

На правах рукописи

КАДЫРОВ Шавкат Умидович

ГЛИОМЫ ГЛУБИННЫХ СТРУКТУР МОЗГА

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Коновалов Александр Николаевич

Официальные оппоненты:

Кривошапкин Алексей Леонидович член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор, АО «Европейский медицинский центр»,
отделение нейрохирургии, заведующий отделением

Хачатрян Вильям Арамович доктор медицинских наук, профессор,
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, научно-
исследовательская лаборатория нейрохирургии детского возраста, главный
научный сотрудник

Семенова Жанна Борисовна доктор медицинских наук,
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и
травматологии ДЗМ», отделение нейрохирургии и нейротравмы, заведующая
отделением

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский институт скорой
помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города
Москвы"

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в 13.00 часов на заседании
диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, по адресу: 125047,
г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте
<http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.031.01
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Опухоли головного мозга чрезвычайно разнообразны, что отражено в классификации Всемирной организации здравоохранения (WHO) (Louis D.N. et al., 2016).

Опухоли глубинных структур мозга – редкая патология. Частота их встречаемости 2 - 5 % от всех внутричерепных опухолей у детей и взрослых (Albright A.L., 2004; Allen J.C., 2000; Bernstein M., 1984; Cuccia V., 1997; Hirose G., 1975; Mayer M., 1982). У детей преобладают пилоидные астроцитомы (Grade I WHO), у взрослых - инфильтративные глиомы (Grade II-IV WHO) (Коновалов А.Н., 2016; Arseni C., 1958; Beks J.W., 1987; Fransini A., 1994; Grigsby P.W., 1989; Ozek M.M., 2002; Tovi D., 1961).

К опухолям глубинных структур, как правило, относят опухоли зрительного бугра, или подкорковых узлов. Астроцитомы зрительного тракта, головки хвостатого ядра, лентикулярного ядра, относящиеся к глубинным опухолям, встречаются крайне редко и практически не упоминаются в литературе.

Сложность хирургического лечения глубинных астроцитом заключается в их труднодоступности, что обусловлено топографическими особенностями и риске грубой инвалидизации пациента после удаления опухоли.

Эволюция хирургии опухолей мозга, в том числе глубинных структур, за последние 40 лет претерпела большие перемены. Это связано с появлением и совершенствованием микрохирургической техники и инструментария, методов и программ нейровизуализации, в том числе магнитно-резонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной трактографии (МР-трактографии), позволяющих с большой точностью определять топографические и морфологические особенности опухолей, их отношение к функционально значимым зонам.

Существенную роль в прогрессе нейрохирургического лечения опухолей головного мозга играет современное нейроанестезиологическое обеспечение и специализированная реанимационная помощь.

В связи с этим, в современной нейрохирургии расширились показания к операциям при многих опухолях, ранее считавшимися неоперабельными. К их числу относятся и глубинные опухоли, смертность лишь при попытке резекции которых в домикрохирургическую эру достигала 50% (Лапоногов О.А., 1970; Зозуля Ю.А., 1977; McKissok W., 1958; Tovi D., 1961; CheeK W.R., 1966; Roda J.M., 1990).

Степень разработанности темы исследования

По мере развития нейрохирургии единичные сообщения о результатах лечения малых групп пациентов с глубинными опухолями сменяются публикациями с большим числом наблюдений. Обсуждаются показания к хирургическому лечению опухолей подкорковых узлов, хирургические доступы, результаты хирургического лечения, факторы, влияющие на исход. При этом послеоперационная летальность постепенно снижается до минимума (1-7%) (Коновалов А.Н., 2007; Bertalanffy H., 1991; Albright A.L., 2004; Broadway S.J., 2011; Bilginer B., 2014; Steinbok P., 2016; Esquenazi Y., 2018; Hori T., 2017).

В современной нейрохирургии не вызывает сомнения оправданность и необходимость удаления глубинных пилоидных астроцитом, имеющих отграниченный характер роста. В большом проценте (70-80%) случаев после операции происходит улучшение состояния больного, регресс неврологических симптомов, улучшение качества жизни. Спорной остается обоснованность резекции инфильтративных опухолей глубинной локализации (Коновалов А.Н., 2011; Рыжова М.В., 2017; Carter D.J., 1989; Krower H., 1995; Ciric I., 1990; Eisenstat D.D., 2015; Kramm C.M., 2011; Vanan M.I., 2014; Saito R., 2017).

В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко первые микрохирургические операции по удалению опухолей подкорковых узлов и

зрительного бугра произведены академиком А.Н. Коноваловым в начале 1980-х годов. Тогда это были единичные пациенты, диагноз которым устанавливался на основании данных компьютерной томографии (КТ). Со временем, количество проводимых прямых хирургических вмешательств значительно возросло, а послеоперационная морбидность и летальность существенно сократились (Коновалов А.Н., 2007).

К настоящему времени остается ряд неизученных проблем, касающихся глубинных опухолей.

В опубликованных исследованиях приводятся результаты лечения пациентов с опухолями зрительного бугра или подкорковых узлов, при которых анализируются преимущественно таламические опухоли. Астроцитомы головки хвостатого ядра, лентикулярного ядра, зрительного тракта ввиду редкой их встречаемости не освещены. Следует подчеркнуть, что существуют сложности в топографической идентификации этих опухолей при МРТ исследовании, клиническая картина при различных топографических вариантах нередко схожая, хирургические доступы идентичны.

В отечественной литературе проблема хирургического лечения глубинных астроцитом мозга не освещена. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе ввиду редкости патологии отсутствует четкое определение самого понятия «опухоли глубинных структур», не сформулированы топографо-анатомические характеристики глубинных глиом мозга, не уточнены показания и противопоказания к удалению глиом глубинных структур, отсутствуют критерии выбора хирургического доступа в зависимости от точной локализации опухоли в пределах глубинных структур, не оценена возможность применения и эффективность интраоперационного нейрофизиологического мониторинга во время удаления глубинной опухоли, молекулярно-генетические характеристики глубинных астроцитом, факторы, влияющие на общую и безрецидивную выживаемость и функциональный статус пациентов.

Цель исследования

Разработка и обоснование единого методологического подхода к лечению пациентов с глиомами глубинных структур на основании использования современных диагностических и интраоперационных технологий.

Задачи исследования

1. Определить нейровизуализационные критерии астроцитом глубинных структур.
2. Определить клинические проявления при астроцитомах глубинных структур в зависимости от топографического варианта опухоли.
3. На основании анализа особенностей МРТ характеристик, клинических проявлений и ближайших результатов хирургического лечения определить показания и противопоказания к микрохирургическому удалению глубинных опухолей.
4. Определить критерии выбора хирургического доступа в зависимости от топографии глубинной опухоли, ее соотношения с кортикоспинальным трактом по данным МР-трактографии, оценить преимущества и недостатки доступов.
5. Определить возможности интраоперационной идентификации моторных проводящих путей с помощью современного интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при резекции глубинных опухолей для снижения травматичности и улучшения функциональных исходов операций.
6. Проанализировать ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с пилоидными астроцитомами глубинных структур (Grade I WHO) по параметрам функционального исхода операции, общей и безрецидивной выживаемости; определить факторы, влияющие на рецидивирование пилоидных астроцитом.

7. Уточнить показания к удалению инфильтративных глубинных глиом (Grade II-IV WHO) оценить исходы оперативного вмешательства по параметрам выживаемости и функциональных исходов.

8. Изучить молекулярно-генетические особенности глубинных глиобластом, оценить влияние отдельных параметров генетической структуры злокачественных глубинных глиом на исход комплексного лечения.

Научная новизна

Сопоставление и анализ данных МРТ и МР-трактографии (DTI) впервые позволило определить воздействие глубинных опухолей на конфигурацию и целостность кортикоспинального тракта и сформулировать персонализированный прогноз функционального исхода.

Впервые определены критерии использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при резекции глубинных опухолей и доказано влияние его применения на функциональные исходы хирургического лечения.

Впервые достоверно определены факторы, влияющие на длительность безрецидивного периода и сроки общей выживаемости пациентов с глиомами глубинных структур.

Разработаны критерии выбора оптимального хирургического доступа (краниотомии и подходы к опухоли) в зависимости от топографии глубинной опухоли, ее соотношения с кортикоспинальным трактом (по данным МР-трактографии), определена возможность радикального удаления глубинных астроцитом с низким процентом послеоперационной морбидности и летальности.

Определены особенности использования интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при удалении глубинной опухоли.

Изучена эффективность стереотаксической лучевой терапии при пилоидных астроцитомах глубинных структур.

Доказана оправданность удаления злокачественных глиом глубинных структур на основании оценки динамики функционального статуса после операции и общей выживаемости после комбинированного лечения.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты имеют теоретическое и прикладное значение для определения показаний и противопоказания к прямому хирургическому вмешательству в зависимости от МРТ характеристик глубинной опухоли и особенностей клинической картины.

На основе полученных данных уточнены топографические варианты опухолей глубинной локализации на основании данных МРТ и МР-трактографии, осуществлена оценка комплекса клинических симптомов пациентов с глиомой глубинных структур в топографических группах.

Методология и методы исследования

Исследование основано на современных принципах диагностики и лечения опухолей головного мозга, принятых в отечественной и зарубежной нейрохирургии.

Вопрос о необходимости проведения хирургического лечения решался на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, топографических и морфологических особенностей опухолей по данным МРТ головного мозга и МР-трактографии (DTI).

Всем пациентам проводилось неврологическое, офтальмологическое, отоневрологическое обследование по принципам и протоколам, принятым в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Интраоперационно пациентам проводился нейрофизиологический мониторинг, включавший транскраниальные моторные вызванные потенциалы и прямую стимуляцию двигательных путей.

Верификация гистологического диагноза проводилась нейропатоморфологом.

Объект исследования - пациенты с глубинной астроцитомой различных топографических вариантов, прооперированные в условиях НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 1990 по 2018 гг.

Предмет исследования – оценка топографических особенностей астроцитом глубинной локализации по данным МРТ и МР-трактографии; определение показаний и противопоказаний к их удалению; изучение выбора нейрохирургического доступа на основании топографии глубинной опухоли; изучение технологии радикального удаления опухоли глубинной локализации; оценка эффективности применения интраоперационного нейрофизиологического мониторинга; изучение молекулярно-генетических особенностей глубинных астроцитом; оценка ближайших и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения.

Исследование по дизайну – ретроспективное, включило в себя 217 историй болезней пациентов, которым проведено хирургическое лечение в период с 1990 по 2018 гг.

Анализируемые клинические события:

1. Радикальность операции.
2. Динамика неврологического статуса в раннем послеоперационном периоде.
3. Общая выживаемость (ОВ): время от дня постановки диагноза до даты последнего наблюдения или смерти пациента.
4. Безрецидивная выживаемость (БРВ): время от момента операции до даты возникновения локального рецидива опухоли (под рецидивом подразумевается продолженный рост опухоли).
5. Качество жизни пациентов с глубинной пилоидной астроцитомой в отдаленном периоде (шкала Карновского).

Положения, выносимые на защиту:

1. Особенности клинико-визуализационных характеристик позволяют выделить опухоли головки хвостатого ядра, лентикулярного ядра, зрительного бугра, таламо-педункулярные опухоли и опухоли зрительного тракта в отдельную клиническую группу глубинных глиом головного мозга

2. Ведущую роль в предоперационном обследовании имеет метод МР-трактографии, позволяющий определить конфигурацию и степень вовлеченности в процесс кортикоспинального тракта; уточнить место исходного роста и топографию глубинной астроцитомы.

3. Микрохирургическое удаление показано при МРТ-отграниченных глубинных глиомах; при инфильтративных глиомах с МРТ-отграниченным компонентом и выраженным масс-эффектом. Противопоказанием к удалению является диффузный рост опухоли с без масс-эффекта.

4. Выбор хирургического доступа зависит от топографического варианта глубинной астроцитомы и расположения кортикоспинального тракта по данным МР-трактографии. Правильный выбор доступа приводит к повышению радикальности операции и улучшению функциональных исходов.

5. Применение интраоперационного нейрофизиологического мониторинга является обязательным для идентификации кортикоспинального тракта при удалении глубинной астроцитомы.

6. Достоверным фактором, влияющим на общую выживаемость при глубинной глиоме, является гистологический вариант опухоли.

7. Достоверным фактором, влияющим на безрецидивный период при глубинной пилоидной астроцитоме является радикальность операции.

8. Стереотаксическая лучевая терапия способствует инволюции нерадикально удаленной пилоидной астроцитомы или стабилизации ее роста.

9. Удаление инфильтративной глиомы с МР-отграниченным компонентом и выраженным масс-эффектом улучшает функциональный исход, а применение комбинированного лечения приводит к увеличению сроков выживаемости и

является оправданным.

10. Молекулярно-генетическое исследование является обязательным при глубокой астроцитоме и позволяет обосновать прогноз заболевания и определить оптимальный протокол комбинированного лечения.

Степень достоверности результатов

Наличие репрезентативной выборки пациентов, отобранной в соответствии с целью и задачами исследования; использование статистических методов обработки данных, делают результаты и выводы диссертационного исследования достоверными и обоснованными в соответствии с принципами доказательной медицины. Достоверность подтверждается также актом проверки первичного материала.

Апробация работы

Основные положения и выводы были представлены и обсуждены на: Conference of Walter E Dandy Neurosurgical Society, Kathmandu 2019 (Катманду, Непал, 18-19 марта 2019); 47th Annual meeting ISPN 2019 (Birmingham, Великобритания, 20-24 октября 2019); V Всероссийском съезде по детской нейрохирургии (Москва, 3-5 марта 2021); Всероссийском нейрохирургическом форуме (Москва, 15-17 июня 2022); расширенном заседании проблемной комиссии «Детская нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 18.03.2021 (протокол №3/21).

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в хирургическом лечении в качестве основного хирурга или ассистента у 80% пациентов, осуществлял сбор катamnестического материала. Непосредственно автором проведен анализ результатов хирургического и комбинированного лечения пациентов с

астроцитомой глубинной локализации. Лично автором определены цель, задачи исследования, изучены данные литературы, проанализированы полученные результаты и сформулированы выводы. При непосредственном участии автора подготовлены публикации по теме диссертационной работы, в том числе с соавторами. Самостоятельно написан текст диссертации и автореферата.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 39 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них: 23 статей - в научных рецензированных журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 работа - в виде главы в монографии, 15 статей и тезисов - в сборниках и материалах отечественных и зарубежных съездов, конгрессов и конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 277 страницах, состоит из введения, обзора литературы, главы «материалы и методы», трёх глав собственного исследовательского материала, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 127 рисунками и 15 таблицами. Указатель литературы содержит 202 источника, из них 20 - отечественных и 182 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

В основу исследования положен опыт хирургического и комбинированного лечения 217 пациентов с глубинными астроцитомами головного мозга в период с 1990 по 2018 годы, которым проведено 257 операций.

Возраст пациентов: от 2 до 65 лет (Рисунок 1). Пациентов детского возраста (≤ 18 лет) было 142 (65%), взрослых – 75 (35%). Средний возраст детей

составил 9,1 лет, взрослых - 32,3 года. Пациентов женского пола было 104 (48%), мужского – 113 (52%). Опухоль располагалась справа у 105 пациентов (48%), слева у 112 (52%).

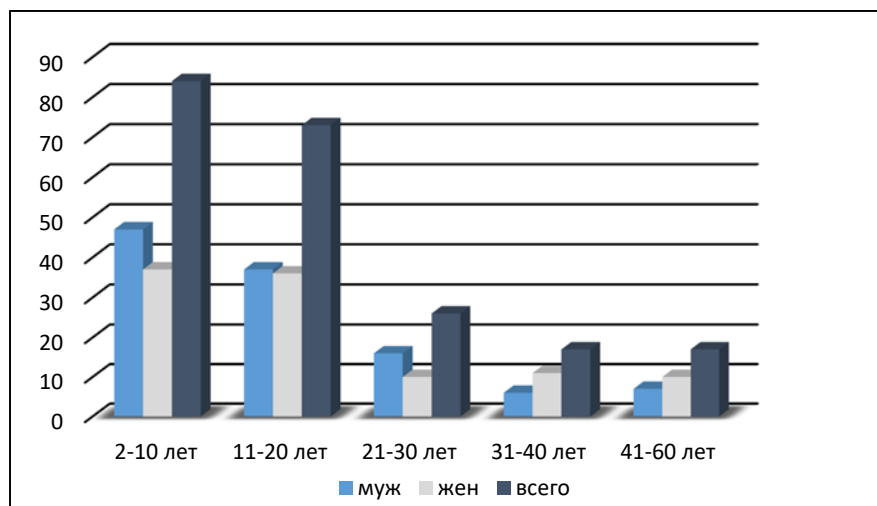


Рисунок 1 - Гендерные и возрастные характеристики пациентов

Обследование пациентов включало неврологическое, офтальмологическое, отоневрологическое исследование до и после операции, данные спиральной КТ и МРТ головного мозга на до- и послеоперационном этапе.

Критериями включения пациентов в исследование были нейрорентгенологические данные. Анализировались КТ и МРТ, проведенные по месту жительства и на базе Центра нейрохирургии до и после операции.

В исследование включены пациенты с глубокой астроцитомой, к которым отнесены астроцитомы головки хвостатого ядра (Г), зрительного бугра (таламуса) (Т), талампедункулярные астроцитомы (ТП), астроцитомы зрительного тракта (Тр) (изолированные, без поражения хиазмы), лентикулярного ядра (ЛЯ) и распространенные глубокие глиомы (Р) - опухоли, имевшие крупный размер, которые поражали все вышеуказанные структуры. Опухоли таламуса с свою очередь, в зависимости от преимущественного расположения, разделены на передние (П), медиальные (М) и опухоли подушки

таламуса (задние) (З).

По частоте встречаемости преобладали опухоли таламуса, распространенные опухоли и опухоли зрительного тракта (Таблица 1). Опухоли таламопедункулярной локализации, лентикулярного ядра и головки хвостатого ядра встречались реже.

Таблица 1 - Распределение глубинных астроцитом в зависимости от топографии

| Топография | | Всего | % |
|-----------------------------|----------------|-------|------|
| Таламус | передние (П) | 34 | 15,5 |
| | медиальные (М) | 16 | 7 |
| | задние (З) | 67 | 31 |
| Распространенные (Р) | | 46 | 21 |
| Тракт (Тр) | | 24 | 11 |
| Таламопедункулярные (ТП) | | 15 | 7 |
| Лентикулярное ядро (ЛЯ) | | 12 | 5,5 |
| Головка хвостатого ядра (Г) | | 3 | 2 |
| Всего | | 217 | 100 |

У всех пациентов были астроцитомы различной степени злокачественности (Grade I-IV WHO). Доброкачественные, такие как пилоидная астроцитома (Grade I WHO) (ПА), астроцитома (Grade II WHO) (А), преобладали у детей (61,3%), злокачественные – анапластическая астроцитома (Grade III WHO) (АА), глиобластома (Grade IV WHO) (ГБ) – у взрослых (64%) (Таблица 2).

Таблица 2 - Структура гистологических диагнозов в возрастных группах

| Возрастные группы | | Общий итог | В т.ч. по гистологическому диагнозу | | | |
|-------------------|---|------------|-------------------------------------|------|------|------|
| | | | А | АА | ГБ | ПА |
| Дети | N | 142 | 17 | 24 | 31 | 70 |
| | % | 100,0 | 12,0 | 16,9 | 21,8 | 49,3 |
| Взрослые | N | 75 | 9 | 11 | 37 | 18 |
| | % | 100,0 | 12,0 | 14,7 | 49,3 | 24,0 |
| ВСЕГО | N | 217 | 26 | 35 | 68 | 88 |
| | % | 100,0 | 12,0 | 16,1 | 31,3 | 40,6 |

18 пациентам с диффузной злокачественной глиомой проведено молекулярно-генетическое исследование опухолевого материала, включавшее изучение мутационного статуса генов *H3F3A*, *IDH1*, *BRAF* и метилирования *MGMT*, флуоресцентную гибридизацию *in situ* для оценки количественных изменений генов *PDGFRA* и локуса 10q.

В работу также включен анализ результатов лечения пациентов с очень редкой патологией – 13 пациентов с биталамической глиомой.

Диагностика глубинных опухолей, их классификация

Нами проанализированы данные МРТ и спиральной КТ оперированных пациентов с глубинной опухолью до и после операции, и при катамнестических осмотрах. Результатом изучения явилась топографическая классификация глубинных астроцитом, к которым отнесены:

- 1) Опухоли таламуса (передние, медиальные, задние) (N=117)
- 2) Таламопедункулярные опухоли (N=15)
- 3) Опухоли лентикулярного ядра (N=12)
- 4) Опухоли головки хвостатого ядра (N=3)
- 5) Опухоли зрительного тракта (N=24)
- 6) Распространенные глубинные опухоли (N=46)

Опухоли зрительного бугра разделены на опухоли передних, медиальных и задних отделов (подушки).

Опухоль передних отделов таламуса, в зависимости от размера, обтурирует межжелудочковое отверстие с одной или с обеих сторон, с развитием асимметричного или симметричного расширения боковых желудочков и деформацией переднего отдела третьего желудочка. Эти опухоли смещают внутреннюю капсулу и лентикулярное ядро латерально. Степень сдавления опухолью гипоталамической области, хиазмы и зрительного тракта, ножки мозга зависит от размера опухоли.

Опухоли подушки зрительного бугра могут распространяться базально в область охватывающей и четверохолмной цистерны. При такой топографии в зависимости размеров опухоль сдавливает или инфильтрирует боковую поверхность покрышки среднего мозга, задние отделы гиппокампа. Гидроцефалия развивается вследствие компрессии водопровода мозга.

В случае преимущественно дорзального роста, опухоль деформирует треугольник, тело бокового желудочка и прилежащие отделы теменной и затылочной долей. Заднее бедро внутренней капсулы в этом случае смещается кпереди. Оральные отделы ствола мозга не деформированы. Нарушение ликвородинамики может отсутствовать или происходит вследствие деформации задних отделов III желудочка и окклюзии водопровода мозга.

Опухоль медиальной поверхности таламуса деформирует и сужает просвет третьего желудочка, что является причиной ликвородинамических нарушений. Деформация и смещение внутренней капсулы при этом минимальны, задние и латеральные отделы таламуса могут оставаться сохранными или инфильтрироваться опухолью.

Часть глубинных опухолей занимают базальные как базальные отделы зрительного бугра, так и ножку мозга. При таком варианте сложно определить точное исходное место роста опухоли. В этой связи предложен термин «**таламопедункулярные астроцитомы**» (Wong с соавт., 2016). В зависимости от размеров эти опухоли в большей или меньшей степени смещают зрительный тракт, медиальные отделы височной доли и внутреннюю капсулу в латеральном направлении. Покрышка и крыша среднего мозга смещаются кзади, сохранный часть таламуса – вверх. Лентикулярное ядро не деформировано, либо смещено кпереди. Задняя мозговая артерия смещается латерально. Окклюзионная гидроцефалия развивается вследствие деформации задних отделов III желудочка и окклюзии водопровода мозга.

Опухоли лентикулярного ядра в зависимости от размера могут занимать область бледного шара, скорлупы или поражать ядро полностью. Они

деформируют и смещают внутреннюю капсулу и таламус в медиальном направлении, а ограду, островок и височную долю – в латеральном. При достижении крупных размеров деформируются боковые и третий желудочек с формированием окклюзионной гидроцефалии.

Опухоли, исходным местом роста которых является **головка хвостатого ядра** могут, распространяться базально и дорзально. Когда вектором роста опухоли является преимущественно базальное или базально-латеральное направление, деформация дна бокового желудочка не выражена, гидроцефалия может отсутствовать. При дорзальном распространении опухоли обтурируется одно или оба межжелудочковых отверстия, развивается окклюзионная гидроцефалия. Опухоли головки хвостатого ядра смещают переднее бедро внутренней капсулы и ее колено, чечевицеобразное ядро кзади и латерально. Распространяясь книзу, опухоль может достигать базальных отделов лобной доли. Инфильтративные опухоли могут поражать прилежащие отделы бледного шара и скорлупы, передние отделы таламуса.

Опухоли зрительного тракта подразделены на опухоли переднего, заднего отрезков тракта и латерального коленчатого тела.

Опухоли переднего отрезка зрительного тракта

Исходным местом роста опухоли является передняя часть тракта, каудальнее заднего угла хиазмы. При этом хиазма зрительных нервов и гипоталамус интактны и в зависимости от размера опухоли могут смещаться в передне-медиальном направлении. Эти опухоли в большей или меньшей степени смещают ножку мозга медиально, медиальные отделы височной доли кнаружи; могут деформировать и расширять сосудистую щель височного рога и проникать в его просвет. Заднее бедро внутренней капсулы и зрительный бугор смещаются медиально кпереди или кзади, а лентикулярное ядро латерально и кверху. При опухолях зрительного тракта задняя мозговая артерия смещается книзу и медиально.

Опухоли заднего отрезка зрительного тракта и области латерального коленчатого тела вызывают деформацию заднемедиальных отделов височной доли и прилежащих отделов теменной доли латерально, деформируют просвет преддверия бокового желудочка, смещают заднее бедро внутренней капсулы кпереди, а зрительный бугор кпереди и медиально. Передний отрезок зрительного тракта сохранен. Деформация среднего мозга минимальная или отсутствует. В случаях, когда опухоли зрительного тракта достигают большого размера, отмечается деформация 3 желудочка, развивается окклюзия ликворных путей и гидроцефалия.

Распространенные глубинные опухоли имеют большой размер, могут поражать одну или несколько глубинных структур и прилежащие отделы полушарий и желудочков мозга.

МР-трактография

МР-трактография является информативным методом определения хода кортикоспинального тракта, уточнения топографии опухоли в пределах глубинных структур, выбора хирургического доступа, позволяющего сохранить проводники двигательного пути.

На основе данных трактографии мы установили, что *опухоли головки хвостатого ядра* при достижении крупного размера, смещают внутреннюю капсулу и кортикоспинальный тракт кзади.

Опухоли лентикулярного ядра располагаются латеральнее внутренней капсулы и смещают кортикоспинальный тракт в медиальном направлении кпереди или кзади. В латеральной части эти опухоли деформируют и смещают кнаружи ограду, наружную капсулу и островок.

Опухоли таламуса анатомически расположены медиальнее волокон внутренней капсулы. Они в большей или меньшей степени деформируют внутреннюю капсулу кнаружи (латерально). Опухоли таламуса, расположенные в передних его отделах, смещают кортикоспинальный тракт кнаружи в переднем

или заднем направлении, а опухоли подушки при достижении крупных размеров - кнаружи и кпереди.

Таламopedункулярные опухоли, расположенные примерно в равной степени в передне - базальных отделах зрительного бугра и ножке среднего мозга также деформируют конечные отделы внутренней капсулы и ножку мозга кнаружи. Поэтому часть волокон кортикоспинального тракта может смещаться в передне-латеральной плоскости, другая часть – в заднелатеральном направлении. Межножковая цистерна деформируется, зрительный тракт смещается кпереди.

Опухоли зрительного тракта локализуются между ножкой мозга и медиальной частью височной доли. Сверху расположена внутренняя капсула с кортикоспинальным трактом, книзу и медиально - ножка мозга. Опухоли тракта в зависимости от размера в большей или меньшей степени деформируют и смещают кортикоспинальный тракт медиально, височную долю - латерально, а лентикулярное ядро – в верхнелатеральном направлении.

Клиническая симптоматика

В общей группе пациентов (N=217) в клинической картине превалировал синдром внутрочерепной гипертензии (ВЧГ) (74,6%) и симптоматика поражения пирамидного тракта (68,2%).

Доминирующими симптомами при:

1) *опухолях головки хвостатого ядра* были синдром ВЧГ (100%), интеллектуально-мнестические нарушения (100%) и экстрапирамидный синдромы (66,6%);

2) *опухолях передних отделов зрительного бугра* – синдром ВЧГ (73,5%), двигательный дефицит (гемипарез) (79,4%) и экстрапирамидная симптоматика (41,1%);

3) *опухолях медиальных отделов таламуса* – синдром ВЧГ (93,8%) и психо-патологическая симптоматика (43,8%);

4) *опухолях подушки зрительного бугра* – синдром ВЧГ (89,6%), мезенцефальный (56,7%) и пирамидный (52,2%) синдромы;

5) *опухолях лентиккулярного ядра* – двигательный дефицит (гемипарез) (83,3%) и экстрапирамидные симптомы (41,6%),

6) *таламopedункулярных опухолях* – двигательный дефицит (гемипарез) (100%) и мезенцефальный синдром (46,7%);

7) *опухолях зрительного тракта* – нарушение полей зрения (87,5%) и гемипарез (83,3%);

8) *распространенных опухолях* – синдром ВЧГ (82,6%), двигательный дефицит (гемипарез) (76,1%), экстрапирамидные нарушения (78,3%) и среднемозговая симптоматика (50%).

Преобладание того или иного синдрома зависит от исходного места роста (топографического варианта) глубоинной опухоли и ее влияния на смежные структуры.

Хирургическое лечение

Показания и противопоказания

Удаление показано при:

1) Глубинных МРТ-отграниченных опухолях. По гистологии – это, в основном, ПА. Они имеют следующие МР-характеристики: опухоль имеет четкую границу с прилежащим мозгом в режимах T1 и T2, интенсивным гомогенным накоплением контрастного вещества, наличием кистозного компонента; смежные структуры в большей или меньшей степени деформированы и смещены опухолью;

2) При инфильтративных глиомах (А, АА, ГБ) в случаях, когда в пределах диффузной опухоли при МРТ выявляется компактный (МРТ-отграниченный) компонент, часто с очагами некроза и кровоизлияниями в строме; накопление контрастного вещества гетерогенное с неровными фестончатыми краями. Отмечается выраженная дислокация смежных структур

(масс-эффект) и перитуморальный отек.

Удаление противопоказано при диффузных опухолях, когда по данным МРТ деформация смежных структур отсутствует или минимальная, накопление контрастного вещества отсутствует, либо отмечаются небольшие очаговые накопления.

Хирургические доступы

Развитие микронеурологии привело к разработке малотравматичных доступов, уменьшилась протяженность разрезов мягких тканей и размеры краниотомий.

При резекции глубоких опухолей мы использовали следующие доступы (257 операций): транскаллезный (100), затылочный межполушарный (64), субтенториальный супрацеребеллярный (11), доступ через Сильвиеву щель и кору островка (12), птериональный (8), субвисочный (2), транскортикальные трансвентрикулярные доступы - височный (23), лобный (6), теменной (31) (Рисунок 2).

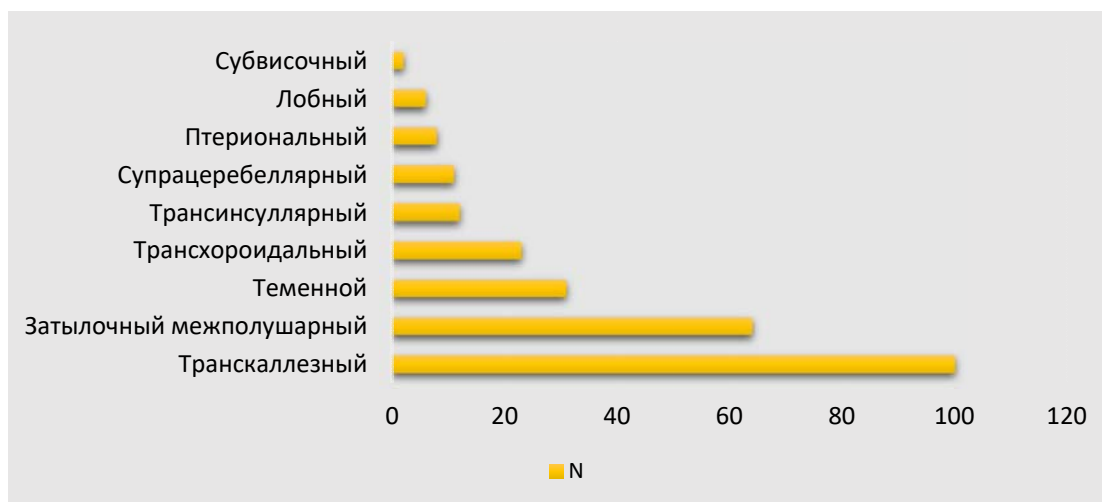


Рисунок 2 - Частота применения хирургических доступов при резекции глубокой глиомы

Выбор хирургического доступа зависит от: 1) топографического варианта глубокой опухоли; 2) расположения кортикоспинального тракта по данным МР-трактографии; 3) состояния желудочковой системы (наличие или отсутствие

гидроцефалии) и смежных функциональных структур; 4) неврологического статуса пациента.

При астроцитомах *головки хвостатого ядра*, которые по достижении крупного размера смещают кортикоспинальный тракт кзади, предпочтителен транскаллезный доступ.

При глиомах *зрительного бугра* различных топографических вариантов (передние, медиальные, задние) кортикоспинальный тракт смещается латерально. Поэтому при их удалении оптимальны срединные доступы - транскаллезный и затылочной межполушарный. Имеется возможность малотравматичного подхода и удаления опухоли медиальнее хода пирамидного тракта. Лобный и теменной транскортикальные доступы применимы при крупных размерах опухоли с деформацией лобной, теменной и затылочных долей.

Астроцитомы *лентиккулярного ядра, зрительного тракта* смещают кортикоспинальный тракт в медиальном направлении. Поэтому при этих топографических вариантах оптимальны «боковые» доступы – транссильвиевый (через базальные и латеральные (кору островка) отделы боковой щели) и височный трансхороидальный доступы.

Таламopedункулярные астроцитомы в равной степени располагаются в базальных отделах зрительного бугра и ножке мозга. Они смещают волокна пирамидного пути латерально кпереди или кзади. В связи с этим подход к опухоли оптимален также «боковым» доступом – височным трансхороидальным или субвисочным. Часто в этих случаях при подходе обнажается измененная опухолью пиальная оболочка. В случаях, когда пиальная оболочка не изменена и имеется слой мозговой ткани в области ножки мозга, перфорация осуществляется в месте наибольшего выбухания после прямого электрофизиологического картирования двигательного пути.

Выбор доступа при *распространенных* глубинных опухолях диктуется преимущественным их расположением и направлением роста.

При транскортикальных трансвентрикулярных доступах применяется ультразвуковое сканирование для определения глубины залегания опухоли, визуализации деформированного бокового желудочка, расчета кратчайшего расстояния и траектории подхода к опухоли.

Каждый из применяемых доступов имеет свои преимущества и недостатки. Основным преимуществом микрохирургических доступов к глубинной опухоли является возможность подхода к ней без рассечения мозгового вещества или его рассечения на небольшом протяжении; основной недостаток – сложность ориентировки в узкой глубокой ране и ограниченные углы операционного действия при приемлемой тракции мозга, особенно при опухолях, имеющих крупный размер.

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг включал методику транскраниальных моторных вызванных потенциалов (ТК МВП) с мышц верхних и нижних конечностей (контралатерально стороне поражения), а также прямую стимуляцию проводящих путей и подкорковых структур на разных этапах удаления опухоли. Транскраниальная стимуляция проводилась при помощи штопорных субдермальных электродов, расположенных в точках С3-С4 (по международной схеме Джаспера). На них подавался ток в виде пачек счетверенных импульсов (train-4) длительностью от 0,5 до 1 мс. Амплитуда стимуляции варьировала в зависимости от уровня моторного порога (от 40 до 120 мА). Регистрировались моторные вызванные потенциалы (МВП) с мышц верхних и нижних конечностей (*m. biceps/triceps brahii*, *m. tenar*, *m. rectus femoris/biceps femoris*, *m. gastrocnemius/m. tibialis anterior*), анализировалась динамика амплитуды ответов, их конфигурация и стабильность воспроизведения. Критерием значимых изменений считалось падение амплитуды ТК МВП более чем на 50% от исходного уровня. Прямую стимуляцию волокон кортикоспинального тракта в операционной ране

проводили с использованием моно- или биполярных зондов (train-4) с интенсивностью от 2 до 20 мА. Регистрация МВП при прямой стимуляции проводилась с тех же мышц-мишеней, что и для ТК МВП. Для интраоперационного нейрофизиологического мониторинга использовалась специализированная 32-х канальная система для интраоперационного нейромониторинга ISIS-IOM компании Inomed (Германия).

Метод позволяет идентифицировать расположение пирамидного тракта и путем подбора пороговой силы тока предположить о расстоянии до интактного тракта в толще удаляемой опухоли. В ходе операции может отмечаться редукция ТК МВП, при этом прямая стимуляция показывает нормальные двигательные ответы. В режиме реального времени непрерывно проводится оценка состояния двигательного пути, что позволяет предотвратить его повреждение. Метод является информативным как у взрослых пациентов, так и у детей.

Применение ИОМ может влиять на объем удаления опухоли и способствовать хорошему функциональному исходу.

Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения

Общие данные

В детской возрастной группе (n=142) преобладали доброкачественные опухоли (61,3%). У взрослых пациентов отмечена (n=75) обратная пропорция – преобладали злокачественные глиомы (64%). Зависимость степени злокачественности от возраста пациента была статистически значимой (χ^2 , p=0,0004).

Выявлена зависимость между гистологией опухоли и ее топографией. ПА преобладали при опухолях передних отделов зрительного бугра, опухолях зрительного тракта, таламопедункулярных опухолях, лентиккулярного и головки хвостатого ядер. Диффузные глиомы (А, АА, ГБ) чаще встречались при опухолях подушки таламуса и при распространенных опухолях.

217 пациентам проведено 257 операций. При доброкачественной глиоме повторно оперированы (19 пациентов оперированы дважды, один - трижды): 1) пациенты с запланированным этапным удалением крупной опухоли в рамках одной госпитализации; 2) пациенты с рецидивами опухоли в отдаленном периоде; 3) пациенты с кистозной дегенерацией остаточной опухоли (псевдопрогрессией) после лучевой терапии при условии нарастания очаговой симптоматики.

Повторные операции при диффузных глубинных глиомах проводились при условии, а) удовлетворительного состояния пациента, б) локального рецидива опухоли с МР-отграниченным компонентом, в) наличия резерва для продолжения адьювантной терапии (19 пациентов).

Радикальность операции оценивалась на основании данных контрольной МРТ головного мозга с контрастным усилением.

При ПА (Grade I WHO) тотальным удалением считалась полная резекция опухоли (100%), субтотальным – уменьшение объема опухоли на 75 - <100% от первоначального объема, частичным – 50 - <75%.

При диффузно растущих глиомах (Grade II-IV WHO) с МР-отграниченным компонентом, тотальное удаление опухоли невозможно. В части наблюдений (23,6%) удавалось достичь максимального удаления опухоли, когда на контрольной МРТ явной остаточной опухоли не выявлялось, либо оставалась тонкая полоска зоны инфильтрации опухоли (уменьшение на 95% от исходного размера). Такой объем операции обозначен как «околототальное» удаление.

Тотальные удаления преобладали в группе ПА и составили 44%; субтотальные и частичные резекции преобладали в группе диффузных астроцитом (А, АА, ГБ) (42-61%).

В общей группе пациентов улучшение состояния с частичным или полным регрессом неврологической симптоматики отмечено у 73,5% пациентов, ухудшение состояния с нарастанием неврологических симптомов зафиксировано у 15,5%, состояние не изменилось и соответствовало

дооперационному уровню у 7,5%. Смертность в раннем послеоперационном периоде составила 3,5% (7 пациентов) (Рисунок 3).

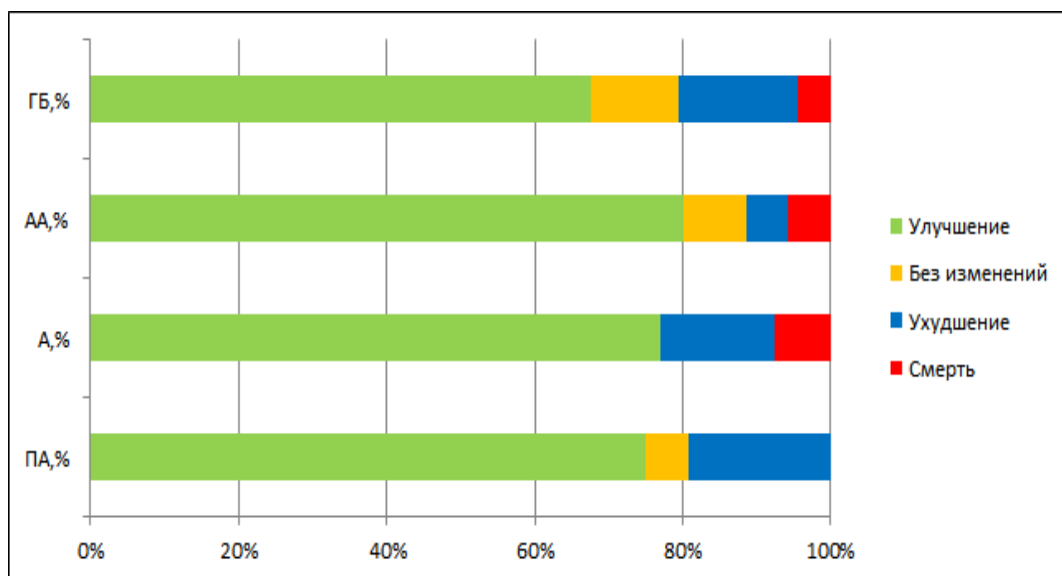


Рисунок 3 - Динамика неврологического статуса пациентов в раннем послеоперационном периоде

Частота улучшения непосредственно после операции при доброкачественных и злокачественных глубинных астроцитомах была высокой и статистически не отличалась (ПА – 75%, А – 77%, АА – 80%, ГБ – 68%), χ^2 (Хи-квадрат), $p=0,5480$.

Летальность в раннем послеоперационном периоде составила 3,5% (7 пациентов). Все умершие пациенты были из группы диффузных распространенных опухолей (Grade II-IV WHO). Общее состояние этих пациентов при поступлении расценивалось как тяжелое. Соотношение детей и взрослых в группе умерших пациентов было 4:3.

Общая выживаемость при доброкачественных глубинных глиомах (ПА и А) ожидаемо значимо выше, чем при злокачественных (Log-Rank Test, $p<0,00001$, Gehan's Wilcoxon Test, $p<0,00001$, Mann-Whitney U Test, $p<0,000001$) (Рисунок 4). С учетом достоверности этих данных гистология опухоли является фактором, влияющим на общую выживаемость пациентов с глубинной опухолью.

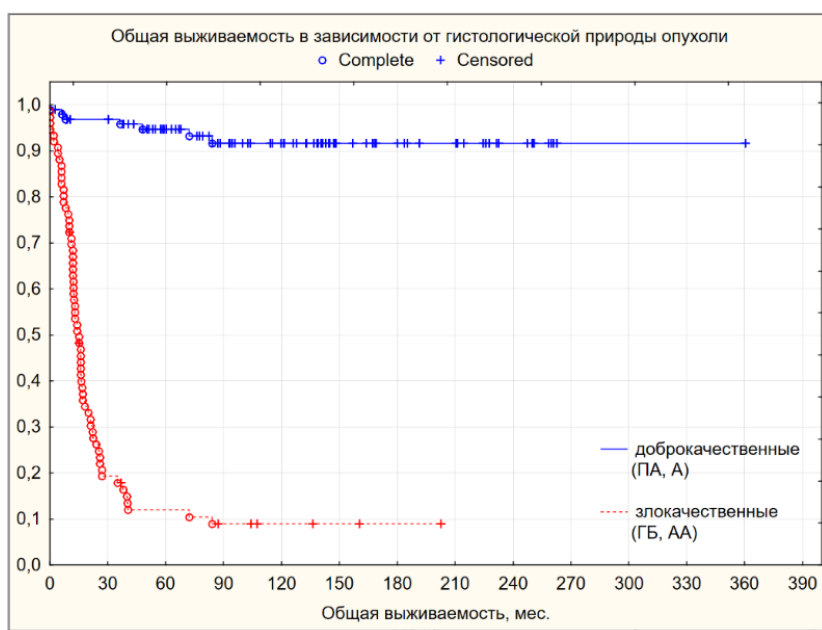


Рисунок 4 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от гистологии

5- и 10-летняя общая выживаемость у детей была выше (68% и 67%), чем у взрослых (42% и 37%). Различия значимы Log-Rank Test, $p=0,0006$; Gehan's Wilcoxon Test, $p=0,0017$ (Рисунок 5). С учетом этих данных детский возраст является предиктором благоприятного течения заболевания и возможного выздоровления пациента.

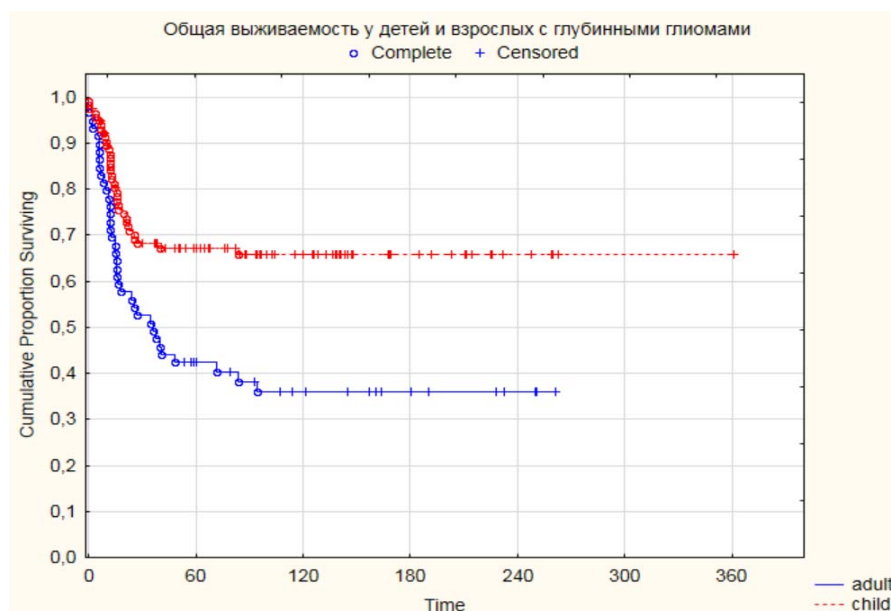


Рисунок 5 - Общая выживаемость пациентов с глубокой опухолью в зависимости от возраста

Результаты лечения пациентов с глубинными доброкачественными астроцитомами (Grade I-II WHO)

Прооперировано 88 пациентов с глубинной ПА (Grade I WHO). Возраст пациентов от 2 до 60 лет. Пациенты женского пола – 43, мужского – 45. Дети – 70 (79,5%), взрослые – 18 (20,5%). Сторонность: слева - 49, справа – 39.

У 88 пациентов с ПА проведено 109 операций, из которых 68 пациентов оперированы 1 раз, дважды оперированы 19 пациентов, трижды – 1 пациент.

Тотальное удаление в группе пациентов с ПА достигнуто у 48 (44%), субтотальное у 45(41%), частичное – у 16 (15%).

При А (Grade II WHO), ввиду морфологических характеристик (диффузные), тотальное удаление невозможно. Объем субтотальных удалений в данной группе пациентов составил 74%, частичных – 26%. Из числа субтотальных резекций в 29% удалось осуществить практически полное удаление опухоли («околототальное»), когда на МРТ после операции участок патологически измененного сигнала отсутствовал или был минимален.

В раннем послеоперационном периоде улучшение состояния пациентов с ПА и регрессом неврологических симптомов зафиксировано у 66 пациентов (75%), ухудшение – у 17 пациентов (19%), состояние не изменилось у 5 пациентов (6%). Смертности в раннем послеоперационном периоде в группе пациентов с ПА не отмечено.

В группе пациентов с А (N=26) в 77% отмечено улучшение состояния пациентов, а в 15% - ухудшение. Двое пациентов (8%) с доброкачественной астроцитомой (А) погибли в раннем послеоперационном периоде. Они были из группы распространенных опухолей (Р).

Безрецидивная выживаемость при доброкачественных опухолях (ПА и А) была ожидаемо высокой (Рисунок 6). Подавляющее большинство рецидивов возникало в сроки до 5 лет. Риск рецидива в диапазоне 5-10 лет после операции существенно ниже ($p < 0,05$). Риск рецидива позднее 10 лет после операции крайне низок.

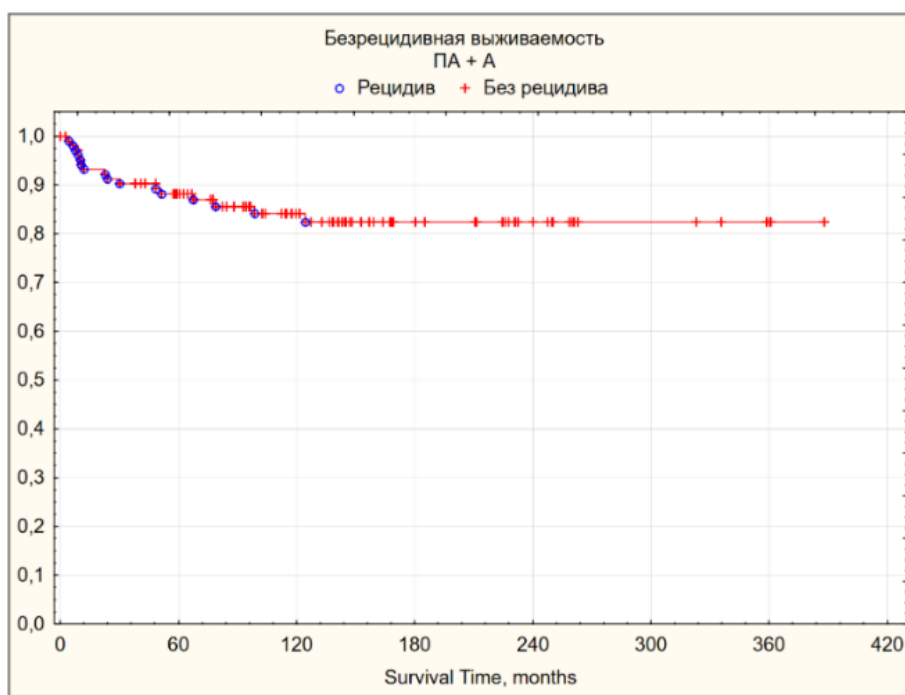


Рисунок 6 - Безрецидивная выживаемость при доброкачественных глубинных глиомах (Grade I-II WHO)

Медиана общей выживаемости при ПА составила более 96,8 месяцев (8 лет), от 2,6 до 262,8. При А медиана выживаемости составила – 132 месяца.

В группе пациентов с ПА после тотального удаления только у 2 из 37 возник рецидив (5,41%) - через 10 и 30 месяцев. Медиана безрецидивного периода составила 95,8 месяцев (от 6,7 до 262,8).

5-летняя и 10-летняя БРВ после тотального удаления ПА глубинной локализации составила 95%, что значимо выше, чем после нерадикального удаления. У этих пациентов 5-летняя БРВ отмечена в 77%, 10-летняя - в 67% (Log-Rank Test, $p=0,00520$; Gehan's Wilcoxon Test, $p=0,00950$) (Рисунок 7).

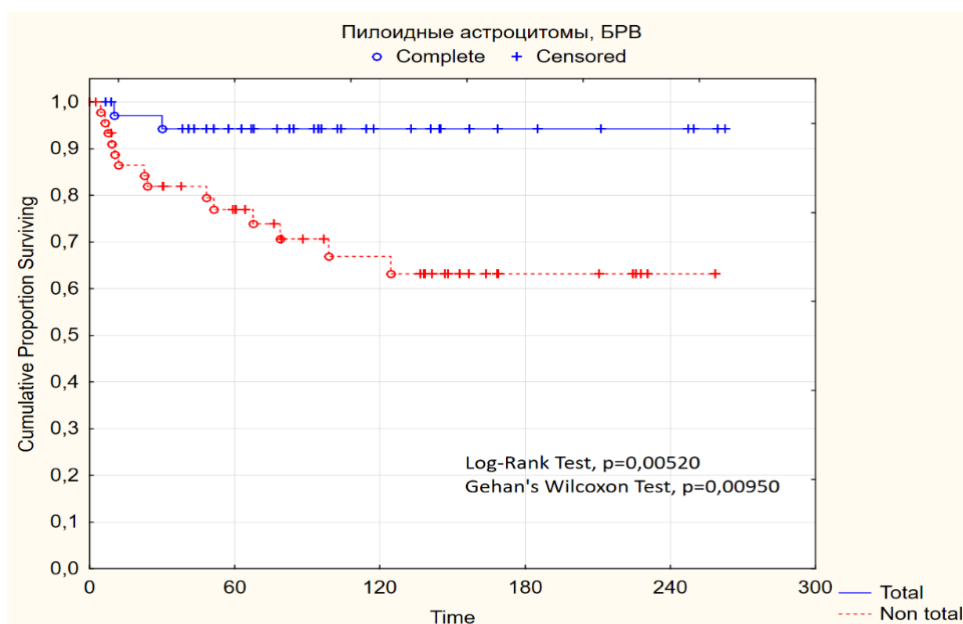


Рисунок 7 - Безрецидивная выживаемость при тотальном и нетотальном (субтотальном и частичном) удалении ПА

После нерадикального (субтотального/частичного) удаления рецидив возник у 14 из 48 (29,2%) пациентов, а медиана безрецидивного периода составила 71,9 месяцев (от 0,3 до 258,5).

5-летняя и 10-летняя БРВ после субтотального удаления составила 79% и 68% соответственно, а после частичного – немногим меньше – 72% и 64% соответственно. Различия статистически не значимы (Log-Rank Test, p=0,3936; Gehan's Wilcoxon Test, p=0,4163).

Таким образом, достоверным фактором, влияющим на безрецидивную выживаемость при глубоких пилоидных астроцитомах является тотальное удаление.

Медиана индекса Карновского у пациентов (n=80) с ПА в отдаленном периоде после операции составила 80 (от 60 до 100).

75% наблюдаемых пациентов соответствуют ИК более 80 и ведут полноценный образ жизни с минимальным функциональным дефицитом, социально адаптированы. ИК менее 80 в отдаленном послеоперационном периоде отмечен у 25% пациентов. Этим пациентам требовалась непостоянная

или перманентная помощь в обслуживании.

Три пациента с ПА умерли в сроки 5, 37, 48 месяцев.

Шунтирующие операции

В связи с тяжестью состояния, обусловленной выраженной гипертензионной симптоматикой, 10 пациентам до удаления опухоли проведено вентрикулоперитонеальное шунтирование, 1 – вентрикулоцистерностомия по Торкильдсену.

Интраоперационное стентирование с целью профилактики возможных ликвородинамических нарушений в послеоперационном периоде осуществлено двум пациентам.

В раннем послеоперационном периоде в связи с нарастанием гидроцефалии двум пациентам потребовалось вентрикулоперитонеальное шунтирование.

Из доступных для катамнеза пациентов с ПА (n=80) известно, что только одному потребовалась имплантация шунта через 2 года после операции.

В группе пациентов с А восьми потребовалась имплантация шунтирующей системы до или после резекции опухоли.

Комбинированное лечение

Адьювантное лечение в послеоперационном периоде проведено 23 пациентам с ПА (лучевая терапия - 21 пациент, комбинированное лечение – 2 пациента).

Показанием к проведению лучевой терапии при ПА являлось:

- остаточная опухоль (лучевая терапия в ранние сроки после операции проведена 11 пациентам, двум из них - в сочетании с химиотерапией);
- рецидив опухоли в отдаленном периоде (12 пациентов).

Уменьшение/полная инволюция остаточной опухоли зафиксировано у 9 пациентов (после лучевой терапии – у 7 из них, после комбинированной - у 2-х).

У остальных 14 пациентов, которым проведена лучевая терапия, в течение периода наблюдения при контрольных МРТ исследованиях выявлялись стабильные остатки опухоли.

Постлучевая кистозная трансформация опухоли (псевдопрогрессия) в отдаленном периоде отмечена у 10 пациентов. В связи с нарастанием очаговой симптоматики и появлением окклюзионной гидроцефалии, 5 пациентам из этой группы потребовалась повторная операция.

Из 19 пациентов с А с известным катамнезом лучевая терапия проведена 9 пациентам. У 8 пациентов зафиксирована стабилизация или уменьшение размеров опухоли. У одной пациентки отмечен продолженный рост опухоли после удаления и комбинированной терапии. Она погибла через 32 месяца после операции.

Результаты лечения пациентов с злокачественной глиомой глубинной локализации (Grade III-IV WHO)

Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с инфильтративной злокачественной астроцитомой глубинных структур (Grade III-IV WHO).

103 пациентам со злокачественными глиомами (Grade III-IV WHO) проведено 117 операций. Все повторные операции проводились в связи с наличием локального «МРТ-отграниченного» рецидива, при условии стабильного состояния пациента и возможности продолжения адъювантного лечения после операции.

При ГБ была выше частота субтотальных (61%) и околототальных (24%), удалений, а при АА - частичных (39%). Это обусловлено тем, что отграниченный компонент по отношению ко всему объему опухоли преобладал именно в ГБ.

Процент улучшений состояния пациентов и регресса неврологического дефицита был несколько выше при АА (80%), а ухудшений – в группе ГБ (16%).

Смертность группе злокачественных глиом составила 4,8% (5 пациентов).

Всем пациентам в послеоперационном периоде проводилось комбинированное лечение (лучевая терапия + полихимиотерапия).

Медиана выживаемости при ГБ составила 12,6 месяцев, при АА – 16,02 месяца (Рисунок 8).

У взрослых пациентов со злокачественными глубинными глиомами (АА, ГБ) (n=34) медиана выживаемости составила 14,9 месяцев (от 0,07 до 160,5), а среди детей (n=42) – 13,9 месяцев (от 0,03 до 202,8). Различия статистически не значимы (Mann-Whitney U Test, p=0,9333).

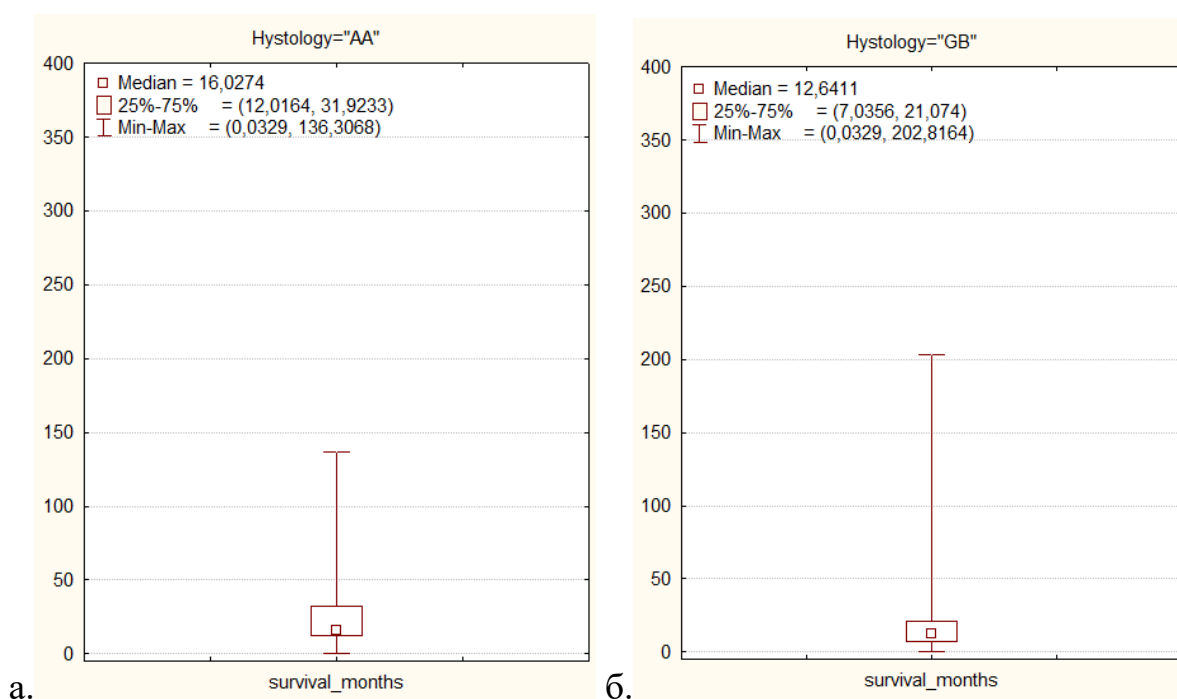


Рисунок 8 - Общая выживаемость пациентов с: а. –анапластической астроцитомой (Grade III WHO), б. - глиобластомой (Grade IV WHO)

5-летняя общая выживаемость в группах взрослых и детей составила 11,5% и 12,5% соответственно, а 10-летняя – 6% и 12,5% соответственно. Различия статистически не значимы (Log-Rank Test, p=0,77737; Gehan's Wilcoxon Test, p=0,73017) (Рисунок 9).

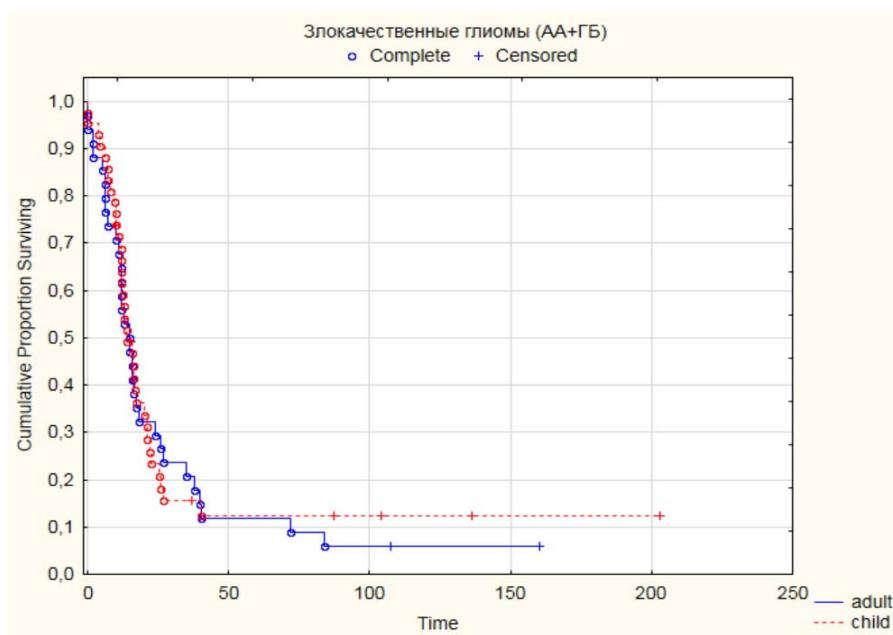


Рисунок 9 - 5 и 10-летняя выживаемость при злокачественных глиомах у детей и взрослых

Факт повторной операции при злокачественных глиомах (Grade III-IV WHO) не влиял на общую выживаемость пациентов (Log-Rank Test, $p=0,9$; Gehan's Wilcoxon Test, $p=0,3$). Это свидетельствует о сомнительности в необходимости повторной операции при продолженном росте злокачественной глубинной глиомы. Каждый случай должен индивидуально обсуждаться с нейроонкологом.

Молекулярно-генетические характеристики глубинных глиом

Развитие молекулярно-генетических исследований злокачественных опухолей центральной нервной системы дало существенный толчок в нейроонкологии: изучены благоприятные подгруппы глиобластом; выявлены ключевые повторяющиеся мутации, имеющие большое диагностическое и прогностическое значение и открывающие путь к таргетной терапии (Weller M., 2013; Ryall S., 2016; Kallappagoudar S., 2015; Korshunov A., 2017).

Важным в развитии детской нейроонкологии является выделение в 2016 году диффузной срединной глиомы с мутацией гена H3F3A K27M в отдельную

нозологическую единицу (Louis D., 2016). Опухоли, имеющие мутацию K27M, демонстрируют худшие показатели выживаемости и склонны к метастазированию по сравнению с диким типом этого гена.

Молекулярно-генетическое исследование (изучение мутационного статуса генов H3F3A, IDH1, BRAF и метилирования MGMT, флуоресцентной гибридизации *in situ* для оценки количественных изменений генов PDGFRA и локуса 10q) выполнено в опухоли у 18 с Grade III-IV WHO глубинными глиомами на базе German Cancer Research Center (DKFZ), ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и ФГБУ "РНЦРР" Минздрава России. В их число входят и данные 6 пациентов с верифицированной диффузной злокачественной глиомой (Grade III-IV WHO), которые после своевременно проведенной комплексной терапии имели длительный срок выживаемости (от 39 до 204 месяцев).

Исследование показало, что:

- 11 пациентов с глиобластомой с мутацией K27M умерли в сроки 5-24 месяца после операции.

- 1 пациентка с мутацией K27M жива через 204 месяца после операции. Диагноз у этой пациентки при расширенном молекулярно-генетическом исследовании остался «Глиобластома»;

- у одной пациентки со сроком выживаемости 156 месяцев определено отсутствие мутации (дикий тип K27M), при этом была выявлена мутация BRAF и потеря 10q. Этой пациентке диагноз «Глиобластома» после секвенирования изменен на «Анапластическая плеоморфная ксантоastroцитомы»;

- у двух пациентов с диким типом K27M со сроками выживаемости 39 и 96 месяцев после адъювантной терапии определено отсутствие мутации BRAF (дикий тип). После пересмотра гистологических препаратов их диагноз «Глиобластома» был изменен на «Пилоидная astroцитомы»;

- у одного пациента 61 года со сроком выживаемости 79 месяцев выявлен дикий тип K27M и неметилированный MGMT. Его диагноз «Глиобластома»

остался прежним.

- один пациент с диагностированной глиобластомой имел срок выживаемости 96 месяцев, материала для исследования мутации гена K27M было недостаточно, а гистологические характеристики соответствовали ранее выставленному диагнозу «Глиобластома».

- один пациент с глиобластомой с диким типом K27M был недоступен для катамнеза

Редкие глубинные опухоли

Диффузные биталамические глиомы – очень редкий вариант опухолевого поражения зрительных бугров.

При биталамических глиомах отмечается симметричное опухолевое поражение и увеличение в объеме обоих зрительных бугров. Эти опухоли характеризуются разнообразием клинических проявлений и течения.

В Центре нейрохирургии проанализированы данные 13 пациентов с биталамическими глиомами.

Возраст пациентов колебался от 3 до 29 лет. Пациентов детского возраста было 10, старше 16 лет – 3. Распределение по полу было равным: женщин – 6, мужчин – 7.

Верификация процесса посредством стереотаксической биопсии осуществлена 9 пациентам. Астроцитомы (Grade II WHO) выявлена в 5 случаях, анапластическая астроцитомы (Grade III WHO) - в 3 наблюдениях, глиобластома (Grade IV WHO) – у 1.

Катамнезу были доступны 12 пациентов. Десять пациентов независимо от степени злокачественности опухоли, погибли в сроки от 5 до 25 месяцев. Только у двух пациентов в нашей серии отмечено благоприятное течение заболевания. Оба пациента живы через 62 и 72 месяца с момента постановки диагноза. Этим пациентам проведена ликворошунтирующая операция, а адъювантное лечение не проводилось.

Комплексному лечению при диффузных биталамических глиомах должна предшествовать стереотаксическая биопсия (СТБ) опухоли с забором опухолевого материала, достаточного для расширенного гистологического и молекулярно-генетического исследований с последующей лучевой и химиотерапией и, при возможности подбора, таргетной терапии.

Выводы

1. По данным МРТ определены топографические варианты астроцитом глубинных структур мозга: а) опухоли головки хвостатого ядра; б) опухоли лентикулярного ядра; в) опухоли зрительного бугра (передние, медиальные, задние); г) таламопедункулярные опухоли; д) опухоли зрительного тракта; е) распространенные опухоли.

2. МР-трактография позволяет выявить варианты расположения внутренней капсулы и пирамидного пути относительно глубинной опухоли и должна быть обязательным компонентом дооперационного диагностического протокола при глубинной опухоли.

3. Микронейрохирургическое удаление показано при МРТ отграниченных глубинных астроцитомах (Grade I WHO) и диффузных астроцитомах с МРТ-отграниченным компонентом и выраженным масс-эффектом (Grade II-IV WHO). Операция противопоказана при диффузных глубинных астроцитомах без масс-эффекта.

4. Выбор хирургического доступа зависит от топографического варианта глубинной опухоли, расположения кортикоспинального тракта по данным МР-трактографии, состояния желудочковой системы и смежных функциональных структур. Астроцитомы головки хвостатого ядра смещают пирамидный тракт кзади и резецируются транскаллезным доступом; астроцитомы зрительного бугра (передние, задние, медиальные) смещают кортикоспинальный тракт латерально, удаляются преимущественно срединными межполушарными доступами; астроцитомы зрительного тракта,

лентикулярного ядра смещают кортикоспинальный тракт медиально и резецируются «боковыми» доступами – височным трансхориоидальным, трансильвиевым; таламопедункулярные астроцитомы раздвигают волокна пирамидного тракта латерально кпереди и кзади и удаляются «боковыми» височным трансхориоидальным и субвисочным доступами

5. Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг (ТК МВП, прямая стимуляция двигательного пути) является эффективным методом профилактики повреждения кортикоспинального тракта при удалении глубинной опухоли

6. Предлагаемые нами показания к удалению глубинной глиомы и выбор малотравматичного хирургического доступа приводит к высокому проценту тотальных и субтотальных удалений (79,7%), регрессу неврологической симптоматики (73,5%) с низким процентом послеоперационной морбидности (15,7%) и летальности (3,5%)

7. Тотальное и субтотальное удаление глубинных пилоидных астроцитом (Grade I WHO) возможно у большинства пациентов (85%), с регрессом неврологической симптоматики у 75%

8. Основным фактором, достоверно влияющим на безрецидивный период при пилоидных астроцитомах (Grade I WHO), является радикальность удаления опухоли. 5-летняя и 10-летняя БРВ после тотального удаления пилоидных астроцитом глубинной локализации составила 95%, что значимо выше, чем после нерадикального удаления ($p < 0,05$).

9. Подавляющее большинство рецидивов пилоидных астроцитом возникает в течение 5 лет после частичного удаления пилоидных астроцитом, риск рецидива в диапазоне 5-10 лет после операции существенно ниже ($p < 0,05$), риск рецидива позднее 10 лет после операции крайне низок.

10. Субтотальное и «околототальное» удаление инфильтративных злокачественных глиом с МРТ-отграниченным компонентом возможно у большей части пациентов (75,6%) с регрессом неврологической симптоматики у

68% (анапластическая астроцитома) и 80% (глиобластома) пациентов. Это способствует началу адьювантного лечения пациента в протокольные сроки и позволяет добиться сроков общей выживаемости пациентов (16,02 месяца - при анапластической астроцитоме и 12,6 месяцев - при глиобластоме) соотносимых с таковыми при инфильтративных злокачественных астроцитомах полушарной локализации.

11. Повторные операции при рецидиве злокачественных глиом не увеличивают сроки выживаемости.

12. Достоверным фактором, влияющим на прогноз при глубинных астроцитомах, является гистология опухоли ($p < 0,05$). Доброкачественный тип глубинной глиомы, чаще встречающийся в детской популяции ($p < 0,05$), является благоприятным фактором длительной выживаемости и выздоровления пациента.

13. Стереотаксическая лучевая терапия является эффективным методом адьювантного лечения остаточной пилоидной астроцитомы, приводящим к инволюции опухоли или стабилизации ее размеров; у части пациентов в отдаленном периоде после лучевой терапии имеет место «псевдопрогрессия», которая при наличии масс-эффекта и нарастания клинических симптомов может являться показанием к повторной операции.

14. Пациенты с диффузной глубинной глиомой с наличием мутации гена K27M имеют неблагоприятный прогноз. Глубинные глиобластомы у детей не имеют мутации генов IDH1/IDH2, не имеют кооперативной делеции 1p19q и всегда имеют неметилированный статус гена MGMT, поэтому назначение исследования этих генных маркеров в глубинных глиобластомах нецелесообразно, а лечение по стандартному протоколу с Темозоломидом и лучевой терапией требует пересмотра.

Практические рекомендации

1. При диагностике глубинной опухоли мозга необходимо проведение МРТ с высокой разрешающей способностью. Метод МР-трактографии (DTI)

целесообразно использовать для уточнения исходного места роста глубинной астроцитомы и сторону смещения кортикоспинального тракта.

2. Микрохирургическое удаление глубинной астроцитомы, к которым следует относить опухоли головки хвостатого ядра, опухоли зрительного бугра (передние, задние, медиальные), таламопедункулярные астроцитомы, опухоли зрительного тракта и опухоли лентикулярного ядра, рекомендовано при всех МР-отграниченных опухолях, к которым в первую очередь относятся пилоидные астроцитомы (Grade I WHO), а также при инфильтративных астроцитомах с МРТ-отграниченным компонентом и выраженным масс-эффектом (Grade II-IV WHO). Противопоказанием к удалению является диффузный рост опухоли без масс-эффекта.

3. Выбор хирургического доступа зависит от топографии глубиной опухоли, расположения кортикоспинального тракта по данным МР-трактографии (DTI), неврологической симптоматики, состояния желудочковой системы. Астроцитомы головки хвостатого ядра смещают пирамидный тракт кзади и резецируются транскаллезным доступом; астроцитомы зрительного бугра (передние, задние, медиальные) смещают кортикоспинальный тракт латерально, удаляются преимущественно срединными межполушарными доступами; астроцитомы зрительного тракта, лентикулярного ядра смещают кортикоспинальный тракт медиально и резецируются «боковыми» доступами – височным транسخороидальным, трансильвиевым; таламопедункулярные астроцитомы раздвигают волокна пирамидного тракта латерально кпереди и кзади и удаляются «боковыми» височным транسخороидальным и субвисочным доступами

4. Обязательным пособием во время удаления глубинной астроцитомы является интраоперационный нейрофизиологический мониторинг, который включает оценку транскраниальных моторных вызванных потенциалов и прямую стимуляцию пирамидного тракта. Применение метода позволяет добиться лучших функциональных результатов.

5. Целью операции при пилоидной астроцитоме является радикальное удаление опухоли, а при инфильтративной опухоли – уменьшение объема, при возможности, субтотальное ее удаление. Тотальное удаление пилоидной астроцитомы является достоверным фактором, влияющим на безрецидивную и общую выживаемость и выздоровление пациента, максимальное уменьшение инфильтративной опухоли увеличивает сроки общей выживаемости.

6. Молекулярно-генетическое исследование гистологического материала диффузной глубинной астроцитомы в настоящее время должно включать исследование мутации гена K27M для постановки корректного диагноза и определения прогностических факторов и уточнения метода адьювантной терапии. Глубинные глиобластомы у детей не имеют мутации генов IDH1/IDH2, не имеют кооперативной делеции 1p19q и всегда имеют неметилированный статус гена MGMT, поэтому назначение исследования этих генных маркеров в глубинных глиобластомах нецелесообразно.

7. Стереотаксически ориентированная лучевая терапия рекомендована при нерадикально удаленной пилоидной астроцитоме или ее рецидиве. Метод является эффективным и приводит к стабилизации размеров опухоли или ее инволюции.

8. Микрохирургическое удаление при диффузных биталамических глиомах не показано. Для верификации процесса рекомендовано проведение СТБ опухоли с последующей лучевой и химиотерапией. Прогноз при диффузных биталамических глиомах, как правило, неблагоприятный с короткими сроками выживаемости пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Нейрорентгенологическая диагностика опухолей зрительного бугра / **Кадыров Ш.У.**, Коновалов А.Н., Озерова В.И., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, издательство Медиа Сфера (Москва), 2007 - № 3 – с. 3-11

2. Диффузная гиперплазия сосудистых сплетений боковых желудочков / **Ш. У. Кадыров**, Е. А. Хухлаева, С. К. Горелышев, Л. А. Никулина // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко. — 2010. — № 2. — с. 36-38
3. Хирургические доступы к опухолям таламуса / Коновалов А.Н., **Кадыров Ш.У.**// Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, Издательство Медиа Сфера (Москва)- 2011 - № 1 – с. 4-11
4. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубокой локализации / Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Л.В. Шишкина, Г.Е. Горлачев, С.К. Горелышев, И.Н. Пронин, Е.А. Хухлаева, Н.К. Серова, А.Г.Коршунов, А.Х. Бекашев, М.В. Рыжова, М.В. Галкин, **Ш.У. Кадыров**, В.С.Сорокин, Н.А. Мазеркина, С.А. Маряшев, Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина, В.В.Костюченко, А.С. Панкова // Опухоли головы и шеи. - 2012. - №3. - С.17-27
5. Стереотаксическая радиотерпия и радиохирургия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами головного мозга глубокой локализации / Ю.Ю.Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, Л.В. Шишкина, Г.Е. Горлачев, С.К.Горелышев, И.Н. Пронин, Е.А. Хухлаева, Н.К. Серова, А.Г. Коршунов, А.Г. Меликян, М.В. Рыжова, **Ш.У. Кадыров**, В.С. Сорокин, Н.А.Мазеркина, С.А.Маряшев, С.Р. Ильялов, В.В. Костюченко // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2012. — №1. — С. 64-78.
6. Опухоли зрительного бугра / Коновалов А.Н., **Кадыров Ш.У.**, Пицхелаури Д.И., Горелышев С.К., Хухлаева Е.А., Меликян А.Г., Кушель Ю.В., Кобяков Г.Л., Озерова В.И. // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии. Том II - Глава 3 - Москва 2012, с. – 63-77
7. Диффузные биталамические астроцитомы у детей и взрослых / **Кадыров Ш.У.**, Коновалов А.Н., Хухлаева Е.А., Горелышев С.К., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю., Холодов Б.В., Озерова В.И., Шишкина Л.В., Рыжова М.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко, издательство Общество с ограниченной ответственностью Издательство Медиа Сфера (Москва) - 2012 -

№ 5 – с. 14-19

8. Височный трансхориоидальный доступ при опухолях среднего мозга и зрительного бугра / 2013 Коновалов А.Н., **Кадыров Ш.У.** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко (Москва) – 2013 - № 4 – с. 16-25

9. Клинические проявления опухолей подкорковых узлов / **Кадыров Ш.У.**, Хухлаева Е.А., Коновалов А.Н. // Нейрохирургия и неврология детского возраста – 2015 - № 1 – с. 39 - 48

10. Герминомы подкорковых узлов у детей. 4 клинических случая и обзор литературы / Коновалов А.Н., **Кадыров Ш.У.**, Тарасова Е.М., Мазеркина Н.А., Горельшев С.К., Хухлаева Е.А., Кобяков Г.Л., Трунин Ю.Ю., Санакоева А.В., Холодов Б.В., Шишкина Л.В., Панина Т.Н., Рыжова М.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2016 - том 80, № 1, с. 71-82

11. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения аномалии Киари I типа с сопутствующей сирингомиелией у детей / А.В. Санакоева, Е.А. Хухлаева, **Ш.У. Кадыров**, Е.И. Бутенко, Л.А. Фомочкина, С.К. Горельшев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2016. - № 4(50). - С. 33–39

12. Глиобластомы подкорковых узлов у детей: приговор или новые возможности терапии? / Рыжова М.В., **Кадыров Ш.У.**, Кумирова Э.В. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, издательство Фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии Врачи, инновации, наука - детям (Москва) – 2017 - том 16, № 4, с. 23-27

13. Результаты задней декомпрессии краниовертебрального перехода при сирингомиелии с аномалией Киари-1 у детей / Санакоева А.В., Коршунов А.Е., Кадыров Ш.У., Хухлаева Е.А., Кушель Ю.В. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2017. — Т. 81, № 3. — С. 48–57

14. Санакоева А.В., **Кадыров Ш.У.**, Хухлаева Е.А. / Оценка результатов хирургического лечения аномалии Киари I типа у детей //

Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. — 2017. — Т. 9. — С. 221–221

15. Электрофизиологический мониторинг кортикоспинального тракта при удалении опухолей подкорковых узлов у детей. Описание двух наблюдений / **Кадыров Ш.У.**, Огурцова А.А., Шамхалов Х.Ш. // Нейрохирургия и неврология детского возраста – 2018 - № 2, с. 25-35

16. МР-трактография в диагностике и выборе нейрохирургического доступа при опухолях подкорковых узлов / **Кадыров Ш.У.**, Коновалов А.Н., Пронин И.Н. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2018 - том 82, № 1, с. 78-85

17. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль ЦНС без потери ядерной экспрессии INI1 / Рыжова М.В., **Кадыров Ш.У.**, Кумирова Э.В., Шишкина Л.В., Никитин П.В., Панина Т.Н., Шибаета И.В., Шугай С.В., Старовойтов Д.В., Сычева Р.В., Зубова И.В. // Архив патологии, издательство Медиа Сфера (М.) – 2019 - том 81, № 2, с. 36-42

18. Стереотаксическое облучение в комплексном лечении пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами / Трунин Ю.Ю., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Пронин И.Н., Загиров Р.И., Рыжова М.В., **Кадыров Ш.У.**, Игошина Е.Н. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2021 - № 2, с. 34-46

19. Радиохirurgическое лечение пациентов с интракраниальными пилоидными астроцитомами. /Ю.Ю. Трунин, А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, И.Н. Пронин, Р.И. Загиров, Л.В. Шишкина, М.В. Рыжова, Н.К. Серова, Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева, **Ш.У. Кадыров**, Е.Н. Игошина, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко // Нейрохирургия. — 2021. — Т23, №1. — С.38-46

20. Влияние радикальности оперативного вмешательства на результаты лечения атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли центральной нервной системы у детей / Ольхова Л.В., Кушель Ю.В., **Кадыров Ш.У.**, Меликян А.Г., Горельшев С.К., Попов В.Е., Шульц Е.И., Рыжова

М.В., Желудкова О.Г. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2021 - том 85, № 2, с. 17-25

21. Эмбриональная опухоль с многослойными розетками (embryonal tumor with multilayered rosettes - ETMR): случай из практики и обзор литературы / Дациева А.А., **Кадыров Ш.У.**, Терентьева А.И., Григорьева М.В., Галстян С.А. // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2022 - № 3, с. 63-70

22. Саркомы центральной нервной системы. Клинические наблюдения / Рыжова М.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н., Шайхаев Е.Г., Снигирева Г.П., Горельшев С.К., **Кадыров Ш.У.**, Шиманский В.Н., Шугай С.В., Панина Т.Н. // Архив патологии, издательство Медиа Сфера (М.) – 2022 - том 84, № 3, с. 40-47

23. Редкая эмбриональная опухоль центральной нервной системы – нейробластома с активацией FOXR2 / Кумирова Э.В., Озеров С.С., Рыжова М.В., Коновалов Д.М., Шехтман А.П., Емцова В.В., Вязова Ю.В., Андрианов М.М., Аббасова Е.В., Гвоздев А.А., **Кадыров Ш.У.**, Карманов А.Л., Кушель Ю.В., Нечеснюк А.В., Пушкарев О.И., Шапочник А.П., Штукерт А.В., Белогурова М.Б., Щербенко О.И., Румянцев А.Г. // Российский журнал детской гематологии и онкологии, издательство Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) (Москва) – 2022 - том 9, № 2, с. 11-21

24. Мониторинг кортикобульбарных моторных вызванных потенциалов при хирургическом удалении опухолей ствола головного мозга и четвертого желудочка у пациентов детского возраста / Лаптева К.Н., Огурцова А.А., **Кадыров Ш.У.**, Фомочкина Л.А., Маряшев С.А. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии – 2022 - № 9 DOI 10.33920/med-01-2209-04

25. Хирургическое лечение опухолей зрительного бугра / Коновалов А.Н., **Кадыров Ш.У.** // Материалы II Всероссийской конференции «Детская нейрохирургия» - Екатеринбург 2007 г 27-29 июня

26. Хирургические доступы, применяемые при резекции опухолей зрительного бугра. / **Кадыров Ш.У.**, Коновалов А.Н. // Материалы V съезда нейрохирургов России - Уфа 2009 г, 22-25 июня - с. 270-271

27. Результаты хирургического лечения опухолей зрительного бугра / **Кадыров Ш.У.**, Коновалов А.Н. // Материалы V съезда нейрохирургов России - Уфа 2009 г, 22-25 июня - с. 271

28. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия у больных с пилоидными астроцитомами головного мозга / Трунин Ю.Ю., Коновалов А.Н., Голанов А.В., Горелышев С.К., Шишкина Л.В., Коршунов А.Г., Пронин И.Н., Хухлаева Е.А., Серова Н.К., Мазеркина Н.А., **Кадыров Ш.У.**, Кудрявцева П.А., Рыжова М.В., Горлачев Г.Е., Антипина Н.А., Фильченкова Н.А., Костюченко В.В. // 3 Съезд микологов России. Тезисы - Москва, 2012

29. Результаты лечения детей с медуллобластомой по протоколу «Нейродог-2008 like SJMB03» в зависимости от молекулярно-биологической характеристики опухоли / Левашов А.С., Строганова А.М., Хоченков Д.А., Рыжова М.В., Горелышев С.К., **Кадыров Ш.У.**, Бабелян С.С., Субботина Н.Н., Дайлидите В.В., Бояршинов В.К., Загидуллина С.Р., Долгополов И.С., Серегин Г.З., Глеков И.В., Менткевич Г.Л. // Тезисы VII Съезда детских онкологов России. Достижения и перспективы детской онкологии. Приложение к журналу «Онкопедиатрия» 2018. - Том 5. - №3. стр. 112

30. Результативность сенсомоторного картирования у детей разного возраста при нейрохирургических вмешательствах / Корсакова М.Б., Козлова А.Б., Огурцова А.А., Меликян А.Г., Кушель Ю.В., **Кадыров Ш.У.**, Воробьев А.Н., Трошина Е.М. // Материалы конференции «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии» - Москва 2018 - с. 32

31. Методические особенности сенсомоторного картирования у детей в возрасте до 4 лет при нейрохирургических вмешательствах / Корсакова М.Б., Козлова А.Б., Огурцова А.А., Меликян А.Г., Кушель Ю.В., **Кадыров Ш.У.**, Воробьев А.Н., Трошина Е.М. // Материалы XII всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2018» Москва, тезисы, с. 111-111

32. Стереотаксическая радиотерапия и радиохирургия у больных с пилоидными астроцитомами головного мозга / Ю.Ю. Трунин, А.Н. Коновалов, А.В. Голанов, С.К. Горельшев, Л.В. Шишкина, А.Г. Коршунов, И.Н. Пронин, Е.А. Хухлаева, Н.К. Серова, Н.А. Мазеркина, **Ш.У. Кадыров**, П.А. Кудрявцева, М.В. Рыжова, Г.Е. Горлачев, Н.А. Антипина, Н.А. Фильченкова, В.В. Костюченко // VI съезд нейрохирургов России. г. Новосибирск. 2012.

33. Лучевая терапия в лечении пациентов с пилоидными астроцитомами / А.Н. Коновалов, А.В. Голанов, Ю.Ю. Трунин, Л.В. Шишкина, Г. Е. Горлачев, В.В. Костюченко, Н.А. Антипина, Н.А. Мазеркина, Е.А. Хухлаева, **Ш.У. Кадыров**. // Материалы II Нейрохирургического форума, г. Екатеринбург. 2013.

34. Temporal transchoroidal fissure approach to mesencephalic and thalamic tumors. /Konovalov A.N., **Kadirov Sh U**. // 8th Black Sea Neurosurgical Congress. November 8-10, 2013 Tbilisi, Georgia

35. Stereotactic Irradiation for Brainstem Pilocytic Astrocytomas (PA). Ten Year Experience of a Single Institution / A.V. Golanov, Y.Y. Trunin, A.N. Konovalov, L.V. Shishkina, I.N. Pronin, I.K. Osinov, G.E. Gorlachev, V.V. Kostjuchenko, E.A. Khuhlaeva, N.K. Serova, M.V. Ryzhova, S.K. Gorelyshev, **S.U. Kadyrov**, V.S. Sorokin // 18th International Leksell Gamma Knife Society Meeting. Amsterdam. 2015.

36. Хирургическое лечение гигантских опухолей больших полушарий головного мозга у детей / Дадиева А.А., **Кадыров Ш.У.**, Лубнин А.Ю. // VIII ежегодная конференция нейрохирургов Северо-Западного Федерального округа - 23 – 24 сентября 2021 – с. 28-29

37. Хирургическое лечение глиом головного мозга подкорковой области, прилегающих к кортикоспинальному тракту с использованием интраоперационного нейрофизиологического мониторинга / Каххаров Р.А., **Кадыров Ш.У.**, Огурцова А.А., Хухлаева Е.А., Коновалов А.Н.// Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. Специальный

выпуск. – 2022 - том 14, тезисы, с. 132

38. Гистологическая и молекулярно-генетическая гетерогенность гигантских опухолей больших полушарий головного мозга у детей / Дациева А.А., **Кадыров Ш.У.** // Сборник материалов «III Всероссийская конференция молодых нейрохирургов» в рамках Всероссийского нейрохирургического форума: сборник тезисов, место издания ООО «Семинары, Конференции и Форумы» Москва, тезисы – 2022 с. 21

39. Хирургическое лечение гигантских опухолей больших полушарий головного мозга у детей / Дациева А.А., **Кадыров Ш.У.**, Лубнин А.Ю.// Сборник материалов «III Всероссийская конференция молодых нейрохирургов» в рамках Всероссийского нейрохирургического форума: сборник тезисов, место издания ООО «Семинары, Конференции и Форумы» Москва, тезисы - с. 22-22

Список сокращений

А – астроцитома (Grade II WHO)

АА - анапластическая астроцитома (Grade III WHO)

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВЧГ - внутричерепная гипертензия

Г- опухоли головки хвостатого ядра

ГБ – глиобластома (Grade IV WHO)

З – опухоли задних отделов зрительного бугра

ЗМА - задняя мозжечковая артерия

ЗСА – задняя соединительная артерия

КТ - компьютерная томография

ЛЯ – опухоли лентикулярного ядра

М – опухоли медиальной части таламуса

МВП – моторные вызванные потенциалы

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОВ - общая выживаемость

П – опухоли передних отделов зрительного бугра

ПА – пилоидная астроцитома (Grade I WHO)

Р – распространенные глубинные опухоли

СТБ – стереотаксическая биопсия

Т- опухоли зрительного бугра (таламуса)

ТК МВП – транскраниальные

ТП – таламопедункулярные опухоли

Тр – опухоли зрительного тракта

DTI – диффузионно-тензорное изображение

WHO – world health organization (Всемирная организация здравоохранения)