

ления. По величине показателя Беларусь еще не выполнила 3-ю задачу стратегии ВОЗ «Здоровье для всех в 21-м столетии» (не выше 10 случаев на 100 тыс.).

Показатель естественного прироста в Республике Беларусь отрицательный. В 2006 г. он составил -4,3‰ (улучшился на 18,9% по сравнению с 2005 г.).

Выводы:

1. В 2006 г. демографическая ситуация на территории Республики Беларусь неблагоприятная: наблюдаются депопуляция населения, регрессивный тип возрастной структуры населения, очень высокий уровень демографической старости, естественная убыль населения, суженный тип воспроизводства.

2. Динамика демографической ситуации в Республике Беларусь отрицательная: несмотря на увеличение показателя рождаемости и снижение показателей общей, младенческой и материнской смертности, имело место уменьшение численности населения на территории республики, усугубление разрыва между возрастными группами населения в сравнении с 2005 г.

3. Резерв снижения уровня смертности в Беларуси – уменьшение смертности в сельской местности, причем как в трудоспособном возрасте, так и в возрастной группе старше 60 лет, особенно в 60–70 лет.

Поступила 28.09.2007 г.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ ПЕРВИЧНО-МОЗГОВЫХ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

И.И.Сакович

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск
9-я городская клиническая больница, г. Минск

Представлены современные подходы к комбинированному лечению первично-мозговых опухолей с учетом верификации признаков злокачественности опухолевого процесса. Отражен ряд существенных особенностей, которые ограничивают достоверность патогистологического диагноза. Изложены общие принципы проведения хирургического вмешательства, принятые в настоящее время методы и факторы прогноза течения опухолевого процесса.

Первично-мозговые опухоли головного мозга (ПМО) представлены более чем 100 различными разновидностями, отличающимися по биологической структуре и клиническим исходам. Значительную часть из них составляют глиомы головного мозга (ГМ), происходящие из астроцитов, олигодендроцитов или клеток эпендимы (БМЭ, 2002). В соответствии с общепринятой международной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1993, 2000) и с учетом агрессивности роста, ГМ подразделяются на две большие группы: медленно растущие (“Low-grade gliomas”, LGG) и быстрорастущие (“High-grade gliomas”, HGG). По классификации Dumas-Duport et al. (1988) выделяют четыре степени злокачественности ПМО: 1–2 относятся к LGG, 3–4 – к HGG. Учитываются четыре критерия злокачественности: ядерный атипизм, митотический индекс, пролиферация эндотелия и некрозы. Определяющая черта как LGG, так и HGG – постепенное приобретение ими в ходе прогрессирующего течения опухолевого процесса все более злокачественных признаков, ко-

торые появляются независимо от используемых технологий комбинированного лечения [1].

В настоящее время существуют стандарты терапии ГМ. Они предполагают комплексный подход к лечению и этапность терапии, а именно: хирургическое удаление опухоли, лучевую терапию, паллиативную химиотерапию, а также (в качестве рекомендации) иммунокорректирующую и специфическую противоопухолевую терапию. Уточняется клиническая значимость других методов подавления прогрессирования роста ПМО, в частности, фотодинамической терапии, локальной (таргентной) доставки онкоактивных цитостатических препаратов [2–4].

Учитывая противоречивость взглядов на стандарты лечения ПМО, секция по лечению опухолей мозга Американской ассоциации неврологических хирургов (Joint Section on Tumors of the American Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological Surgeons) представила практические рекомендации, определяющей из которых является верификация гистологической структуры опухоли на

основе биопсии ткани ПМО (предполагается стереотаксическая резекция опухоли, интраоперационная стереотаксическая навигация), что определяет обоснованность последующих методов лечения [5]. Градация LGG и более злокачественных HGG изначально основывается на выявлении признаков клеточно-ядерного полиморфизма и выраженности сосудистой гиперплазии. В настоящее время установлено, что экспрессия фактора роста эндотелия сосудов и плотность микрососудов – независимые маркеры прогнозирования выживаемости пациентов с ПМО. Но, в то же время, не всегда можно, основываясь на выраженности неоплазии сосудов, предположить скорость и степень малигнизации всего спектра ПМО, в особенности, LGG [6]. Установлен ряд существенных особенностей, которые ограничивают достоверность патогистологического диагноза в реальном отрезке времени:

- на исследование представляется не всегда самая злокачественная порция патологической ткани (ошибка верификации, *sampling error*),
- не всегда возможно получить образцы тканей из нескольких зон опухолевого роста, в особенности при ее расположении в недоступных (*eloquent brain*) для хирургии областях головного мозга;
- различные клиники применяют множество отличающихся классификаций и градуирующих степень злокачественности систем;
- различная оценка патоморфологами (и даже одним и тем же исследователем) препарата патологической ткани;
- прогрессирующая природа малигнизации ПМО в ходе опухолевого процесса с как минимум 50%-ной дедифференцировкой за небольшой промежуток времени.

В итоге, сам по себе патогистологический диагноз не является единственно определяющим в прогнозировании динамики опухолевого роста и клинического исхода заболевания [5, 7].

В дополнение к патогистологическому исследованию разрабатываются технологии патогистохимии и верификации генетических изменений и взаимодействия генов-супрессоров, онкогенов, факторов роста и ферментных систем с целью уточнения механизмов онкогенеза, устойчивости клеток опухоли к лечению, механизмов клеточного восстановления для разработки новых терапевтических формул, основанных на данных молекулярной биологии. Так, подавляющий рост опухоли ген p53, обнаруженный на хромосоме 17p, часто имеет изменения, присутствующие и при системных раках. Опухоли, содержащие значительный процент клеток с мутацией p53, растут значительно быстрее, рецидивируют чаще и наиболее устойчивы к терапии [8]. Изменения на хромосоме 17p характерны именно для глиом, в том числе и LGG. Чем выше степень малигнизации ПМО, тем больше выявляется генных мутаций, включая изме-

нения на хромосомах 9p, 19q, 4, 7 и 13. Изменения в 10-й хромосоме характерны примерно для 50% GBM. Ген PTEN, расположенный на хромосоме 10q23 недавно верифицирован в качестве предполагаемого опухолевого гена-супрессора. Мутации PTEN обнаруживаются при HGG взрослых (преимущественно пожилого возраста). Потеря 10-й хромосомы напрямую коррелирует с амплификацией рецепторов эпидермального фактора роста, что может быть целью терапевтического воздействия [8, 9]. Стандарты лечения [10] (табл.) ПМО по отдельности и в совокупности ограниченно эффективны и имеют значительные побочные эффекты, в первую очередь, при лечении злокачественных ГМ [11], составляющих 40–42% всех ПМО ЦНС, около 20–77% из них представлены мультиформными глиобластомами (GBM) [12, 13].

Прогностические факторы при первично-мозговых опухолях

Каждая группа ПМО имеет различную динамику прогрессирования процесса, определяющуюся гистологией опухоли, возрастом, общим и функциональным состоянием пациента [14]. Современные исследования направлены в первую очередь на идентификацию и распознавание опухолевых маркеров и других характеристик, которые могут повлиять на выживаемость и ответ на лечение ПМО. В целом, прогноз динамики данной группы опухолей в зависимости от эффективности комплексного лечения пессимистичен. ПМО, в частности, глиомы, с трудом поддаются лечению и во многих случаях являются относительно инкурабельными. Даже медленно растущие опухоли склонны к рецидивированию и продолжительному росту [15, 16].

В настоящее время в качестве основных прогностических факторов развития и прогрессирования опухолевого процесса головного мозга определены следующие [3, 14, 17–21]:

1. Ответ на лечение и выживаемость – в зависимости от патологоанатомической и биологической злокачественности – прогноз при анаплазии и дедифференцировке значительно хуже, чем при дифференцированных ПМО.

2. До- и послеоперационный статус. Например, пациенты со злокачественными ПМО в компенсированном состоянии (80–100 баллов по шкале Карновского (KPS) выживают в среднем 60,2 мес., 60–70 баллов KPS – 30,2 мес., меньше 50 баллов – 17,3 мес.).

3. Возраст – пациенты моложе 50 лет при сходной гистоструктуре имеют лучший долговременный прогноз.

4. Стойкость и длительность симптомов заболевания. Прогноз при быстром и бурном нарастании неврологического дефицита значительно хуже, чем в случаях медленного проявления симптомов заболевания. Временной промежуток от начальных специфических симптомов (парезы, гипостезии, другие неврологические выпадения, связанные с локализа-

Методы и технологии лечения опухолей головного мозга

Метод лечения	Технология
Хирургия	Биопсия
	открытая
	стереотаксическая, безрамочная
Лучевая терапия	Резекция
	краниотомия
	минимально инвазивная, навигационно-ассистирующая
	Наружным пучком (External beam)
Химиотерапия	конвекционное фракционирование (conventional fractionation) 1,8–2,0 Gy/день
	Гиперфракционирование (hyperfractionation) 1,2–1,6 Gy b.i.d., 1,0 Gy t.i.d.
	Радиохирургия
	линейный ускоритель (linear accelerator), гамма-нож (gamma knife), particle beam, conformal
Иммунотерапия	брахитерапия и др. (Brachytherapy, Boron neutron capture therapy, Radiosensitizers)
	Пути введения препаратов (Routes of administration)
	внутривенно
	орально, внутриартериально, прорыв гематоэнцефалического барьера
Другое (Other agents)	интерстициально (interstitial)
	внутриполостная (intracavitary)
	внутрижелудочково-интратекально (intraventricular/intrathecal)
	Препараты (Drugs)
Генная терапия (Gene therapy)	алкилирующие агенты (alkylating agents)
	антиметаболиты (antimetabolites)
	ингибиторы полиаминов, топоизомеразы и др. (polyamine inhibitors, topoisomerase inhibitors, vinca alkaloids)
	Комбинация препаратов
Комбинирование методик (Combined modalities)	интерфероны (Interferons)
	моноклональные антитела (Monoclonal antibodies)
	иммуноконъюгирующие (Immunoconjugates)
Генная терапия (Gene therapy)	ретиноиды (Retinoids)
	тамоксифен (Tamoxifen)
Комбинирование методик (Combined modalities)	ганцикловир (Herpes virus thymidine kinase/gancyclovir)
	химио-радиотерапия (Chemoradiotherapy)
	химиотерапия + тамоксифен (Chemotherapy and tamoxifen)
	ретиноиды + интерферон (Retinoids and interferon)
Комбинирование методик (Combined modalities)	радиоиммунотерапия (Radioimmunotherapy)

цией опухоли) до этапа хирургического лечения в группе LGG составил, по данным J.Oertel и соавт., $16,33 \pm 13,1$ нед., при HGG – $11,7 \pm 11,6$ нед. ($p < 0,01$).

5. Объем хирургической резекции опухолевой ткани – при HGG в случае тотального удаления ПМО средняя продолжительность жизни составляет 30,2 мес., при субтотальном (75–95% массы ПМО) – 24,2 мес., при удалении менее 3/4 ткани опухоли – 12 мес.

6. Ответ на первичную терапию – длительность безрецидивного течения или стабилизация опухолевого процесса.

7. Влияние на клиническое течение опухолевого процесса зоны пострадиационного некроза, которая на фоне проводимого лечения может создавать картину прогрессирования опухолевого роста.

8. Сроки и объем повторных оперативных вмешательств – реоперации способствуют продлению средней продолжительности жизни на 18–24 мес.

Ограничения существующих методов терапии первично-мозговых опухолей

До настоящего времени, невзирая на мультиклинические научно-практические исследования, значимые успехи в лечении ПМО не достигнуты. Достижения современной нейровизуализации, совершенствование нейрохирургических и стереотаксических нейронавигационных методик, обеспечивающих максимальный эффект на этапе хирургического вмешательства, воздействие на опухоль таргентной радиотерапии не обеспечивают снижения частоты рецидивирования ПМО, продолжительность жизни пациентов лимитируется неизбежным прогрессированием заболевания. Выживаемость пациентов ограничена во времени. Так, исследование на большой когорте пациентов с глиомами разной степени злокачественности (788 больных) показало среднюю выживаемость 48 нед., с GBM – 40,9 нед. [22]. По данным других исследователей, половина пациентов среднего возраста (41–60 лет), наблюдавшихся в проекте исходов лечения глиом 2–3–4-й степени (Glioma Outcomes Project), погибли в период 53–85 нед. после проведенного комплексного лечения [23].

Влияние метода применяемого лечения [23] на продолжительность жизни пациентов с ПМО 3–4-й степени злокачественности продемонстрировано на рис.

Следует отметить, что средняя выживаемость пациентов, получивших симптоматическое консервативное лечение (глюкокортикоиды, противосудорожное, симптоматическое) составляет около 12,5 нед.; при этом применение существующих стандартов и методов комбинированного лечения значительно продления жизни пациентов, сопоставимого с достижениями, например, пульмонологии, не обеспечило [15].

Эффективность лечения ПМО нивелируется в значительной степени следующими факторами: формированием радио- и химиорезистентности опухолевой ткани; ограниченной проницаемостью химио-

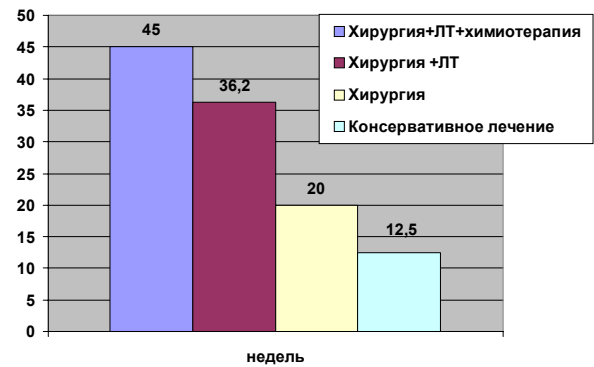


Рис. Влияние избранного метода лечения на выживаемость пациентов с быстрорастущими глиальными опухолями головного мозга

препаратов через гематоэнцефалический барьер, что лимитирует их накопление в ткани опухоли; высокой общей токсичностью химиотерапевтических средств, определяющей необходимость прекращения курса химиотерапии; инфильтративным характером роста ПМО и наличием опухолевых клеток на значительном расстоянии от основного опухолевого узла в паренхиме мозга и др. [23]. Разработка механизмов воздействия на лимитирующие эффективность лечения факторы – одно из главных направлений развития методов лечения ПМО. Определенно, совершенствование мультимодальных технологий лечения, сочетающих хирургическое, радиохирургическое, лучевое и химиотерапевтическое лечение, наряду с внедрением биоактивных технологий на основе модификаторов биологического ответа опухоли и иммуномодуляторов будут способствовать продлению безрецидивного течения опухолевого процесса или его стабилизации.

Общепринятые принципы лечения больных с первично-мозговыми опухолями головного мозга

Основные лечебные процедуры в лечении ПМО – хирургическое лечение, радиотерапия и химиотерапия, которые, в зависимости от гистоструктуры, локализации, характера роста опухоли могут применяться изолированно или в комбинации, дополняя друг друга. С позиций доказательной медицины, другие методы лечения (иммунотерапия, таргентная терапия, фотодинамическая терапия и другие методики) в настоящее время не подтверждены научными исследованиями и могут применяться исключительно в рамках законно оформленных клинических исследований. Протоколы лечения LGG и HGG могут несколько отличаться по совокупности применяемых и дополняющих друг друга методик. Так, для LGG основным методом является хирургическое лечение (в зависимости от локализации – биопсия, частичное, суб-/тотальное удаление опухоли), в отношении LGG обязательна лучевая и (все чаще) адъювантная химиотерапия [24, 25].

Хирургическое лечение первично-мозговых глиальных опухолей

Первая линия в комплексном лечении ПМО представлена хирургическим удалением опухоли. Его первоочередная задача – получение опухолевого материала для патогистологического исследования, определяющего в совокупности с рядом других факторов (возраст, локализация, динамика опухолевого процесса и др.) весь дальнейший спектр взаимодополняющего комплексного лечения. Выполнение хирургической операции направлено на максимально обоснованное удаление опухолевой ткани и преодоление факторов, вызывающих компрессию и дислокацию мозговых структур. Цель операции – улучшение качества и продолжительности жизни пациента, устранение неврологического дефицита и препятствование развитию новых выпадений, обеспечение проведения следующих этапов комбинированного лечения опухолевого процесса. Успешное выполнение хирургического этапа лечения ограничено рядом факторов, определяемых характером роста ПМО. Существует два основных варианта роста глиальных ПМО:

1. Узловой (экспансивный, четко отграниченный от прилегающей мозговой ткани, перифокальная зона содержит незначительное число опухолевых клеток).

2. Инфильтративный (диффузный) – характеризуется визуальным отсутствием границ опухолевого роста, перифокальной инфильтрацией опухолевыми клетками на значительном расстоянии от основного узла, распространением опухолевого процесса в отдаленные мозговые структуры, в том числе, на противоположное полушарие. Следует отметить, что при любом варианте роста глиальной ПМО в ткани мозга остается прогностически значимая часть опухолевых клеток, диссеминированных на значительном (2–4 см) расстоянии от основного опухолевого узла, которые механически удалить невозможно. Следовательно, сохраняется популяция клеток неоплазмы, которая является ядром дальнейшего продолженного роста и опухолевой экспансии. Отсутствие патологического кровоснабжения в этих зонах “клеточных опухолевых клонов” возможно и является продромом радио- и химиорезистентности и, более того, может способствовать формированию все более злокачественной гистобиологической формы опухоли в дальнейшем течении опухолевого процесса. Стандарт в хирургии ПМО – применение микрохирургической техники и операционной оптики; выполнение костно-пластической краниотомии; герметическое закрытие твердой мозговой оболочки с ее пластикой (при необходимости); максимально возможное удаление ткани опухоли для разрешения внутричерепной гипертензии и уменьшения выраженности неврологического дефицита; обеспечение получения достаточного количества морфологического материала. Применение стандартизированных методик в совокупности способствует статистически значимому снижению перипера-

ционной летальности при HGG и LGG, определяемой как смертность в период до 4 недель после операции (с 17,8% в конце 80-х годов до 8,2% в настоящее время). Следует отметить, что успех хирургического вмешательства складывается из ряда взаимодополняющих факторов (адекватная комплексная оценка исходного функционального состояния пациента; правильная трактовка полученных параклинических результатов обследования; соответствующая предоперационная подготовка; своевременность принятия решения о тактике и методике хирургического вмешательства; медикаментозная подготовка больного; проведение наркоза в соответствии с современными достижениями нейроанестезиологии; тщательное выполнение хирургического вмешательства с минимизацией дополнительной травмы мозга; контроль послеоперационного состояния больного) [2, 18, 26, 27].

При планировании и выполнении хирургического этапа необходимо строго соотносить объем удаляемой опухоли с ее локализацией, исходным и прогнозируемым послеоперационным статусом пациента и обеспечением максимального ответа на проводимое лечение. Чем лучше исходное состояние пациента и раньше диагностирован процесс, тем лучше и долговременнее результат. До- и послеоперационное состояние больного в настоящее время принято оценивать по шкале Карновского, соотнося ее со шкалой ВОЗ – ECOG.

Качество хирургического вмешательства и его объем должны гарантировать равный исходному или более высокий функциональный статус пациента, обеспечив этим своевременный переход к дальнейшему этапному лечению в зависимости от биологической и гистологической структуры опухоли. Катамнестические исследования демонстрируют, что у пациентов, подвергшихся максимально возможному в каждом конкретном случае удалению ПМО, отмечается более высокое качество жизни. В особенности это выражено при медленно растущих опухолях и анапластических астроцитомах. 5-летняя выживаемость с удовлетворительными показателями качества жизни, оцениваемыми по шкале Карновского и/или ECOG (ВОЗ), регистрируется более чем у половины пациентов с данными опухолями. Для сравнения, подобная продолжительность жизни у сравнимых больных, подвергшихся только биопсии, составляет менее 20%. Следовательно, определяющий в прогностическом плане фактор прогрессирования процесса – объем хирургической резекции опухоли [28–30].

При оценке хирургического лечения при рецидиве или продолженном росте ПМО статистически значимой корреляции между возрастом и средней выживаемостью в зависимости от гистоструктуры опухоли не выявлено [31]. Решение о повторном хирургическом вмешательстве принимается индивидуально на основе гистобиологического характера ПМО, функционального статуса, возраста, локализации опухоли и предполагаемой выживаемости в сравнении с тако-

вым в случае отказа от операции с учетом возможности проведения в дальнейшем адьювантного лечения. Так, продолжительность жизни при реоперированных рецидивных глиомах для лиц моложе 40 лет по данным A. Flowers [30] составила 57 нед. в сравнении с 36 нед. у более старшего контингента.

Хирургия глиальных ПМО основана на следующих принципах:

- комплексная предоперационная нейровизуализация (спиральная КТ, ядерно-магнитная томография, позитронно-эмиссионная томография, трактография и др.) с учетом типирования функционально-значимых областей на основе картирования проводящих путей, пространственных соотношений мозговых структур, верификации “зоны активного опухолевого процесса”, степени и распространенности отека – дислокации вещества мозга, проекции “зоны интереса” при планировании адекватного хирургического краниотомического доступа;

- предоперационная консервативная (в частности, глюкокортикоидная) профилактика значимого клинически интраоперационного отека вещества головного мозга и коррекция внутричерепного давления, затрудняющих ориентировку хирурга при выполнении манипуляций вследствие пролабирования мозгового вещества в трепанационное окно и искажающих топографию опухоли;

- выполнение хирургического трепанационного доступа, обеспечивающего проведение необходимых манипуляций по обоснованному удалению патологической ткани с использованием интраоперационно нейронавигации, ультрасонографии, электро-, кортико/субкортикографии, вызванных потенциалов. Размеры трепанации черепа должны соответствовать размерам узла опухоли и предполагаемой выраженности послеоперационного отека головного мозга;

- внедрение малоинвазивных нейрохирургических технологий, например, навигационно-ассистирующей микрохирургии с использованием минимального доступа при удалении ПМО у пациентов старшего воз-

раста, что делает вмешательство более безопасным и подходящим для данной категории пациентов;

- применение “щадящих” манипуляций в ходе удаления опухоли, основанных на использовании биполярной коагуляции, ультразвукового дезинтегратора, хирургического лазера;

- удаление опухолевой массы предпочтительно производить по границе “опухоль – перитуморозная ткань”, чем снижается вероятность интраоперационного отека мозга вследствие механической травмы непосредственно опухоли и трудно контролируемого кровотечения из патологически измененных опухолевых сосудов;

- герметизация дефекта твердой мозговой оболочки с использованием аутоканеи или искусственных материалов при соблюдении принципа обеспечения декомпрессии;

- верификация полноты и степени удаления опухоли, уточнение степени выраженности послеоперационного отека мозга, исключение послеоперационного кровоизлияния проводятся на основе КТ/МРТ головного мозга с внутривенным усилением в раннем послеоперационном периоде (24–72 час.). Целеобразна оценка полноты удаления ПМО в процентах к ее исходному объему: биопсия, парциальное (<50), субтотальное (75–95%) и тотальное удаление.

Заключение

Прогноз при первично-мозговых опухолях, несмотря на агрессивную комбинированную терапию, остается неблагоприятным. Существующие методы лечения, включая хирургический, не являются излечивающими. До настоящего времени четко не определена зависимость между объемом операции, последующими курсами лучевой и химиотерапии и их влиянием на конечный результат лечения. Изучаемые модели курации данных опухолей, в том числе, основанные на достижениях молекулярной биологии, в настоящее время не показали долговременной эффективности. Следовательно, остаются актуальными разработка и проведение многоплановых мультиклинических исследований по данной проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. LaRocca R., Glisson S., Hargis J. et al. High-grade glioma treated with surgery; carmustine wafer; postoperative radiation; and procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy // *Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 15. – P.167–171.
2. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лошаков В.А. и др. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых / Ассоциация нейрохирургов России. – М., 2005. – 31 с.
3. Олюшин В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных // *Нейрохирургия*. – 2005. – №4. – С.41–47.
4. Westphal M., Hilt D.C., Bortey E. et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma // *Neurooncol.* – 2003. – Vol. 5. – P.79–88.
5. Shaw E.G., Wisoff J.H. Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children // *Neurooncol.* – 2003. – Vol. 5. – P.153–160.
6. Abdulrauf S.I., Edvardson K., Ho K.L., Yang X.Y., Rock J.P., Rosenblum M.L. Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma // *J. Neurosurg.* – 1998. – Vol. 88. – P.513–520.
7. Prayson R.A., Agamanolis D.P., Cohen M.L., Estes M.L., Kleinschmidt-DeMasters B.K., Abdul-Karim F., McClure S.P., Sebek B.A., Vinay R. Interobserver reproducibility among neuropathologists and surgical pathologists in fibrillary astrocytoma grading // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 175. – P.33–39.
8. Korkolopoulou P., Christodoulou P., Konzelis K. et al. MDM2 and p53 expression in gliomas: a multivariate

- survival analysis including proliferation markers and epidermal growth factor receptor // *Br. J. Cancer.* – 1997. – Vol.75. – P.1269–1278.
9. *Rasheed B.K., Stenzel T.T., McLendon R.E. et al.* PTEN gene mutations are seen in high-grade but not in low-grade gliomas // *Cancer Res.* – 1997. – Vol.57. – P.4187–4190.
 10. *Balducci L., Lyman G.H., Ershler W.B. eds.* Comprehensive Geriatric Oncology. – Amsterdam, The Netherlands: Harwood Academic; 1998. – P.703–719.
 11. *Jeremic B., Milicic B., Grujicic D. et al.* Multivariate analysis of clinical prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme treated with a combined modality approach // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.129. – P.477–484.
 12. CBTRUS: Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1997–2001. Hinsdale, IL: Central Brain Tumor Registry of the United States, 2004 (<http://cbtrus.org/reports//2004-2005/2005report.pdf>) [Accessed 10 April 2006].
 13. *Ries L.A.G., Eisner M.P., Kosary C.L. et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005 (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/) [Accessed 27 March 2006].
 14. *Davis F.G., Freels S., Grutsch J. et al.* Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973–1991 // *J. Neurosurg.* – 1998. – Vol.88. – P.1–10.
 15. *Avgeropoulos N.G., Batchelor T.T.* New treatment strategies for malignant gliomas // *Oncologist.* – 1999. – Vol.4. – P.209–224.
 16. *Huncharek M., Muscat J.* Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1415 patients // *Anticancer Res.* – 1998. – Vol.18. – P.1303–1311.
 17. *Giese A., Westphal M.* Treatment of malignant glioma: a problem beyond the margins of resection // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol.127. – P.217–225.
 18. *Oertel J., Von Buttlar E., Werner H., Schroeder S. et al.* Prognosis of Gliomas in the 1970s and Today // *Neurosurg. Focus.* – 2005. – Vol.18, No.4: <http://www.medscape.com/viewarticle/503954>.
 19. *Lowry J.K., Snyder J.J., Lowry P.W.* Brain tumors in the elderly: recent trends in a Minnesota cohort study // *Arch. Neurol.* – 1998. – Vol.55. – P.922–928.
 20. *Mitchell P., Ellison D.W., Mendelow A.D.* Surgery for malignant gliomas: mechanistic reasoning and slippery statistics // *Lancet Neurol.* – 2005. – Vol.4. – P.413–422.
 21. *Whittle I.R.* Surgery for gliomas // *Curr. Opin. Neurol.* – 2002. – Vol.15. – P.663–669.
 22. *Laperriere N.J., Leung P.M.K., McKenzie S. et al.* Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol.41. – P.1005–1011.
 23. *Laws E.R., Parney I.F., Huang W. et al.* Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project // *J. Neurosurg.* – 2003. – Vol.99. – P.467–473.
 24. *Piepmeyer J.M.* Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres // *J. Neurosurg.* – 1987. – Vol.67. – P.177–181.
 25. *Piepmeyer J.M., Baehring J.M.* Surgical resection for patients with benign primary brain tumors and low grade gliomas // *J. Neurooncol.* – 2004. – Vol.69. – P.55–65.
 26. *Kriss T.C., Kriss V.M.* History of the operating microscope: from magnifying glass to microneurosurgery // *Neurosurgery.* – 1998. – Vol.42. – P.899–908.
 27. *Yasargil M.G.* A legacy of microneurosurgery: memoirs, lessons, and axioms // *Neurosurgery.* – 1999. – Vol.45. – P.1025–1092.
 28. *Berger M.S., Deliganis A.V., Dobbins J. et al.* The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemispheric gliomas // *Cancer.* – 1994. – Vol.74. – P.1784–1791.
 29. *Devaux B.C., O'Fallon J.R., Kelly P.J.* Resection, biopsy and survival in malignant glial neoplasms: a retrospective study of clinical parameters, therapy and outcome // *J. Neurosurg.* – 1993. – Vol.8. – P.767–775.
 30. *Flowers A.* Brain Tumors in the Older Person // *Cancer Control.* – 2000. – Vol.7, No.6. – P.523–538.
 31. *Lote K., Egeland T., Hager B. et al.* Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.3129–3140.

Поступила 01.06.2007 г.