

DOI 10.56618/20712693\_2022\_14\_4\_89



## МНОЖЕСТВЕННЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ГЛИОМЫ. КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В. Е. Трофимов<sup>1</sup>, А. Ю. Улитин<sup>1,2</sup>, М. В. Мацко<sup>3,4,5</sup>, Д. Е. Мацко,  
С. А. Мельченко<sup>6</sup>, Н. Е. Воинов<sup>1</sup>, О. М. Воробьева<sup>1</sup>, Г. А. Улитин<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» — филиал РНХИ им. проф. А. Л. Поленова,  
Санкт-Петербург, 191014

<sup>2</sup> СЗГМУ им. И. И. Мечникова, кафедра нейрохирургии, Санкт-Петербург, 195067

<sup>3</sup> ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных  
видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, 197758

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, 199034

<sup>5</sup> ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, 195271

<sup>6</sup> ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, 117513

<sup>7</sup> Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, 191015

**РЕЗЮМЕ.** В настоящее время нет единого представления относительно тактики ведения пациентов с множественными злокачественными церебральными глиомами. Несмотря на то, что данная патология составляет от 2 % до 5 % от всех первичных глиальных опухолей, в отечественной литературе не представлено клинических рекомендаций касательно комплексного лечения данной группы пациентов.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Для исследования отобраны клинические случаи у 70 пациентов с множественными церебральными злокачественными глиомами на базе РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Проводилась оценка радикальности хирургического лечения, эффективности адьювантной терапии, а также качества жизни после завершения комплексного лечения по шкале Бартела. Гистологическое исследование проводилось во всех случаях для каждого опухолевого узла в отдельности. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: IDH1(R 132H) (H09, Dianova)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Было выявлено, что наиболее радикальное и быстрое удаление опухолевых очагов, учитывая общемозговую симптоматику как ведущую в тяжести состояния пациентов, способствует наиболее благоприятному исходу.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** множественные церебральные злокачественные глиомы, результаты комплексного лечения, оценка качества жизни

*Для цитирования:* Трофимов В. Е., Улитин А. Ю., Мацко М. В., Мацко Д. Е., Мельченко С. А., Воинов Н. Е., Воробьева О. М., Улитин Г. А. Множественные злокачественные церебральные глиомы. Клинико-патоморфологические особенности и результаты комплексного лечения. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(4):89–97. DOI 10.56618/20712693\_2022\_14\_4\_89

## MULTIPLE MALIGNANT CEREBRAL GLIOMAS. CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES AND RESULTS OF COMPLEX TREATMENT

V. E. Trofimov<sup>1</sup>, A. Yu. Ulitin<sup>1,2</sup>, M. V. Matsko<sup>3,4,5</sup>, D. E. Matsko,  
S. A. Melchenko<sup>6</sup>, N. E. Voinov<sup>1</sup>, O. M. Vorobeva<sup>1</sup>, G. A. Ulitin<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 191014

<sup>2</sup> North-West State Medical University, Department of Neurosurgery, Saint-Petersburg, 195067

<sup>3</sup> Clinical Research and Practical Center for Specialized Oncological Care, Saint-Petersburg, 197758

<sup>4</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, 199034

<sup>5</sup> Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint-Petersburg, 195271

<sup>6</sup> Federal Center of Brain and Neurotechnologies, Moscow, 117513

<sup>7</sup> S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, 191015

**SUMMARY.** Currently, there is no common understanding of the management tactics of multiple malignant cerebral glioma patients. Despite the fact that this pathology accounts for 2 % to 5 % of all glial brain tumors, the domestic literature does not provide clinical recommendations for the complex treatment of this group of patients.

**MATERIALS AND METHODS.** Clinical cases were selected for the study in 70 patients with multiple cerebral malignant gliomas on the basis of RNSI named after prof. A.L. Polenov. An assessment was made of the radicality of surgical treatment, the effectiveness of adjuvant therapy, and the quality of life after completion of a comprehensive Bartel treatment. The histological examination was performed in all cases for each tumour node separately. The final morphological diagnosis was made after an immunohistochemical study using antibodies: IDH1(R132H) (H09, Dianova).

**CONCLUSION.** It was found that the most radical and rapid removal of tumor lesions, given the general brain symptom as leading in the severity of patients, contributes to the most favorable outcome.

**KEYWORDS:** multiple cerebral malignant gliomas, results of complex treatment, quality of life assessment.

*For citation:* Trofimov V.E., Ulitin A. Yu., Matsko M. V., [Matsko D.E.], Melchenko S.A., Voinov N.E., Vorobeva O.M., Ulitin G.A. Multiple malignant cerebral gliomas. clinical-pathomorphological features and results of complex treatment. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova. 2022;14(4):89–97. DOI 10.56618/20712693\_2022\_14\_4\_89

## Введение

Глиальные опухоли составляют до 13–26 % от всех первичных опухолей головного мозга [1, 2]. При этом множественные злокачественные церебральные глиомы (МЗЦГ) являются редким опухолевым заболеванием ЦНС и составляют от 2 % до 5 % от числа всех глиальных опухолей головного мозга [3, 4, 5, 6]. В настоящее время проблема данной патологии довольно слабо освещена как в мировой, так и в отечественной литературе. Большинство исследований, посвященных диагностике и лечению церебральных глиом, касаются одиночных поражений мозга [7, 8]. Вопросы, касающиеся клинических, морфологических, диагностических и терапевтических аспектов множественных глиом изучены недостаточно.

При МЗЦГ клиническая картина резко отличается от таковой при единичных глиальных опухолях и характеризуется, преимущественно, внезапной манифестацией заболевания, более злокачественным течением, а также преобладанием общемозговой симптоматики над очаговыми проявлениями [9].

Классификация МЗЦГ осуществляется по трем основным признакам:

- 1) По механизму возникновения: мультицентрические и мультифокальные
- 2) По времени возникновения: синхронные и метастатические (первично-множественные и последовательно множественные)
- 3) По локализации относительно намета мозжечка: супратенториальные, субтенториальные, супра-субтенториальные [3, 8, 10]

Результаты лечения МЗЦГ остаются неудовлетворительными. Средняя продолжительность жизни больных при проведении комплексного лечения составляет 8,0–10,0 мес., а при его отсутствии — 2,4 мес. (по данным разных авторов, этот показатель варьирует от 0,5 до 26,0 мес, что свидетельствует о его высокой вариабельности) [9, 11, 12].

В отношении лечения МЗЦГ единого мнения среди клиницистов не существует. Тактика лечения зависит от локализации очагов, объема поражения, неврологического дефицита и соматического статуса больного. Возможно проведение как агрессивной циторедукции или стереотаксической биопсии с последующей химиотерапией и/или лучевым лечением, либо отказ от комплексного лечения в пользу сим-

птоматической терапии [9, 13, 14, 26, 27]. При этом наибольшая эффективность лечения МЗЦГ была достигнута в группе пациентов, которым был проведен полный объем комплексной терапии с максимальной резекцией опухолевых узлов. Впрочем, оценка влияния степени радикальности удаления МЗЦГ на продолжительность жизни пациентов требует проведения дополнительных исследований [8].

Все вышеуказанное в совокупности с малым количеством работ отечественных авторов, посвященных данной проблеме, обуславливают актуальность настоящей работы.

## Цель

Оценить результаты комплексного лечения пациентов с множественными злокачественными церебральными глиомами и разработать оптимальный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий для данной группы пациентов.

## Материалы и методы

Проанализированы результаты комбинированного лечения 70 пациентов с МЗЦГ, которые были оперированы в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова в 2011–2021 гг., что составило 4,1 % от общего количества пациентов с глиальными опухолями (1670 пациентов), госпитализированных в этот же период. Собственные наблюдения составили 9 случаев, а 61 случай представлен архивными и катамнестическими данными. Диагноз устанавливался на основании результатов клинического, нейровизуализационного и патоморфологического методов исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением до и после операции была проведена всем пациентам. При одномоментном удалении нескольких опухолей у одного пациента радикальность хирургического удаления оценивалась отдельно для каждого опухолевого узла на основании послеоперационной МРТ с контрастным усилением, которая выполнялась в течение 48 часов после операции. Для определения степени радикальности операции мы пользовались следующей терминологией: тотальное удаление (резекция 100 % опухолевого узла), субтотальное удаление (от 90 % до 99 %), частичное удаление (от 50 до 89 %) и биопсия (менее 50 %). Материалом для морфологического (в том числе иммуногистохимического) исследования являлась опухолевая ткань, полученная во время выполнения

хирургического вмешательства. Гистологическое исследование проводилось во всех случаях для каждого опухолевого узла в отдельности. Окончательный морфологический диагноз ставился после иммуногистохимического исследования (ИГХ) с использованием антител: IDH1(R 132H) (H09, Dianova) с исключением вероятности метастатического поражения головного мозга.

Лучевая терапия осуществлялась в режиме обычного фракционирования, суммарная очаговая доза (СОД) колебалась от 24,0 до 60,0 Гр в зависимости от объема оставшейся части оперированных опухолей, числа и объема неоперированных опухолей, их локализации и возраста пациента. В послеоперационном периоде пациентам проводилась монотерапия темозоломидом и полихимиотерапия (ломустин, винкристин). Показатель качества жизни пациента определялся по шкале Карновского и по шкале Бартела на момент поступления, при выписке из РНХИ и через 3 мес после выписки. Для оценки эффективности противоопухолевой химиотерапии в нашей работе мы использовали критерии RANO (международной группы Response Assessment in Neuro-Oncology) [28].

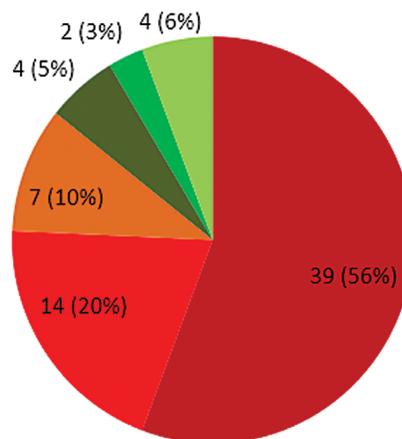
#### Результаты

Среди 70 пациентов мужчин было 43 (61,4 %), женщин — 27 (38,6 %). Возраст больных варьировал от 21 до 77 лет (средний возраст составил 54 года). Наиболее часто, в 49 (29,3 %) случаях глиальные опухоли располагались в лобных долях без какой-либо статистически достоверной межполушарной асимметрии. Опухоли располагались супратентореально у 63 (90 %) пациентов и у 7 (10 %) — супра-субтенториально. У 51 (73 %) пациента было выявлено 2 опухолевых узла, у 14 (20 %) — 3, у 3 (4,2 %) — 4, у 1 (1,4 %) — 5 и еще у одного (1,4 %) — 6 опухолевых узлов (табл. 1).

В 53 (75,7 %) случаях МЗЦГ были представлены глиобластомами. Гистологический диагноз был верифицирован для всех оперированных опухолевых узлов с исключением вероятности метастатического поражения (рис. 1).

В зависимости от гистологической структуры новообразований и времени появления множественных опухолей пациенты разделены на 2 группы. В первую группу вошли 56 (80 %) пациентов с первично-множественными злокачественными глиальными опухолями, во вторую — 14 (20 %) пациентов с последовательно-множественными злокачественными глиальными опухолями.

В первой группе наиболее часто выявлялись множественные глиобластомы — у 45 (80,3 %) пациентов, диагностированные преимущественно в возрасте 40–70 лет (80,5 %). Средний возраст составил 57 лет, 24 (53,3 %) пациента были старше 60 лет. Длительность анамнеза составила, в среднем, 2 мес. Основной причиной обращения за медицинской помощью в 78,4 % был различной степени выраженности синдром внутрисерепной гипертензии.



- Глиобластома, NOS, WHO grade 4, ГБ
- Глиобластома, IDH-wildtype, WHO grade 4, ГБ
- Глиосаркома, NOS, WHO grade 4, ГС
- Астроцитомы, NOS, WHO grade 3
- Олигодендроглиомы, IDH-mutant, WHO grade 3, ОДГ
- Олигодендроглиомы, NOS, WHO grade 3, ОДГ

Рис. 1. Частота распределения больных с множественными глиомами высокой степени злокачественности (диаграмма)  
Fig. 1. Frequency of distribution of patients with high-quality multiple gliomas (graph)

Во второй группе чаще всего определялись глиобластомы — в 8 (57,1 %) случаях, и глиосаркомы — в 3 (21,4 %) случаях. Средний возраст пациентов составил 48,5 лет. Длительность анамнеза составила, в среднем, 1,5 мес. Общемозговая симптоматика (70 %) преобладала над очаговыми симптомами.

При выполнении хирургического лечения стремились к максимально возможной радикальности (табл. 1). При наличии противопоказаний к открытому удалению опухоли выполнялась стереотаксическая биопсия наиболее анатомически доступного опухолевого узла.

Операция в объеме удаления всех опухолевых очагов выполнена 14 (20 %) пациентам, из них у 11 (15,9 %) произведено тотальное и субтотальное удаление (все пациенты имели два опухолевых узла). У 43 (61,4 %) пациентов резецирована лишь часть имеющихся опухолей (от 1 до 3), как правило, расположенных в зоне анатомической доступности и физиологической дозволенности и вызывающих «масс-эффект». Пациенту с 4 опухолевыми очагами удалены 3 из них (оставлен узел, располагающийся в области зрительного бугра). Открытая биопсия опухоли выполнена 2 (2,8 %), стереотаксическая биопсия — 10 (14,3 %) пациентам. Объем операции был подтвержден результатами интраоперационной ультрасонографии и послеоперационной МРТ с контрастным усилением в первые 48 часов после операции.

Таблица 1. Радикальность удаления опухолевых узлов у пациентов с множественными глиомами головного мозга  
Table 1. Radical removal of tumor nodes in patients with multiple brain gliomas

Количество опухолевых узлов (количество пациентов, %)	Оперированы все опухолевые узлы, удалены тотально и субтотально	Оперированы все опухолевые узлы, удалены частично	Оперированы не все опухолевые узлы, удалены тотально и субтотально	Оперированы не все опухолевые узлы, удалены частично	Открытая/стереотаксическая биопсия
2 (51; 73 %)	11 (15,9 %)	2 (2,8 %)	21 (30 %)	9 (12,9 %)	8 (11,5 %)
3 (14; 20 %)	-	1 (1,4 %)	9 (12,9 %)	1 (1,4 %)	3 (4,2 %)
4 (3; 4,2 %)	-	-	1 (1,4 %)	2 (2,8 %)	-
5 (1; 1,4 %)	-	-	-	-	1 (1,4 %)
6 (1; 1,4 %)	-	-	-	1 (1,4 %)	-

Наибольшая радикальность хирургического лечения достигнута при локализации опухолевых узлов в лобных долях — тотальное и субтотальное удаление выполнено в 27 (55,1 %) случаях. При удалении опухолей, расположенных в затылочных долях, тотального удаления удалось достичь в 6 (50 %) случаях, а в остальных 6 (50 %) случаях опухоли не удалялись. Глиомы мозолистого тела не удалялись в 16 (94,1 %) случаях, в одном (5,9 %) случае выполнена биопсия. При опухолях мозолистого тела с распространением

в одну, либо обе лобные доли в 1 (33,3 %) случае выполнено субтотальное, в 2-х (66,7 %) случаях частичное удаление опухолей. При локализации опухолей в таламусе, в 1 случае (11,1 %) выполнено частичное удаление, в остальных 8 (88,9 %) случаях опухоли не удалялись. При расположении опухолей в задней черепной ямке (4 случая — в полушарии и черве мозжечка, 2 — в стволе мозга) удаление опухолей не проводилось, в данных случаях удалялись опухоли, расположенные над наметом мозжечка (рис. 2).

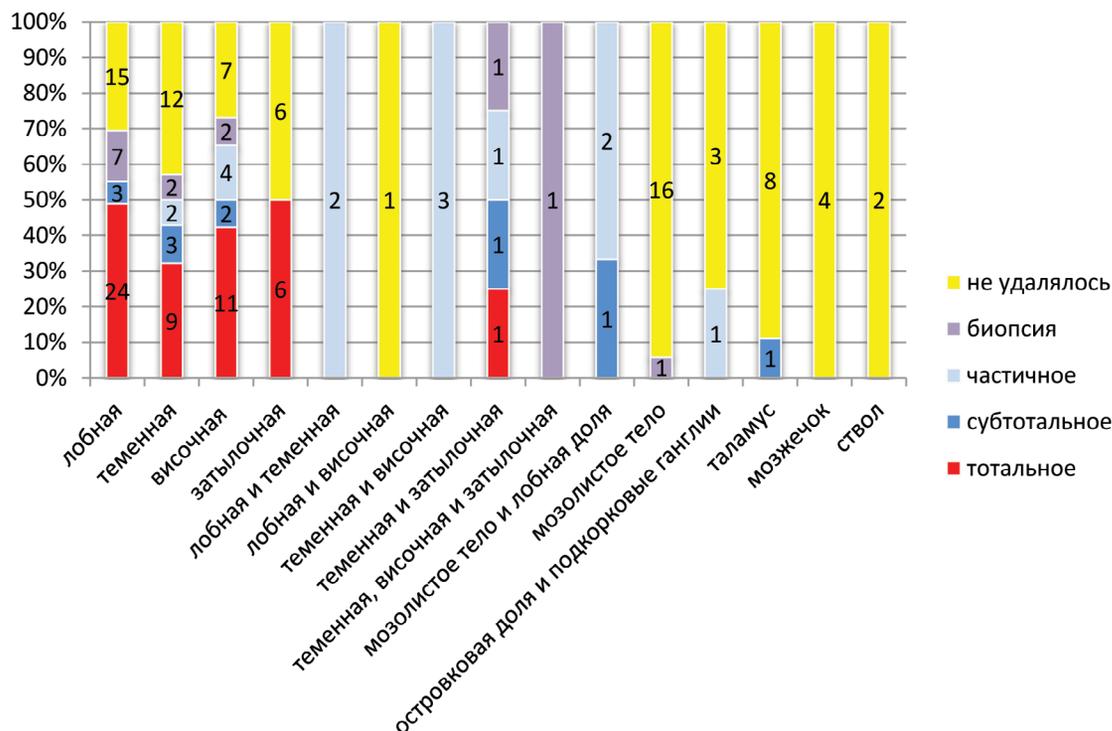


Рис. 2. Радикальность удаления опухолевых очагов в зависимости от их локализации (диаграмма)

Fig 2. Radicality of tumor foci removal depending on their localization (diagram)

В 53 % случаях выполнялась односторонняя краниотомия с удалением одного опухолевого узла. Остальные опухолевые узлы не удаляли по ряду причин: глубокая и/или функционально значимая локализация (мозолистое тело, подкорковые ганглии, ствол мозга, перивентрикулярное расположение, моторная зона, речевая зона), контрлатеральное расположение или малые размеры опухоли. В 3 (4 %) случаях с целью удаления нескольких опухолей, расположенных в одном полушарии головного мозга, были выполнены 2 краниотомии с одной стороны. При расположении опухолей в обеих лобных долях в 3 (4 %) случаях выполнена бифронтальная краниотомия. В 4 (5,7 %) случаях в один этап было выполнено две контрлатеральных краниотомии и удаление опухолей из противоположных полушарий.

У 57 (87,4 %) пациентов после операции отмечалось улучшение, либо отсутствие ухудшения состояния. При анализе материала не выявлено статистически значимой зависимости послеоперационного состояния пациентов от их возраста, количества и локализации опухолевых узлов.

Оценка активности повседневной жизнедеятельности по шкале Бартела при выписке из РНХИ и через 3 мес после выписки выполнена в 50 (71,4 %) случаях.

При выписке из стационара к группе легкой зависимости повседневной жизнедеятельности по шкале Бартела были отнесены 3 (6 %) пациента, все они поступили в компенсированном состоянии (по шкале

Карновского 80 % и выше, всем выполнено радикальное хирургическое лечение (удаление всех опухолевых узлов, близкое к тотальному). В группу умеренной зависимости вошли 20 (40 %) пациентов, у 12 (24 %) из которых выполнено удаление всех опухолевых узлов, из них 9 (18 %) пациентам выполнено тотальное и субтотальное удаление. В группе выраженной зависимости состояло 22 (44 %) пациента, из них только 5 (10 %) пациентам выполнено удаление всех опухолей, в 3 (6 %) случаях удалось добиться близкого к тотальному удаления опухолей. В группе полной зависимости было 5 (10 %) пациентов, все они поступали в тяжелом состоянии (по шкале Карновского ниже 50 %), из них 3 (6 %) пациентам выполнена только биопсия, а 2 (4 %) выполнялось удаление только одного из нескольких опухолевых узлов (рис. 3).

Через 3 мес после выписки из стационара число пациентов в группах выраженной (12 %) и умеренной (18 %) зависимости в повседневной жизнедеятельности значительно снизилось и составило 30 %. Летальность через 3 мес составила 30 % (15 пациентов). Из них 14 (28 %) пациентов на момент выписки, находились в группах выраженной и полной зависимости. Число пациентов с легкой зависимостью увеличилось с 3 (6 %) до 9 (18 %). В группу полной независимости (100 баллов) по шкале Бартел через 3 мес. после выписки включены 2 пациента. Оба пациента поступали в стационар и выписывались с функциональным статусом по шкале Карновского 80 % (рис. 4).

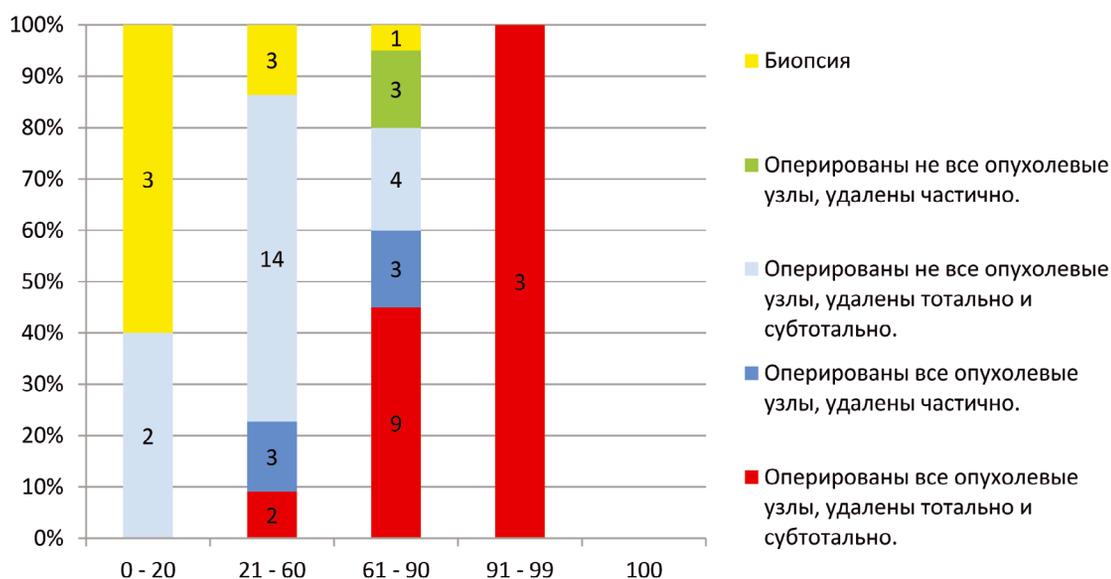


Рис. 3. Сравнительная оценка активности повседневной жизнедеятельности пациентов по шкале Бартел при выписке из стационара в зависимости от радикальности хирургического лечения (полная зависимость — 0–20 баллов, выраженная зависимость — 21–60 баллов, умеренная зависимость — 61–90 баллов, легкая зависимость — 91–99 баллов, полная независимость — 100 баллов)

Fig. 3. Comparative assessment of daily activity of patients on the Bartel scale when discharged from hospital depending on the severity of surgical treatment (full dependence — 0–20 points, expressed dependence — 21–60 points, moderate dependence — 61–90 points, easy dependence — 91–99 points, complete independence — 100 points)

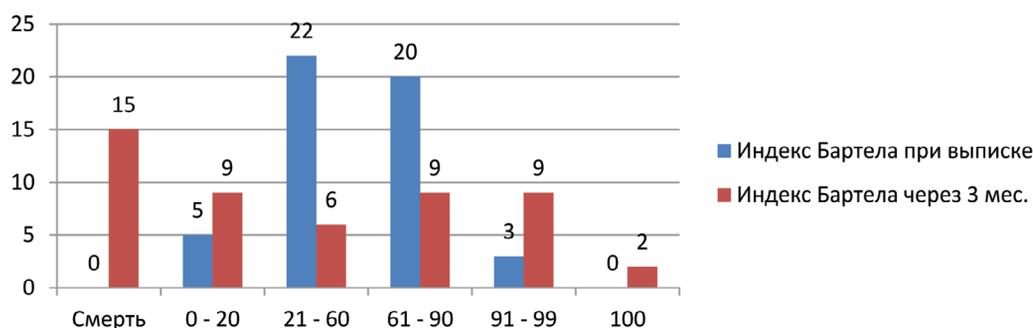


Рис. 4. Сравнительная оценка активности повседневной жизнедеятельности пациентов по шкале Бартела на момент выписки из стационара и через 3 мес (полная зависимость — 0–20 баллов, выраженная зависимость — 21–60 баллов, умеренная зависимость — 61–90 баллов, легкая зависимость — 91–99 баллов, полная независимость — 100 баллов)

Fig. 4. Comparative assessment of daily activity of patients on the Bartel scale at the time of discharge from hospital and after 3 months (total dependence — 0–20 points, expressed dependence — 21–60 points, moderate dependence — 61–90 points, easy dependence — 91–99 points, complete independence — 100 points)

Катамнез был собран у 55 (78,6 %) пациентов. Из них лучевая терапия проведена 42 (76,4 %): 37 (67,3 %) получили один курс лечения, 5 (9,1 %) проведено два курса лучевой терапии. Полное облучение всего головного мозга выполнено 14 (25,5 %) пациентам. Лучевая терапия не проведена 7 (12,7 %) пациентам в связи с тяжестью общего состояния и 2 (3,6 %) по другим причинам.

Были оценены результаты лечения 39 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение и химиотерапия. У 34 (87,1 %) пациентов химиотерапии предшествовало проведение стандартного курса лучевой терапии. В 15 (38,4 %) случаях использовался режим монотерапии препаратом темозоломид (10 — с ГБ, 3 — с ГС, 2 — с астроцитомой). Полихимиотерапия ломустиним и винкристином проведена 24 (61,5 %) пациентам (16 — с ГБ, 2 — с ГС, 4 — с ОДГ, 2 — с астроцитомой).

У 20 (51,3 %) пациентов с МЗЦГ удалось достичь стабилизации заболевания, частичного и полного ответа на химиотерапию. Полный ответ на химиотерапию зарегистрирован только в 3 (7,7 %) случаях. При этом отсутствие прогрессирования заболевания при проведении химиотерапии темозоломидом отмечено у 11 (28,2 %) пациентов, а при проведении химиотерапии комбинацией ломустина и винкристина — у 9 (23 %) пациентов.

В общей группе пациентов с МЗЦГ средняя продолжительность жизни от момента оперативного вмешательства составила  $M=7,06$  мес, стандартное отклонение  $\sigma=6,5$  мес. Медиана выживаемости — 4,2 мес. Годовая выживаемость — 14,5 %, двухлетняя выживаемость — 5,5 %.

С целью упрощения оценки зависимости выживаемости от радикальности хирургического лечения в группе пациентов, получивших лучевую и химиотерапию, мы разделили пациентов на две условных группы: 1) с радикальным удалением опухолей, 2) с нерадикальным удалением опухолей. В первую группу вошли пациенты, которым выполнено удале-

ние всех опухолевых узлов, при этом, как минимум один из них был удален тотально или субтотально. Во вторую группу вошли все остальные пациенты, которым выполнялось частичное удаление всех опухолевых узлов, удаление не всех опухолевых узлов, либо биопсия опухоли.

При сравнении кривых выживаемости в зависимости от радикальности оперативного вмешательства медиана выживаемости у пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение, оказалась достоверно выше, чем у пациентов, которым выполнена нерадикальная операция (Хи-квадрат Пирсона = 9,1;  $p=0,0016$ ). Так, в первой группе медиана выживаемости составила 11,5 мес, а во второй — 4 мес. Средняя продолжительность жизни в первой группе составила 13,4 мес, во второй — 7,3 мес (рис. 5).

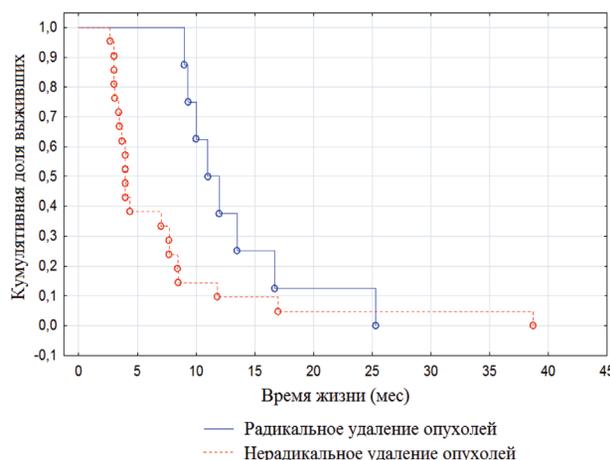


Рис. 5. График кривых выживаемости пациентов, прошедших хирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию, которым выполнена радикальная (n=9) и нерадикальная операция (n=21).

Fig. 5. The graph of survival curves of patients undergoing surgical treatment, radiation therapy and chemotherapy, which performed radical (n=9) and non-radical surgery (n=21).

Статистически достоверной зависимости выживаемости пациентов с множественными церебральными злокачественными глиомами от возраста не получено ( $p > 0.5$ ). Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений в нашем исследовании.

#### Обсуждение

В последние годы опубликован ряд работ, посвященных клиническим проявлениям МЗЦГ и особенностям течения заболевания в зависимости от локализации новообразований [15]. Большинство авторов указывает на преимущественное поражение лобной, теменной, затылочной долей, височная доля поражается реже [9, 16]. В нашей работе глиальные опухоли чаще локализовались в лобных долях и реже всего в затылочных.

Клинические проявления МЗЦГ зависят от количества очагов поражения, их локализации и размеров. По мнению многих авторов, течение МЗЦГ довольно разнообразно и не имеет патогномичных особенностей [14, 17]. При этом большинство исследователей подчеркивают, что в дебюте заболевания общемозговые симптомы преобладают над очаговыми. Чаще всего наблюдается внезапное начало заболевания с выраженным синдромом внутричерепной гипертензии [9, 17]. Однако, при разделении пациентов на группы (с первично-множественными злокачественными и последовательно-множественными злокачественными) нами выявлены определенные клиничко-морфологические особенности, характерные для каждой группы в отдельности. Преобладание синдрома внутричерепной гипертензии над очаговыми симптомами и очень короткая длительность анамнеза (1,5–2 месяца) характерны для групп со всеми множественными злокачественными опухолями, вне зависимости от последовательности развития очагов.

По данным литературы, среди множественных глиальных поражений головного мозга глиобластома является наиболее часто встречающимся гистотипом — до 70 %. На 2-м месте находятся множественные астроцитомы, около 20 % [18, 19]. Из 51 случая множественных глиом, описанных Kyritsis (1993), в 39 наблюдениях диагностированы множественные глиобластомы, остальные 11 случаев были представлены астроцитомами и только в одном случае диагностированы множественные высокодифференцированные астроцитомы [20]. В нашей работе также чаще встречались глиобластомы (65 %) и глиосаркомы (10 %), и значительно реже — астроцитомы (6 %) и олигодендроглиомы (7 %). Стоит отметить высокую долю глиосарком в группе пациентов с последовательно-множественными злокачественными глиальными опухолями, что составило 21,4 % в этой группе. Особенностью глиосарком, отмеченной многими авторами, является склонность этой опухоли к метастазированию. Достоверных причин такого биологического поведения пока не установлено. Одной из существующих теорий, объясняющей высокую частоту метастазирования глиосарком, является наличие саркоматозной ткани, которая приводит к опухолевой инвазии

крупных сосудов, а, следовательно, и к гематогенной диссеминации процесса [21, 22].

В отношении лечения МЗЦГ среди клиницистов не сложилось единого мнения, и этот вопрос остается весьма спорным. Мнения варьируют от проведения агрессивной циторедукции с последующей адьювантной терапией до стереотаксической биопсии с последующей химиотерапией и/или лучевым лечением [9, 20]. Большинство авторов придерживается мнения о необходимости воздерживаться от хирургического лечения в пользу адьювантной терапии и придерживаются тактики «ожидания и наблюдения». Часть нейрохирургов, наоборот, стремится к радикальному хирургическому удалению множественных глиом, считая, что оно увеличивает как качество, так и продолжительность жизни пациентов, повышая эффективность последующей адьювантной терапии [6]. Как показал анализ данных интраоперационных протоколов и послеоперационных нейровизуализационных исследований возможность радикального удаления множественных глиом невелика. В нашей работе лишь 14 (20 %) пациентам удалось выполнить оперативное лечение в объеме удаления всех опухолевых очагов, из них 11 (15,9 %) пациентам выполнено тотальное и близкое к тотальному удалению опухолей.

Ряд исследований доказал связь между объемом резекции и общей выживаемостью у пациентов с первично-множественными глиобластомами [23, 24, 25]. Lacroix et al. (2001) продемонстрировали, что резекция 98 % опухолевой массы сопряжена с более длительным периодом выживаемости у пациентов с глиобластомой (медиана общей выживаемости — 13 мес.) [23]. Hassaneen et al. (2011) считают, что нет существенного различия в прогнозе у пациентов с тотальной резекцией МЗЦГ по отношению к тем, у которых хирургическому удалению подвергся лишь один из узлов [13]. В свою очередь P. Russo et al. (2013) при изучении первично-множественных глиобластом пришли к следующим результатам: у пациентов с хирургической резекцией и проведением лучевой терапии и химиотерапии средняя продолжительность жизни составила —  $12 \pm 1,63$  мес, а у пациентов, которым проведены стереотаксическая биопсия и химиотерапия —  $4 \pm 1,0$  мес [11]. В нашем исследовании медиана выживаемости у пациентов, которым проведено радикальное хирургическое лечение, оказалась достоверно выше. Также мы получили достоверно более высокие показатели выживаемости пациентов, которым была проведена химиотерапия темозоломидом, в отличие от химиотерапии винкристином и ломустинном.

На основании проанализированных данных можно сделать вывод, что при множественных церебральных злокачественных глиомах необходимо стремиться к возможно более быстрому проведению хирургического лечения. В связи с тем, что у пациентов со множественными злокачественными глиомами ведущим в клинической картине является синдром

внутричерепной гипертензии, основные лечебные мероприятия должны быть нацелены на его устранение. При планировании хирургического лечения следует стремиться к проведению максимально возможного радикального хирургического лечения — одномоментному удалению всех опухолевых узлов, даже если при этом потребуются проведение контралатеральных краниотомий с целью удаления опухолей из разных полушарий головного мозга. Радикальное хирургическое лечение повышает качество и продолжительность жизни у данной группы больных. При невозможности удаления всех опухолевых узлов хирургическое лечение должно быть направлено на удаление опухолевого узла, вызывающего максимальный «масс-эффект». В случае высокого хирургического риска резекции опухолей целесообразно выполнение биопсии каждого из опухолевых узлов.

Лучевая и химиотерапия позволяют увеличить продолжительность и качество жизни пациентов с множественными злокачественными глиомами. Первую линию химиотерапии предпочтительнее проводить темозоломидом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

**ORCID авторов / ORCID of authors:**

Трофимов Валерий Евгеньевич /

Trofimov Valeriy Evgenievich

ORCID: 0000-0003-3572-743X

Улитин Алексей Юрьевич / Ulitin Alexey Yurevich

ORCID: 0000-0002-8343-4917

Мацко Марина Витальевна / Matsko Marina Vitalevna

ORCID: 0000-0003-1564-0943

Мельченко Семен Андреевич / Melchenko Semen Andreevich

ORCID: 0000-0001-7060-0667

Воинов Никита Евгеньевич / Voinov Nikita Evgenievich

ORCID: 0000-0001-6608-935X

### Литература/References

- Edwards BK, Brown ML, Wingo PA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(19):1407–1427 <https://doi.org/10.1093/jnci/dji289>
- Di Carlo DT, Cagnazzo F, Benedetto N, Morganti R, Perrini P. Multiple high-grade gliomas: epidemiology, management, and outcome. A systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2019 Jun;42(2):263–275 <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0928-7>
- Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, Villano JL. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Oct;23(10):1985–1996. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-14-0275>
- Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Cote D. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2018 Aug;36(3):395–419 <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.001>
- Johnson KJ, Broholm H, Scheurer ME, Lau CC, Hainfellner JA, Wiemels J, Schwartzbaum J. Advancing brain tumor epidemiology — multi-level integration and international collaboration: The 2018 Brain Tumor Epidemiology Consortium meeting report. *Clin Neuropathol.* 2018 Nov/Dec;37(6):254–261. <https://doi.org/10.5414/np301148>
- Molinari AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nat Rev Neurol.* 2019 Jul;15(7):405–417 <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0220-2>
- Francis SS, Ostrom QT, Cote DJ, Smith TR, Claus E, Barnholtz-Sloan JS. The Epidemiology of Central Nervous System Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2022 Feb;36(1):23–42 <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.08.012>
- Li Z, Tian Y, Hu G. Multiple gliomas. *Chin. J. Clin. Oncol.* 2007;4:379–383. <https://doi.org/10.1007/s11805-007-0379-y>
- Li Y, Zhang ZX, Huang GH, Xiang Y, Yang L, Pei YC, Yang W, Lv SQ. A systematic review of multifocal and multicentric glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2021 Jan;83:71–76. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.11.025>
- Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg.* 1963 Feb;20:122–136. <https://doi.org/10.3171/jns.1963.20.2.0122>
- di Russo P, Perrini P, Pasqualetti F, Meola A, Vannozzi R. Management and outcome of high-grade multicentric gliomas: a contemporary single-institution series and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien).* 2013 Dec;155(12):2245–2251. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1892-9>
- Nguyen HS, Doan NB, Gelsomino M, Shabani S, Awad AJ, Kaushal M, Mortazavi MM. Management and survival trends for adult patients with malignant gliomas in the setting of multiple primary tumors: a population based analysis. *J Neurooncol.* 2019 Jan;141(1):213–221. <https://doi.org/10.1007/s11060-018-03028-4>
- Hassaneen W, Levine NB, Suki D, Salaskar AL, de Moura Lima A, McCutcheon IE, Prabhu SS, Lang FF, DeMonte F, Rao G, Weinberg JS, Wildrick DM, Aldape KD, Sawaya R. Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma. *Clinical article. J Neurosurg.* 2011 Mar;114(3):576–584. <https://doi.org/10.3171/2010.6.jns091326>
- Thomas RP, Xu LW, Lober RM, Li G, Nagpal S. The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma. *J Neurooncol.* 2013 Mar;112(1):91–97. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-1030-1>
- Мельченко С.А., Улитин А.Ю., Олюшин Е.В., Сафаров Б.И. Множественные глиомы головного мозга (Обзор литературы).

- Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова. 2013;5(1):75–79. [Melchenko SA, Ulitin AY, Olyushin VE, Safarov BI. Multiple gliomas of the brain (Review of literature). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2013; 5(1):75–79. (In Russ.).]
16. Brandos WW. Bilateral gliomas of the basal ganglia. *Arch Path.* 1936;21(5):635–662.
  17. Lasocki A, Gaillard F, Tacey M, Drummond K, Stuckey S. Multifocal and multicentric glioblastoma: Improved characterisation with FLAIR imaging and prognostic implications. *J Clin Neurosci.* 2016 Sep;31:92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.02.022>
  18. Armocida D, Pesce A, Di Giammarco F, Frati A, Salvati M, Santoro A. Histological, molecular, clinical and outcomes characteristics of Multiple Lesion Glioblastoma. A retrospective monocentric study and review of literature. *Neurocirugia (Astur: Engl Ed).* 2021 May-Jun;32(3):114–123. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.04.003>
  19. Di Carlo DT, Cagnazzo F, Benedetto N, Morganti R, Perrini P. Multiple high-grade gliomas: epidemiology, management, and outcome. A systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2019 Jun;42(2):263–275. <https://doi.org/10.1007/s10143-017-0928-7>
  20. Kyritsis AP, Levin VA, Yung WK, Leeds NE. Imaging patterns of multifocal gliomas. *Eur J Radiol.* 1993 Apr;16(3):163–170. [https://doi.org/10.1016/0720-048x\(93\)90063-s](https://doi.org/10.1016/0720-048x(93)90063-s)
  21. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Свистов Д.В., Улитин А.Ю., Иевлева А.Г., Желбунова Е.А., Кальменс В.Я., Мартынов Б.В., Беляков К.В., Имянитов Е.Н. Глиосаркома: морфология, молекулярная генетика, лечение, обзор литературы. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2013;5(2):52–58. [Macko DE, Macko MV, Svistov DV, Ulitin AY, Ievleva AG, Zhelbunova EA, Kalmens VYa, Martynov BV, Belyakov KV, Imyanitov EN. Gliosarcoma: morphology, molecular genetics, treatment, review of literature. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2013; 5(2):52–58. (In Russ.).]
  22. Haque W, Thong Y, Verma V, Rostomily R, Brian Butler E, Teh BS. Patterns of management and outcomes of unifocal versus multifocal glioblastoma. *J Clin Neurosci.* 2020 Apr;74:155–159. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.01.086>
  23. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190–198. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.2.0190>
  24. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. *JAMA.* 2013 Nov 6;310(17):1842–1850 <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280319>
  25. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011 Jul;115(1):3–8. <https://doi.org/10.3171/2011.2.jns10998>
  26. Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А., Олюшин В.Е., Потемкина Е.Г., Улитин А.Ю. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov K.K., Zrelov A.A., Samochernykh K.A., Olyushin V.E., Potemkina E.G., Ulitin A. Yu. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russ.).]
  27. Куканов К.К., Тастанбеков М.М., Сафаров Б.И., Пустовой С.В., Улитин А.Ю., Песков В.А., Лавровский П.В., Яковенко И.В., Кондаков Е.Н., Олюшин В.Е., Себелев К.И., Берснев В.П. Анализ геморрагических осложнений при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT [Kukanov K. K., Tastanbekov M. M., Safarov B. I., Pustovoi S. V., Ulitin A. Yu., Peskov V. A., Lavrovsky P. V., Yakovenko I. V., Kondakov E. N., Olyushin V. E., Sebelev K. I., Bersnev V. P. Analysis of hemorrhagic complications in stereotaxic biopsy of brain tumors. Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2019;11(4):37–46. eLIBRARY ID: 41499416 EDN: RFTDFT (In Russ.).]
  28. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1963–1972 <https://doi.org/10.1200/jco.2009.26.3541>