horstmann S., Jourde B., Fahey M., Schüler D., Probst-Hensch N.M., Yasargil M.G., Yonekawa Y., Lütolf U.M., Kleihues P., Ohgaki H. Population-based study on incidence,

- survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004;108(1):49–56.
3. van Veelen M.L., Avezaat C.J., Kros J.M., van Putten W., Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1998;64(5):581–587.
 4. Olson J.D., Riedel E., DeAngelis L.M. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *J. Neurology.* 2000;54(7):1442–1448.
 5. Hinsdale I.L. CBTRUS, Statistic report; primary brain tumors in United States, 1998–2002. Central Brain Tumor Registry of the United States. 2005.
 6. Ohgaki H., Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005;64(6):479–489.
 7. Johannesen T.B., Angell-Andersen E., Tretli S., Langmark F., Lote K. Trends in incidence of brain and central nervous system tumors in Norway, 1970–1999. *J. Neuroepidemiol.* 2004;23(3):101–109.
 8. Lönn S., Klæboe L., Hall P., Mathiesen T., Auvinen A., Christensen H.C., Johansen C., Salminen T., Tynes T., Feychting M. Incidence trends of adult primary intracerebral tumors in four Nordic countries. *Int. J. Canc.* 2004;108(3):450–455.
 9. Hoffman S., Propp J.M., McCarthy B.J. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985–1999. *J. Neuro-Oncol.* 2006;8(1):27–37.
 10. Hess K.R., Broglio K.R., Bondy M.L. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977–2000. *Cancer.* 2004;101(10):2293–2299.
 11. Claus E.B., Black P.M. Survival rates and patterns of care for patients diagnosed with supratentorial low-grade gliomas. *Cancer.* 2006;106(6):1358–1363.
 12. Okamoto Y., Di Patre P.L., Burkhard C., Horstmann S., Jourde B., Fahey M., Schüler D., Probst-Hensch N.M., Yasargil M.G., Yonekawa Y., Lütolf U.M., Kleihues P., Ohgaki H. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004;108(1):49–56.
 13. Walker D.G., Kaye A.H. Low grade glial neoplasms. *J. Clin. Neurosci.* 2003;10(1):1–13.
 14. Becker K., Gregel C., Fricke C., Komitowski D., Dosch J., Kaina B. DNA repair protein MGMT protects against N-methyl-N-nitrosourea-induced conversion of benign into malignant tumors. *Carcinogenesis.* 2003;24(3):541–546.
 15. Nakasu S., Fukami T., Jito J., Matsuda M. Prognostic significance of loss of O 6-methylguanine-DNA methyltransferase expression in supratentorial diffuse low-grade astrocytoma. *Surg. Neurol.* 2007;68(6):603–608.
 16. Janny P., Cure H., Mohr M., Heldt N., Kwiatkowski F., Lemaire J.J., Plagne R., Rozan R. Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer.* 1994;73(7):1937–1945.
 17. Leighton C., Fisher B., Bauman G., Depiero S., Stitt L., MacDonald D., Cairncross G. Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J. Clin. Oncol.* 1997;15(4):1294–1301.
 18. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–820.
 19. Sanai N., Chang S., Berger M.S. Low-grade gliomas in adults: a review. *J. Neurosurg.* 2011;115(5):948–965.
 20. Gutmann D.H. Using neurofibromatosis-1 to better understand and treat pediatric low-grade glioma. *J. Child Neurol.* 2008;23(10):1186–1194.
 21. Duffau H., Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer.* 2004;100(12):2622–2626.
 22. Lunsford L.D., Somaia S., Kondziolka D., Flickinger J.C. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J. Neurosurg.* 1995;82(4):523–529.
 23. McCormack B.M., Miller D.C., Budzilovich G.N., Voorhees G.J., Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults—1977–1988. *J. Neurosurg.* 1992;31(4):636–642.
 24. Nakamura M., Konishi N., Tsunoda S., Nakase H., Tsuzuki T., Aoki H., Sakitani H., Inui T., Sakaki T. Analysis of prognostic and survival factors related to treatment of low-grade astrocytomas in adults. *J. Oncology.* 2000;58(2):108–116.
 25. North C.A., North R.B., Epstein J.A., Piantadosi S., Wharam M.D. Low-grade cerebral astrocytomas. *Cancer.* 1990;66:6–14.
 26. Philippon J.H., Clemenceau S.H., Fauchon F.H., Foncin J.F. Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *J. Neurosurg.* 1993;32(4):554–549.
 27. Chaichana K.L., McGirt M.J., Latta J., Olivi A., Quiñones-Hinojosa A. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *J. Neurosurg.* 2010;112(1):10–17.
 28. Pignatti F., van den Bent M., Curran D., Debruyne C., Sylvester R., Therasse P., Afra D., Cornu P., Bolla M., Vecht C., Karim A.B. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(8):2076–2084.
 29. Lee S.M., Reid H., Elder R.H., Thatcher N., Margison G.P. Inter- and intracellular heterogeneity of O 6-alkylguanine-DNA alkyltransferase expression in human brain tumours: possible significance in nitrosourea therapy. 1996.
 30. Piepmeyer J., Christopher S., Spencer D., Byrne T., Kim J., Knisel J.P., Lacy J., Tsukerman L., Makuch R. Variations in the History and Survival of Patients with Supratentorial Low-grade Astrocytomas. *J. Neurosurg.* 1996;38(5):872–879.
 31. Jakola A.S., Myrmet K.S., Kloster R., Torp S.H., Lindal S., Unsgård G., Solheim O. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Jama.* 2012;308(18):1881–1888.
 32. Muragaki Y., Chernov M., Maruyama T., Ochiai T., Taira T., Kubo O., Nakamura R., Iseki H., Hori T., Takakura K. Low-grade glioma on stereotactic biopsy: how often is the diagnosis accurate? Min-minimally invasive neurosurgery. 2008;51(05):275–279.
 33. Bondy M.L., Scheurer M.E., Malmer B., Barnholtz-Sloan J.S., Davis F.G., Ilyasova D., Kruchko C., McCarthy B.J., Rajaraman P., Schwartzbaum J.A., Saderzi S., Schlehofer B., Tihan T., Wiemels J.L., Wrensch M., Buffler P.A. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer.* 2008;113(57):1953–1968.
 34. Chang E.F., Gabriel R.A., Potts M.B., Garcia P.A., Barbaro N.M., Lawton M.T. Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous malformations. *J. Neurosurg.* 2009;65(1):31–38.
 35. Chang E.F., Potts M.B., Keles G.E., Lamborn K.R., Chang S.M., Barbaro N.M., Berger M.S. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J. Neurosurg.* 2008;108(2):227–235.
 36. Berger M.S., Ghatan S., Haglund M.M., Dobbins J., Ojemann G.A. Low-grade gliomas associated with intractable epilepsy: seizure outcome utilizing electrocorticography during tumor resection. *J. Neurosurg.* 1993;79(1):62–69.
 37. Pouratian N., Mut M., Jagannathan J., Lopes M.B., Shaffrey M.E., Schiff D. Low-grade gliomas in older patients: a retrospective analysis of prognostic factors. *J. Neuro-Oncol.* 2008;90(3):341.
 38. Schrötner O., Unger F., Eder H.G., Feichtinger M., Pendl G. Gamma-knife radiosurgery of mesiotemporal tumour epilepsy observations and long term results. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;84:49–55.
 39. Spencer D.D., Spencer S.S., Mattson R.H., Williamson P.D. Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy. *Neurol.* 1984;34(4):432–432.
 40. Karim A.B., Afra D., Cornu P., Bleehan N., Schraub S., De Witte O., Darcel F., Stenning S., Pierart M., Van Glabbeke M. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: Eur. Organizat. Res. Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research

- Council study BRO4: an interim analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002;52(2):316–324.
41. Baumert B.G., Stupp R. Is there a place for radiotherapy in low-grade gliomas? *Low-Grade Gliomas.* 2010:159–182.
 42. van den Bent M.J., Afra D., de Witte O., Ben Hassel M., Schraub S., Hoang-Xuan K., Malmström P.O., Collette L., Piérart M., Mirimanoff R., Karim A.B. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet.* 2005;366:985–990.
 43. Schomas D.A., Laack N.N., Brown P.D. Low-grade gliomas in older patients. *Cancer.* 2009;115(17):3969–7398.
 44. Houillier C., Wang X., Kaloshi G., Mokhtari K., Guillemin R., Laffaire J., Paris S., Boisselier B., Idbaih A., Laigle-Donadey F., Hoang-Xuan K., Sanson M., Delattre J.Y. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurol.* 2010;75(17):1560–1566.
 45. Shaw E., Arusell R., Scheithauer B., O'Fallon J., O'Neill B., Dinapoli R., Nelson D., Earle J., Jones C., Cascino T., Nichols D., Ivnik R., Hellman R., Curran W., Abrams R. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(9):2267–2276.
 46. Ryken T.C., Parney I., Buatti J., Kalkanis S.N., Olson J.J. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma. *J. Neuro-Oncol.* 2015;125(3):551–583.
 47. Kiebert G.M., Curran D., Aaronson N.K., Bolla M., Menten J., Rutten E.H., Nordman E., Silvestre M.E., Pierart M., Karim A.B. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). *Eur. J. Cancer.* 1998;34(12):1902–1909.
 48. Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E.H., Thomas D.G., Mascarenhas F., Horiot J.C., Parvinen L.M., van Reijn M., Jager J.J., Fabrizi M.G., van Alphen A.M., Hamers H.P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996;36(3):549–556.
 49. Dubbink H.J., Taal W., van Marion R., Kros J.M., van Heuvel I., Bromberg J.E., Zonnenberg B.A., Zonnenberg C.B., Postma T.J., Gijtenbeek J.M., Boogerd W., Groenendijk F.H., Smitt P.A., Dinjens W.N., van den Bent M.J. IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurol.* 2009;73(21):1792–1795.
 50. Juratli T.A., Kirsch M., Robel K., Soucek S., Geiger K., von Kummer R., Schackert G., Krex D. IDH mutations as an early and consistent marker in low-grade astrocytomas WHO grade II and their consecutive secondary high-grade gliomas. *J. Neuro-Oncol.* 2012;108(3):403–410.
 51. Kihlström L., Lindquist C., Lindquist M., Karlsson B. Stereotactic radiosurgery for resected low-grade gliomas. *Acta Neurochir. Suppl.* 1994;62:55–57.
 52. Baumert B.G., Stupp R. Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy. *Ann. Oncol.* 2008;19(7):217–222.
 53. Baumert B.G., et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033–26033). 2013.
 54. Barcia J.A., Barcia-Salorio J.L., Ferrer C., Ferrer E., Algás R., Hernández G. Stereotactic radiosurgery of deeply seated low grade gliomas. *Acta Neurochir. Suppl.* 1994;62:58–61.
 55. Hadjipanayis C.G., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. *Neurosurgical focus.* 2003;14(5):1–7.
 56. Heppner P.A., Sheehan J.P., Steiner L.E. Gamma knife surgery for low-grade gliomas. *Neurosurg.* 2005;57(6):1132–1139.
 57. Kida Y., Kobayashi T., Mori Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: results of long-term follow up. *Spec. Suppl.* 2000;93:42–46.
 58. Wang L.W., Shiau C.Y., Chung W.Y., Wu H.M., Guo W.Y., Liu K.D., Ho D.M., Wong T.T., Pan D.H. Gamma Knife surgery for low-grade astrocytomas: evaluation of long-term outcome based on a 10-year experience. *Spec. Suppl.* 2006;105(7):127–132.
 59. Bauman G., Lote K., Larson D., Stalpers L., Leighton C., Fisher B., Wara W., MacDonald D., Stitt L., Cairncross J.G. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low-grade glioma: a recursive partitioning analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;45(4):923–929.
 60. Hadjipanayis C.G., Niranjana A., Tyler-Kabara E., Kondziolka D., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Stereotactic radiosurgery for well-circumscribed fibrillary grade II astrocytomas: an initial experience. *Stereotactic and functional neurosurgery.* 2002;79(1):13–24.
 61. Macdonald D.R. Low-grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas. *Seminars in oncology.* 1994;21(2):236.
 62. Park K.J., Kano H., Kondziolka D., Niranjana A., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Early or delayed radiosurgery for WHO grade II astrocytomas. *J. Neuro-Oncol.* 2011;103(3):523–532.
 63. Henderson M.A., Fakiris A.J., Timmerman R.D., Worth R.M., Lo S.S., Witt T.C. Gamma knife stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. *Stereotactic and functional neurosurgery.* 2009;87(3):161–167.
 64. Roberge D., Souhami L., Olivier A., Leblanc R., Podgorsak E. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up. *Technology in cancer research & treatment.* 2006;5(1):1–8.
 65. Combs S.E., Schulz-Ermer D., Thilmann C., Edler L., Debus J. Fractionated stereotactic radiation therapy in the management of primary oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005;62(3):797–802.

Поступила 07.05.2018

Принята в печать 23.08.18

Received 07.05.2018

Accepted 23.08.18

Сведения об авторе: About the author:

А.А. Тушев — Ростовский государственный медицинский университет; e-mail: dr.tushev@mail.ru.

A.A. Tushev — Rostov State Medical University; e-mail: dr.tushev@mail.ru.