

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»
Министерства образования и науки Российской Федерации

На правах рукописи

Милюков Сергей Михайлович

**АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И
ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ ПРОГРАММ РАДИОТЕРАПИИ
СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Н.В. Харченко

кандидат медицинских наук Т.Р. Измайлов

Москва – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)...	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Общая характеристика материала.....	48
2.2 Предлучевая подготовка и характеристика различных параметров радиотерапии.....	54
2.2.1 Предлучевая подготовка.....	54
2.2.2 Методики радиотерапии.....	55
2.2.3 Уровни суммарных очаговых доз.....	55
2.2.4 Режимы фракционирования.....	60
2.3 Методы инструментальной диагностики.....	61
2.4 Методы статистической обработки данных	62
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ.....	63
3.1. Анализ показателей беспрогрессивной и общей выживаемости в зависимости от различных прогностических факторов.....	63
3.1.1. Показатели выживаемости в зависимости от гистологической формы опухоли и возраста пациентов.....	63
3.1.2. Показатели выживаемости в зависимости от размеров опухоли, смещения срединных структур головного мозга, распространенности опухоли.....	64
3.1.3. Показатели выживаемости в зависимости от неврологического дефицита, индекса Карновского и психического статуса.....	68

3.1.4. Показатели выживаемости в зависимости от эпилептического синдрома и остроты дебюта заболевания.....	71
3.1.5. Показатели выживаемости в зависимости от способности опухоли к накоплению контрастного препарата	73
3.1.6. Показатели выживаемости в зависимости от степени хирургической резекции опухоли.....	74
3.2. Корреляционный и многофакторный анализ прогностических факторов.....	76
3.2.1. Корреляционный анализ.....	76
3.2.2. Многофакторный анализ.....	78
3.3. Прогностические группы РАПФ для первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности и сравнительный анализ их эффективности	81
3.4. Характеристика рецидивной опухоли супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.....	88
ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ	90
4.1. Анализ показателей беспрогрессивной и общей выживаемости в зависимости от параметров радиотерапии при лечении первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности	90
4.1.1. Показатели выживаемости в зависимости от режима фракционирования.....	90
4.1.2. Показатели выживаемости в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы.....	94

4.1.3. Показатели выживаемости в зависимости от методик радиотерапии.....	99
4.1.4. Корреляционный и многофакторный анализ параметров радиотерапии.....	102
4.1.5. Многофакторный анализ прогностических факторов и методов лечения первичной опухоли.....	106
4.2. Побочные эффекты радиотерапии.....	107
4.3. Разработка алгоритма лечения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности.....	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПВ – беспрогрессивная выживаемость
- ВДФ – модель время-доза-фракционирование
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВЧГ – внутричерепная гипертензия
- ГВСЗ – глиомы высокой степени злокачественности
- ГНСЗ – глиомы низкой степени злокачественности
- Гр – Грей, единица поглощенной дозы
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЗНО – злокачественные новообразования
- ИН – индекс накопления
- КТ – компьютерная томография
- МКБ – международная классификация болезней
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОВ – общая выживаемость
- ПР – парциальная резекция опухоли
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
- РАПФ – ретроспективный анализ прогностических факторов
- РОД – разовая очаговая доза
- РТ – радиотерапия
- РФ – Российская Федерация
- СОД – суммарная очаговая доза
- СНГ - Содружество Независимых Государств
- СТБ – стереотаксическая биопсия
- СТР – субтотальная резекция опухоли
- США – Соединённые Штаты Америки
- ТР – тотальная резекция опухоли
- ХТ - химиотерапия
- ЦНС – центральная нервная система
- LQ-модель (LQM) – линейно-квадратичная модель

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В России опухоли нервной системы по среднегодовым темпам прироста заболеваемости (3,58%) и смертности (2,38%) находятся на 1-ом месте среди всех опухолевых заболеваний за период с 2004 по 2014 гг. Также необходимо отметить, что в структуре смертности от всех причин за 2014г в РФ злокачественные новообразования (ЗНО) занимают 2-ое место (удельный вес – 15,3%) после сердечно-сосудистых заболеваний (удельный вес – 50,1%) [16]. При этом, по данным центрального регистра опухолей головного мозга США на 2-ом месте в структуре заболеваемости в зависимости от гистологической принадлежности находятся нейроэпителиальные опухоли или глиомы (30,6%) [121].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют 4 класса глиальных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) по степени злокачественности [111]. По данным Международной классификации болезней в онкологии 10-го пересмотра (МКБ-О; ICD-O) и Систематизированной номенклатуры по медицине (SNOMED) глиомы II-IV степени злокачественности (WHO Grade II-IV) являются злокачественными [26, 40]. Инфильтративные глиомы WHO Grade II относят к опухолям низкой степени злокачественности, так как они обладают менее агрессивным течением, длительным латентным периодом развития опухолевого процесса, манифестацией заболевания на поздних стадиях заболевания, что в некоторых случаях приводит к диагностике уже неоперабельного процесса [10, 79].

В настоящее время при супратенториальных инфильтративных глиомах низкой степени злокачественности WHO Grade II на первом этапе лечения проводят хирургическое вмешательство с целью максимально возможной резекции опухоли и морфологической верификации диагноза, а на втором этапе у пациентов с неблагоприятным прогнозом или нерадикально выполненной хирургической операцией проводится радиотерапия в режиме

стандартного фракционирования с РОД 1,8-2Гр и СОД 45-54Гр [118] или СОД 50-54Гр [2, 19, 30, 143, 146]. Большинство современных стандартов лечения не рекомендуют проведение химиотерапии при лечении первичной опухоли у пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности [2, 19, 30, 143, 146]. При этом, при определении показаний для проведения радиотерапии не всегда учитывается ряд значимых прогностических факторов, влияющих на беспрогрессивную и общую выживаемость пациентов, что не позволяет в некоторых случаях правильно осуществить выбор тактики лечения.

Кроме того, при инфильтративных глиомах низкой степени злокачественности WHO Grade II сохраняется высокая вероятность возникновения рецидива опухолевого процесса, нередко с перерождением в более злокачественную форму заболевания (глиомы WHO Grade III-IV) даже через несколько лет после окончания лечения [93, 112, 130, 143]. В этой связи, несомненный интерес представляет уточнение сроков динамического наблюдения за пациентами после завершения лечения первичной опухоли, а также оптимизация проводимой радиотерапии на основе использующихся современных конформных методик облучения, изучение новых режимов фракционирования и эскалации уровня суммарной очаговой дозы.

Учитывая вышесказанное, запланированное исследование по поставленным задачам актуально как с научной, так и с практической точек зрения.

Цель исследования

Разработка оптимизированных программ радиотерапии при лечении первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II с учетом наиболее значимых прогностических факторов.

Задачи исследования

1. Определить значимые прогностические факторы, влияющие на результаты радиотерапевтического лечения, и сформировать прогностические группы пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности.
2. Сравнить результаты стандартного и гипофракционного режимов облучения при лечении пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности.
3. Изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности при применении радиотерапии с различным уровнем суммарной очаговой дозы.
4. Разработать алгоритм комбинированного лечения пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности.
5. Определить интервал динамического наблюдения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности после завершения лечения первичной опухоли на основе оценки сроков прогрессирования.

Научная новизна

При проведении ретроспективного анализа установлены основные (гистологическая форма опухолевого образования, возраст пациента, распространенность первичной опухоли) и дополнительные (индекс Карновского, эпилептический синдром) прогностические факторы, на основе которых сформированы пять прогностических групп РАПФ.

Впервые разработан алгоритм лечения пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности, способствующий дифференцированному подходу к выбору программ радиотерапии пациентов выделенных прогностических групп. Радиотерапевтическое лечение целесообразно проводить в режиме

стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8-2Гр до суммарной очаговой дозы 54-56Гр в III-V группах РАПФ и 48-52Гр I-II прогностических группах РАПФ.

Определены сроки динамического наблюдения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности, определяющие периодичность проведения контрольных обследований после лечения первичной опухоли.

Практическая значимость

Разработанный алгоритм лечения пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности способствует выбору для них дифференцированных программ радиотерапии и может применяться в клинической работе специализированных онкологических учреждений Российской Федерации, занимающихся проблемой нейроонкологии и оснащенных специализированным радиологическим оборудованием.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложенный способ формирования прогностических групп пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II основан на статистически значимых различиях показателей беспрогрессивной и общей выживаемости.
2. Уточненный алгоритм послеоперационного лечения больных с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II позволяет дифференцировано осуществлять выбор программ радиотерапии при учете наиболее значимых прогностических факторов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в повседневную клиническую работу научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии» МЗ РФ.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (г. Казань, 16-18 сентября 2014 года), III Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (г. Москва, 25-27 мая 2015 года), 1-го Российского онкологического научно-практического форума с международным участием «Белые Ночи-2015» (г. Санкт-Петербург, 8-10 июня 2015 года), Конгресса Российской ассоциации радиологов (г. Москва, 5-7 ноября 2015 года), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Роль современной конформной радиотерапии в повышении эффективности и качества лечения злокачественных опухолей» (г. Москва, 24-25 марта 2016 года), II Петербургского онкологического форума «Белые ночи – 2016» (г. Санкт-Петербург, 22-24 июня 2016 года).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры онкологии и рентгенорадиологии ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации и научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации 03 июня 2016г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, 6 из них в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 18 рисунками и 1 блок-схемой. Список литературы состоит из 161 ссылки, в том числе на 51 отечественную и 110 зарубежных публикаций.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ

ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Согласно опубликованным в 2016 году данным Российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им. П.А. Герцена опухоли нервной системы (шифр по Международной классификации болезней 10-го пересмотра - C71, C72) находятся на 1 месте в Российской Федерации (РФ) по среднегодовым темпам прироста заболеваемости (3,58%) и смертности (2,38%) среди всех опухолевых заболеваний за период с 2004 по 2014 гг. [16]. Также необходимо отметить, что в структуре смертности от всех причин за 2014г в РФ злокачественные новообразования (ЗНО) занимают 2-ое место (удельный вес – 15,3%) после сердечно-сосудистых заболеваний (удельный вес – 50,1%) [16].

В тоже время, в статистических данных представленных Российским Центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе МНИОИ им. П.А. Герцена, а также в базах данных канцер-регистров различных стран и государств (в том числе стран Западной Европы, Канады, Скандинавских стран, Австралии и др.) зачастую отсутствуют сведения о гистологическом строении опухолей нервной системы, что создает неполное представление о заболеваемости, распространенности, смертности и других важных эпидемиологических статистических показателях данной группы опухолевых заболеваний [14, 34, 48]. В российской научной литературе посвященной эпидемиологическим исследованиям опухолей нервной системы можно встретить подобную информацию преимущественно для отдельных субъектов (республик, областей и др. регионов) РФ. Так, например, в Архангельской области за период с 2000 по 2011 гг. из гистологически подтвержденных случаев среди первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) 60% составили астроцитомы, 15% менингиомы, 6% олигодендроглиомы, 4% эпендимомы,

оставшиеся 15% составили другие нейроэпителиальные опухоли, эмбриональные опухоли, опухоли черепных и параспинальных нервов, различные опухоли мозговых оболочек. Наиболее часто выявляемой среди глиальных первичных ЗНО ЦНС была глиобластома (26,6%), на 2-ом месте по выявляемости при проведении морфологической верификации была диффузная астроцитома (23,6%), на 3-ем месте – анапластическая астроцитома (4,4%) и олигодендроглиома (4,4%), при этом, доля пилоцитарной астроцитомы составила 0,4%, плеоморфной ксантоастроцитомы – 0,7%, анапластической олигодендроглиомы – 1,2%, эпендимомы – 2,5%, анапластической эпендимомы – 1,8%. В тоже время, данные для олигоастроцитарных опухолей в исследовании представлены не были [13].

В 2014 году были опубликованы первые результаты Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом. В проведении исследования принимали участия 32 медицинских лечебных учреждения онкологического и нейрохирургического профиля из 8 федеральных округов РФ. Необходимо отметить, что в данном исследовании была проведена оценка заболеваемости нейроэпителиальными опухолями астроцитарного, олигодендроглиального и олигоастроцитарного рядов, имеющих согласно морфологической классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2007 года степень злокачественности WHO Grade II-IV. При этом, наиболее часто выявляемой опухолью была глиобластома (69%), далее следует анапластическая астроцитома (14,2%) и диффузная астроцитома (10,4%), доля остальных первичных глиальных опухолей (анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома) составила всего лишь 6,4% [39].

По данным центрального регистра опухолей головного мозга США (Central Brain Tumor Registry of the United States - CBTRUS), опубликованным в 2014 году, за период с 2007 по 2011 гг. среди выявленных и морфологически подтвержденных первичных опухолей головного мозга и других отделов ЦНС наиболее часто встречаются опухоли мозговых оболочек (37,3%). При этом,

на 2-ом месте в структуре заболеваемости в зависимости от гистологической принадлежности находятся нейроэпителиальные (глиальные) опухоли (30,6%). Необходимо отметить, что наиболее часто встречаемой из глиальных опухолей после глиобластомы является диффузная астроцитома (8,9%), в то время как олигодендроглиомы (5,9%) и олигоастроцитарные опухоли (3,3%) встречаются реже [121].

1.2. Морфологическая характеристика и принципы современной классификации инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

В настоящее время в онкологии для большинства опухолей различной локализации используется классификация TNM [40, 50, 51].

До настоящего времени все попытки классифицировать опухоли нервной системы по TNM не привели к успеху. Исключение составляют лишь некоторые опухоли нервной системы, которые способны распространяться посредством спинномозговой жидкости по ликворопроводящим путям [26, 40].

Наиболее широко известной в мире и признанной всеми специалистами в области онкологии и нейроонкологии является Морфологическая классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2007 года [111], дополненная в соответствии с рекомендациями Международной классификации болезней в онкологии 10-го пересмотра (МКБ-О; ICD-O) и Систематизированной номенклатуры по медицине (SNOMED) [26, 76]. В таблице 1 приведена классификация нейроэпителиальных опухолей низкой степени злокачественности [2, 26, 30, 111].

Таблица 1. Морфологическая классификация ВОЗ глиальных опухолей ЦНС низкой степени злокачественности 2007 г. (с сокращениями)

Код* ICD-O и SNOMED	Гистология	Степень злокачественности ВОЗ
Опухоли из нейроэпителиальной ткани		
	<i>Астроцитарные опухоли</i>	

9421/1	Пилоцитарная астроцитома	WHO Grade I
9425/3	Пиломиксоидная астроцитома	WHO Grade II
9384/1	Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома	WHO Grade I
9424/3	Плейоморфная ксантоастроцитома	WHO Grade II
9400/3	Диффузная астроцитома	WHO Grade II
9420/3	Фибриллярная астроцитома	WHO Grade II
9411/3	Гемистоцитарная астроцитома	WHO Grade II
9410/3	Протоплазматическая астроцитома	WHO Grade II
	<i>Олигодендроглиальные опухоли</i>	
9450/3	Олигодендроглиома	WHO Grade II
	<i>Олигоастроцитарные опухоли</i>	
9382/3	Олигоастроцитома	WHO Grade II
	<i>Эпендимальные опухоли</i>	
9383/1	Субэпендимомма	WHO Grade I
9394/1	Миксопапиллярная эпендимомма	WHO Grade I
9391/3	Эпендимомма	WHO Grade II
9391/3	Целлюлярная	WHO Grade II
9393/3	Папиллярная	WHO Grade II
9391/3	Светлоклеточная	WHO Grade II
9391/3	Таницитарная	WHO Grade II

* Согласно ICD-O и SNOMED биологический потенциал опухолей обозначается с помощью морфологического кода. Код /0 – доброкачественная опухоль; /1 – для переходных форм или с неуточненной злокачественностью; /2 – рак in situ; /3 – злокачественная опухоль.

Необходимо отметить, что глиомы развиваются из клеток нейроэктодермального происхождения (нейроглии) [42]. При этом, нейроглия ЦНС включает в себя такие клетки, как эпендимоциты, астроциты и олигодендроциты [3, 8, 24], на основании чего, соответственно, среди глиом

по происхождению выделяют 3 типа опухолей: астроцитарные, олигодендроцитарные и эпендимальные [42]. Олигоастроцитарные опухоли представляют собой смесь астроцитарного и олигодендроглиального компонентов [1, 2, 21, 30].

Согласно классификации ВОЗ, при проведении гистологического исследования в зависимости от наличия или отсутствия 4-х морфологических признаков (клеточная атипия, митотическая активность, микрососудистая пролиферация эндотелия и некрозы) выделяют 4 степени злокачественности:

1 степень злокачественности (WHO Grade I) – не выявлено ни одного из вышеуказанных морфологических признаков,

2 степень злокачественности (WHO Grade II) - один морфологический признак злокачественности (чаще всего клеточная атипия),

3 степень злокачественности (WHO Grade III) - два морфологических признака из трех вышеуказанных (кроме некрозов),

4 степень злокачественности (WHO Grade IV) - три или четыре вышеуказанных морфологических признака (обязательно наличие некроза)[111].

Глиальные опухоли, имеющие степень злокачественности WHO Grade I и WHO Grade II, относят к глиомам низкой степени злокачественности (ГНСЗ), а, имеющие степень злокачественности WHO grade III и WHO grade IV, к глиомам высокой степени злокачественности (ГВСЗ) [10, 11, 79, 118]. Среди ГНСЗ по характеру опухолевого роста выделяют опухоли с инфильтративным диффузным опухолевым ростом (например, диффузная астроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома) и опухоли, не инфильтрирующие здоровую ткань мозга (например, пилоцитарная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома) [10]. При этом, эпендимальные опухоли WHO Grade I-II к инфильтративным глиомам низкой злокачественности не относят [10, 11, 79]. На рисунке 1 приведена морфологическая картина (по данным Sabha N et al., 2014) инфильтративных глиом низкой степени злокачественности [134].

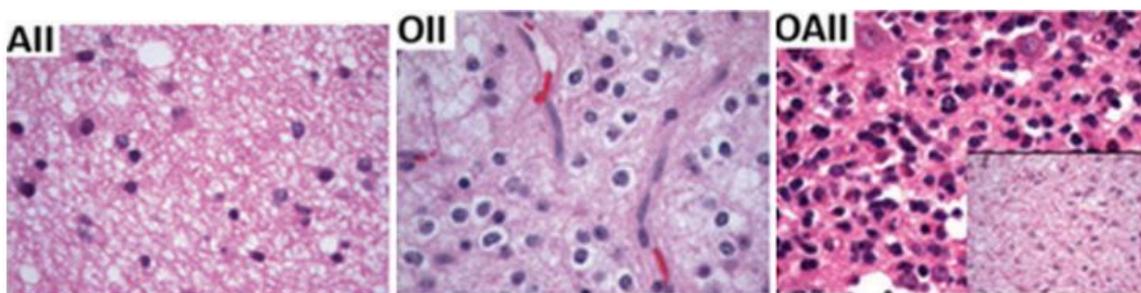


Рис. 1. Морфологическое строение (окраска гистологических микропрепаратов гематоксилин-эозином, 40х кратное увеличение) диффузной астроцитомы (AII), олигодендроглиомы(OII), олигоастроцитомы (OAI) WHO Grade II.

При проведении гистологического исследования для инфильтративных глиом низкой степени WHO Grade II характера высокая степень клеточной дифференцировки. Фибриллярная астроцитома построена преимущественно из фибриллярных опухолевых астроцитов и микрокист. Гемистиоцитарная астроцитома содержит 20-25% гемистиоцитов (тучных астроцитов) от клеточного состава опухоли. Протоплазматическая астроцитома характеризуется наличием микрокист и миксоидной дегенерацией. Характерными признаками олигодендроглиомы при гистологическом исследовании являются округлые ядра клеток, перинуклеарный ободок, тонкие извитые сосуды в форме «куриной лапки», микрокальцификаты. При проведении иммуногистохимического исследования у всех инфильтративных глиом низкой степени злокачественности индекс мечения пролиферативного маркера Ki-67 < 5%. Клетки диффузной астроцитомы иммунопозитивны для глиофибрилярного кислого белка GFAP (Glial fibrillary acidic protein) [1, 2, 20, 21, 30]. Олигоастроцитома WHO Grade II при гистологическом исследовании сочетает в себе признаки диффузной астроцитомы WHO Grade II и олигодендроглиомы WHO Grade II [2, 21, 30].

1.3. Клиническое течение инфильтративных глиом низкой степени злокачественности супратенториальной локализации.

Характерная клиническая картина определяется во многом локализацией опухолевого образования, функциональной значимостью области поражения головного мозга и скоростью роста опухоли [20, 32, 33]. Медленно растущие

опухолевые новообразования редко вызывают появления очаговых неврологических симптомов заболевания в отличие от быстро прогрессирующих опухолей, которым часто сопутствует выраженный перифокальный отек. Важно отметить, что очаговые симптомы, связанные с отеком, обычно обратимы, вызванные же самим опухолевым процессом – нет [32, 33].

Симптомы и признаки внутричерепной гипертензии (ВЧГ).

Повышение внутричерепного давления возникает из-за больших размеров супратенториальной опухоли или блокады путей ликворооттока [5, 32, 33, 35, 41]. К основным симптомам, указывающим на наличие ВЧГ, относятся: 1) головные боли, 2) тошнота, рвота, 3) застойные диски зрительных нервов [37, 41, 44].

Головные боли при ВЧГ имеют некоторые отличительные особенности, а именно: 1) наибольшая интенсивность жалоб пациентов на головные боли по утрам после пробуждения или непосредственно перед ними, 2) головные боли чаще всего носят диффузный распирающий характер, 3) во время кульминации приступа головной боли отмечается усиление тошноты, нередко развивается рвота [32, 33, 35, 37, 44, 49]. Необходимо отметить, что сочетание *тошноты и рвоты* с усилением интенсивности диффузных распирающих головных болей является одним из наиболее достоверных признаков, указывающих на наличие ВЧГ [5, 32, 33, 35, 37, 44]. Также с большой долей вероятности указывает на наличие ВЧГ выявлении по данным офтальмоскопии *застойных дисков зрительных нервов* [5, 11, 32, 33, 35, 44, 49].

Очаговая неврологическая симптоматика. При внутричерепных опухолевых новообразованиях различают следующие очаговые неврологические симптомы:

- первично очаговые (местные, локальные или «гнездные»), проявляющиеся обычно при манифестации симптомов заболевания и чаще всего вызваны растущей опухолью,

- вторично очаговые («симптомы по соседству» или «симптомы на отдалении»), появляющиеся вследствие увеличения размеров опухоли, развития перифокального отека мозговой ткани и смещения (дислокации) структур головного мозга [5, 11, 20, 28, 31, 35, 41].

Такой подход к трактовке симптомов необходим для правильного анализа и интерпретации клиники, что позволяет выделять из всего симптомокомплекса заболевания неврологические нарушения (местные симптомы), которые необходимы для установления топического диагноза, а также правильно оценивать остроту течения заболевания (вторично очаговые симптомы). Это способствует более корректному планированию дообследования и определению показаний для планового, срочного и экстренного лечения пациентов [5, 35].

Для каждой доли больших полушарий головного мозга, подкорковых и глубинно расположенных структур развивается характерный симптомокомплекс по которому можно предположить локализацию очага поражения, а в некоторых случаях предположить и характер, развивающего патологического процесса [5]. Наиболее часто, по клиническому течению среди внутримозговых супратенториальных опухолевых новообразований выделяют опухоли лобной, височной, теменной, затылочной долей, мозолистого тела, лимбического отдела и подкорковых структур головного мозга [4, 5, 28, 31, 37, 43, 44]. Среди очаговых неврологических нарушений можно выделить двигательные и координаторные нарушения, психические или поведенческие изменения (в том числе когнитивные расстройства), расстройства чувствительности различной степени сложности и выраженности, нарушение функции тазовых органов и другие [4, 5, 28, 31, 37, 43, 44].

Эпилептические приступы. Необходимо отметить, что приступы судорог (эпилептические приступы) наиболее часто возникают у пациентов с медленно растущими глиомами низкой степени злокачественности (около 70% случаев) [28, 31]. Выделяют простые парциальные (моторные,

соматосенсорные, вегетативно-висцеральные, с нарушением психических функций), сложные парциальные, парциальные с вторичной генерализацией и генерализованные (абсансы, миоклонические, клонические, тонические, тонико-клонические) приступы [4, 28, 31, 36, 37, 49].

1.4. Инструментальные методы диагностики инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Первичная диффузная астроцитома низкой степени злокачественности. При КТ диффузная астроцитома WHO Grade II не имеет четких границ с окружающей здоровой тканью нервной системы и представляет собой чаще гиподенсное, иногда изоденсное объемное образование, в большинстве случаев не накапливающее контрастный препарат. При отсутствии дислокационного синдрома и смещения структур головного мозга диагностировать диффузную астроцитому по данным КТ достаточно трудно [22, 30]. По данным МРТ в режиме T1- астроцитома представляет собой изо- или гипоинтенсивное образование. В режим T2- опухоль, чаще выглядит гиперинтенсивной с достаточно гомогенным характером МР-сигнала. Наибольшую гетерогенность по данным МРТ диффузная астроцитома имеет при использовании режима FLAIR [2, 22, 30, 45]. Для диффузной астроцитомы WHO Grade II не характерно наличие перифокального отека. Из-за примерно одинаковых плотностных и сигнальных проявлений однозначно по данным КТ или МРТ дифференцировать опухоль и перифокальный отек достаточно сложно [2, 22, 30]. Петрификаты встречаются в строме диффузной астроцитомы в 15-20% случаев. При этом, лучше петрификаты идентифицируются по КТ, чем при МРТ исследовании [2, 22, 30]. При диагностики диффузной астроцитомы МРТ является более информативным методом нейровизуализации, чем КТ, по причине более высокой контрастности изображения. При этом, режимы МРТ T2- и FLAIR наиболее информативны. Необходимо отметить, что опухоль может распространяться и за пределы визуализируемой в режимах T2- и FLAIR области из-за наличия инфильтративного роста [2, 15, 22, 30,45].

Диффузные астроцитомы на ДВИ (DWI) МР-томограммах имеют интенсивность сигнала равную или несколько меньшую, чем интенсивность сигнала от нормального белого мозгового вещества. На диффузионных картах астроцитома WHO Grade II определяется в виде образования с гомогенно повышенным сигналом при относительно четких границах со здоровыми тканями нервной системы [22, 95]. МР-трактография позволяет диагностировать деструктивные изменения проводящих путей головного мозга, которые возникают за счет инфильтративного роста диффузной астроцитомы [22]. При МР-перфузии или КТ-перфузии параметры локального мозгового кровенаполнения (rCBV) и регионарного мозгового кровотока (rCBF) характеризуется слабо сниженными (гипоперфузия) или близкими значениями по отношению к окружающему мозговому веществу [45, 87, 95, 106]. При проведении МР-спектроскопии выявляется снижение соотношения пиков NAA/Cr и Cho/Cr. Отсутствие в спектре пика лактата свидетельствует в пользу доброкачественного характера поражения мозга, что важно учитывать при дифференциальной диагностики степени малигнизации [45, 47, 106].

Первичные олигодендроглиома и олигоастроцитома низкой степени злокачественности. Олигодендроглиома по данным КТ определяется как гипо- или изоденсное инфильтративно растущее объемное образование, часто (до 2/3 случаев) способное к накоплению контрастного препарата. В 30-90% случаев при проведении компьютерной томографии в строме олигодендроглиомы визуализируются петрификаты [1, 2, 22, 30]. При МРТ для олигодендроглиомы характерно наличие неоднородных очагов гиперинтенсивности на томограммах в режиме T2- и гипо- и изоинтенсивных очагов на T1-изображениях. МРТ менее информативно, чем КТ в выявлении петрификатов в строме опухоли, но она выше в идентификации распространенности опухоли. При этом, как и при диффузной астроцитоме лучше использовать МРТ в режимах T2- и FLAIR, чем в режиме T1- [22, 30]. При МР-перфузии и КТ-перфузии в структуре олигодендроглиомы низкой степени злокачественности выявляются очаги гиперперфузии, как и при

опухолях астроцитарного ряда WHO Grade III-IV [45, 87, 95, 106]. На МР-спектроскопии отмечается повышение пика холина и снижении NAA [45, 47, 106]. При проведении ПЭТ с использованием ^{18}F -фтордезоксиглюкозы олигодендроглиома WHO Grade II показывает близкие с белым веществом мозга показатели индекса накопления (ИН). Необходимо отметить, что ПЭТ с использованием ^{11}C -метионина способствует проведению дифференциальной диагностики между глиомами низкой и высокой степени злокачественности [22, 45].

Олигоастроцитомы низкой степени злокачественности не имеют специфических отличий от олигодендроглиом по данным лучевой диагностики [1, 2, 15, 30].

Диагностика прогрессирования инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. В настоящее время для оценки ответа опухоли на проведенное лечение при инфильтративных глиомах низкой и высокой степени злокачественности применяют критерии RANO (Response assessment in neuro-oncology) [156, 158]. Наибольшее распространение получили критерии RANO для глиом высокой степени злокачественности [158], в то время как критерии RANO для глиом низкой степени злокачественности менее известны [156]. В таблице 2 приведены основные критерии, по которым проводится оценка ответа опухоли на проведенное лечение ГНСЗ, а также диагностируется прогрессирование.

Таблица 2. Критерии RANO для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II.

Критерии	ПО	ЧО	МО	Стабил.	Прогрес.
Накопление контраста МРТ (T1-)	нет	нет	нет	нет	Есть
Наличие изменений	нет	$\downarrow \geq 50\%$	$\downarrow 25-50\%$	без динамики	$\uparrow \geq 25\%$

MPT (T2-, FLAIR)					
Новые очаги	Нет	Нет	Нет	Нет	есть
Кортикостероидная терапия	нет	нет	нет	нет	↑
Состояние пациента	стабил. или ↑	стабил. или ↑	стабил. или ↑	стабил. или ↑	↓
Наличие критериев	все	все	все	все	один

ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; МО – минимальный ответ; Стабил. – стабилизация; Прогрес. – прогрессирование.

Согласно критериям RANO не всегда возможно достаточно точно оценить наличие или отсутствие прогрессирования опухолевого процесса, что связано с трудностями дифференциальной диагностики рецидива и радионекроза [143, 156]. Кроме того, по критериям RANO невозможно однозначно предположить наличие или отсутствия анапластической трансформации, что важно для выбора дальнейшей тактики лечения [65, 143, 156].

По данным ряда авторов высокой чувствительностью и специфичностью при дифференциальной диагностике рецидива и радионекроза обладает МР-спектроскопия [108, 128].

Использование КТ-перфузии, МР-перфузии или ПЭТ при дифференциальной диагностике рецидива или радионекроза для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности несколько ограничено тем, что показатели локального мозгового кровенаполнения (rCBV) и регионарного мозгового кровотока (rCBF), индекс накопления (для ПЭТ) достаточно часто имеют те же значения, что и области головного мозга, в которых присутствует радионекроз [156]. В тоже время, в некоторых исследованиях при оценке роли ПЭТ была показана высокая диагностическая ценность ПЭТ с ¹¹C-метионином при выявлении рецидива опухоли [119, 150,

152, 153]. Показатели же, rCBV и rCBF, при проведении МР-перфузии или КТ-перфузии, имеют большое прогностическое значение в отношении сроков развития анапластической трансформации инфильтративных глиом низкой степени злокачественности первичной опухоли [65, 105], в то время как оценка ответа опухоли и проведение дифференциальной диагностики для данной нозологической категории по этим показателям представляется затруднительными [156]. Однако, при прогрессировании опухолевого процесса и наличии анапластической трансформации диагностические возможности МР-перфузии и КТ-перфузии повышаются [23, 45]. Так, в работе Jain et al было показано, что при значении rCBV > 1,65 и rCBF > 1,28 показатели чувствительности и специфичности при диагностике рецидива злокачественной глиомы составляют более 80% [89].

В исследовании Guillevin R et al. (2008) показано, что при проведении МР-спектроскопии увеличение соотношения концентрации метаболитов холин/креатин, отсутствие свободных липидов и лактатов значимо коррелирует со значением Ki-67 < 4%, в то время как, наличие только свободных липидов значимо коррелирует со значением Ki-67 > 8% [80].

Также стоит отметить, что при проведении дифференциальной диагностики между глиомами низкой и высокой степени злокачественности с использованием ПЭТ повышение ИН более 2 с высокой вероятностью свидетельствует о наличии глиомы WHO Grade III-IV, в то время как ИН в пределах 1,5 характерен для глиом WHO Grade I-II [1]. Кроме того, помимо высокой диагностической ценности ИН при проведении ПЭТ является предиктором выживаемости пациентов после облучения глиом [119].

1.5. Прогностические факторы.

Влияние прогностических факторов на показатель общей выживаемости. Несомненно, одним из наиболее важных прогностических факторов является *гистологическая форма* опухолевого образования. По данным абсолютного большинства исследований астроцитомы без олигодендроглиального компонента является неблагоприятным фактором

прогноза [66, 67, 78, 93, 99, 115, 126, 137, 161], но в тоже время, некоторые исследовательские работы не подтверждают данные выводы [98, 110, 112].

К одним из наиболее значимых прогностических факторов, которые влияют на показатель общей выживаемости, относится *возраст*. Необходимо отметить, что неблагоприятным фактором прогноза по данным большинства исследований является возраст более 40 лет [67, 98, 112, 126, 137, 161], однако, при этом, в ряде исследований показано неблагоприятное влияние возраста на показатель общей выживаемости при достижении значения возраста более 45 лет [99] или более 60 лет [93]. В тоже время, по мнению некоторых исследователей возраст не имеет самостоятельно прогностического значения [66, 127].

В настоящее время, большинство исследований не подтверждают, что *локализация опухоли* имеет самостоятельное прогностическое значение [67, 93, 112, 126]. Однако, в ряде исследовательских работ показано, что поражение опухолью эloquentных (функционально значимых) областей головного мозга приводит к более неблагоприятному течению опухолевого процесса [93].

Нет однозначных данных, относительно, *пересечения опухолью средней линии головного мозга и компрессии желудочковой системы головного мозга*. По всей видимости, компрессия желудочков головного мозга без смещения срединных структур не имеет самостоятельного прогностического значения [99, 126]. В тоже время, пересечение опухолью средней линии головного мозга может являться неблагоприятным прогностическим фактором [126], что подтверждают не все исследовательские работы [66].

Много исследований посвящено изучению влияния *размеров (максимальный диаметр или объем) первичной опухоли* на показатель общей выживаемости. Так по данным ряда исследований хуже имеют прогноз те пациенты, у которых максимальный диаметр опухоли составляет более 5см [78, 137] или более 6см [66, 126], а объем опухолевого образования более 50см³ [142] или более 100см³ [123]. Лишь немногие исследования оспаривают самостоятельную прогностическую значимость данного фактора [99, 112].

Стадирование опухоли (Tumor) на основе размеров опухоли и ее локализации с выделением 4-х стадий T (T₁ – до 5см, T₂ – более 5см, T₃ – любой размер, компрессия желудочков головного мозга, отсутствие пересечения опухолью средней линии, T₄ – любой размер, пересечение опухолью средней линии головного мозга) в ряде исследований не подтвердило свою прогностическую значимость [99, 110], хотя по данным исследования EORTC 22844, результаты которого были опубликованы в 1996 году, стадия Tumor была одним из наиболее значимых прогностических факторов [96].

Также, к наиболее важным прогностическим факторам относят *неврологический дефицит*. Минимальные неврологические нарушения или их отсутствие является благоприятным фактором прогноза [1, 97, 110, 126], в то время, как другие исследователи оспаривают независимость данного фактора прогноза [66, 98, 137]. В некоторых исследованиях по результатам многофакторного анализа различных прогностических факторов получены данные свидетельствующие о том, что выраженность *двигательных нарушений* [78] или *психических расстройств* [66, 137] имеет большее прогностическое значение, чем общий уровень неврологического дефицита.

Во многих исследованиях часто используется оценка *общего состояния пациента при помощи индекса Карновского*. Необходимо отметить, что при исследовании независимости данного прогностического фактора, также нет единого мнения. Ряд авторов утверждает, что индекс Карновского $\leq 70\%$ [67, 115, 161] является неблагоприятным прогностическим фактором, в то время, как другие исследователи не получили достоверных данных о независимости данного прогностического фактора [93, 98, 112, 127].

Много внимания в научной литературе уделяется *эпилептическим приступам*, которые развиваются у пациентов, страдающих ГНСЗ на фоне прогрессирования внутримозгового опухолевого образования. Интересным является тот факт, что у тех пациентов, у которых развиваются эпилептические приступы заболевание протекает более благоприятно и показатель общей выживаемости оказывается лучше, чем у пациентов, у

которых заболевание не сопровождается эписиндромом [69, 99, 122]. В тоже время, есть исследования не подтверждающие данные результаты [67, 98, 110, 112, 126].

Одним из первых клинических проявлений ГНСЗ являются *головные боли*. При этом, в научной литературе нет данных подтверждающих независимое прогностическое значение головной боли [112, 126].

Важное прогностическое значение имеет *продолжительность первых симптомов заболевания до начала лечения*. Так по мнению ряда авторов, если симптомы заболевания до начала лечения беспокоят пациента менее 30 недель [78] или менее 1 года [99], то это необходимо считать неблагоприятным фактором прогноза. В тоже время, есть исследовательские работы, не подтверждающие независимость и самостоятельность данного прогностического фактора [110, 161].

Как показывает ряд исследований, накопление опухолью контрастного препарата при проведении магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии до начала лечения является неблагоприятным прогностическим фактором [62, 110, 127, 142]. В тоже время, некоторые исследования не подтверждают независимость данного фактора при оценке показателя общей выживаемости [93, 99, 137].

Активно обсуждается в научной литературе влияние *степени хирургической резекции* на показатель общей выживаемости. При этом, в настоящее время нет единого мнения на этот счет. Так, встречаются работы, которые указывают на значимость степени хирургической резекции на итоговые результаты лечения [93, 98, 99, 142, 161], в тоже время ряд исследований опровергает данные выводы [66, 67, 110, 115, 126, 137]. Интересными являются выводы Snyder LA et al. (2014), где авторы исследования показали, что тотальная резекция гиперинтенсивных по T2- зон (при проведении МРТ) визуализируемой части опухоли по сравнению с частичной резекцией подобных участков более благоприятно влияет на показатель общей выживаемости [142].

Daniels TB et al. (2011) при обсуждении собственных результатов исследования предполагают, что на течении заболевания и независимость различных прогностических факторов может оказать влияние *адьювантная радиотерапия*, проведенная в послеоперационный период до появления рецидива [65]. В тоже время, в ряде исследований было показано, что показатели общей выживаемости у пациентов, прошедших курс РТ после прогрессирования, статистически значимо не отличаются от группы пациентов, прошедших РТ до рецидива [66, 67, 93, 112, 127, 161]. В тоже время, в некоторых работах приводится оценка влияния *ответа опухоли при проведении радиотерапии* на показатель общей выживаемости. В частности, в группе опухолевых образований, которые после проведения радиотерапии в течении 6-8 недель продемонстрировали стабилизацию или регресс отмечались более высокие показатели общей выживаемости [99, 144].

Влияние прогностических факторов на показатель беспрогрессивной выживаемости. По данным многочисленных исследований, среди инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II) *гистологическая принадлежность* один из наиболее значимых факторов прогноза относительно показателя беспрогрессивной выживаемости, а астроцитомы без олигодендроглиального компонента является неблагоприятным прогностическим фактором [66, 78, 93, 137]. Однако, есть работы, которые оспаривают данные выводы [61, 112, 161].

В ряде исследований *возраст* статистически значимо не влиял на показатели беспрогрессивной выживаемости [61, 66, 93, 112, 127, 137], однако, в некоторых исследовательских работах показано, что возраст более 40 лет неблагоприятно влияет на вероятность развития рецидива [161].

Локализация опухоли, в том числе *переход опухоли через среднюю линию головного мозга*, не подтвердила свою значимость по данным большинства исследований [66, 93, 112]. В тоже время одним из наиболее значимых прогностических факторов, как показывают многие исследования, является *размер опухоли*. Необходимо отметить, что максимальный диаметр

опухолевого образования до начала лечения ≥ 3 см [61], ≥ 5 см [78, 137], ≥ 6 см [97] или объем опухолевого образования до операции ≥ 50 см³ [112, 142] и ≥ 10 см³ после операции [112, 142] был неблагоприятным прогностическим фактором.

Необходимо отметить, что большинство исследовательских работ, которые изучали влияние *неврологического дефицита (общий уровень)* [66, 137] и *общего состояния (индекс Карновского)* [61, 93, 112, 127] пациентов до начала лечения на показатель беспрогрессивной выживаемости не подтвердили значимость данного фактора. Однако, в исследовании Yeh SA et al. (2005) Индекс Карновского $\geq 70\%$ зафиксированный после хирургического вмешательства неблагоприятно влиял на показатель беспрогрессивной выживаемости [161]. В тоже время, исследования изучающие влияния *психического статуса* подтверждают значимость данного прогностического фактора [66, 137]. В одних работах, посвященных влиянию *двигательных нарушений* на показатель беспрогрессивной выживаемости, показано значительное влияние данного фактора [78], в других же значимость данного фактора прогноза не подтверждается [62]. *Головная боль* [112] и *эписиндром* [62, 112] не оказали существенного влияния на время дальнейшего прогрессирования инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. *Продолжительность симптомов заболевания до начала лечения* в разных исследованиях, как достоверно статистически значимо влияло на время прогрессирования [62, 78], так и не оказывало существенного влияния [161].

Способность к накоплению опухолью контрастного препарата (при проведении МРТ или КТ), по данным многих исследований, также является одним из наиболее значимых факторов прогноза. Необходимо отметить, что если до начала лечения опухоль накапливала контрастный препарат, то это сокращало время до дальнейшего прогрессирования [61, 62, 83, 127, 142]. В тоже время есть исследования, не подтверждающие самостоятельную прогностическую значимость данного фактора [93, 137].

Важным фактором, оказывающим существенное влияние на показатель беспрогрессивной выживаемости, является *степень хирургической резекции*. Радикальное удаление опухоли является благоприятным фактором прогноза [93, 112, 115, 137, 161]. При этом, необходимо отметить, что в ряде исследовательских работ по данным многофакторного анализа независимость и существенное значение данного прогностического фактора не подтверждены [61, 66, 137].

В настоящее время, в научной литературе встречаются исследования, по данным которых не отмечается улучшение показателей беспрогрессивной выживаемости при проведении после хирургического вмешательства *радиотерапии*, что подтверждается данными многофакторного анализа [62, 93, 112, 127]. Однако, ряд исследовательских работ показывает, что РТ способна увеличивать время до прогрессирования опухолевого процесса [78, 161].

Молекулярно-генетические прогностические факторы. Одним из наиболее значимых молекулярно-генетических факторов прогноза для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II является *коделеция 1p/19q*. При этом, чаще всего данные генетические изменения встречаются среди олигодендроглиальных опухолей [94, 100, 103, 113, 120]. Необходимо отметить, что в настоящее время в большинстве исследовательских работ показано, что коделеция 1p/19q является благоприятным прогностическим фактором [60, 90, 94, 100, 103, 134]. В тоже время есть работы, результаты которых для олигодендроглиом низкой степени злокачественности не подтверждают данные выводы [1].

Мутация генов IDH1/IDH2 встречается в 70-80% случаев среди всех морфологических вариантов инфильтративных ГНСЗ [53, 103, 113, 160]. При этом, в ряде исследований показано, что наличие мутации IDH1 коррелирует с большей частотой развития эписиндрома на этапе манифестации ГНСЗ [107, 109]. Некоторые авторы показали, что, при проведении многофакторного анализа различных молекулярно-генетических изменений, наличие или

отсутствие мутации IDH1/IDH2 имеет прогностическое значение только при сочетании с другими генетическими нарушениями, такими как, например, мутация TP53 (делеция 17p) или коделеция 1p/19q. При этом, сочетание мутации IDH1/IDH2 с коделецией 1p/19q – благоприятный прогностический фактор, а сочетание с мутацией TP53 – неблагоприятный прогностический фактор [103]. В тоже время, есть исследования, в которых при проведение многофакторного анализа среди молекулярно-генетических, клинических и рентгенологических факторов мутация IDH1/IDH2 подтверждает свою положительную прогностическую значимость, а коделеция 1p/19q оказывается незначимой [116]. В исследовании Hartmann C et al. (2011) показано, что вне зависимости от гистологии инфильтративных ГНСЗ, одним из наиболее важных прогностических факторов является мутация IDH1/IDH2 [84].

В работе Sabha N et al. (2014) на основе многофакторного анализа прогностической значимости таких молекулярно-генетических факторов, как мутация IDH1/IDH2, коделеция 1p/19q и делеция PTEN, относительно показателей беспрогрессивной и общей выживаемости создана прогностическая модель с группами высокого и низкого риска. К группе высокого риска (неблагоприятный прогноз) были отнесены пациенты с диким типом (wild type) IDH, отсутствием коделеции 1p/19q и отсутствием или наличием делеции PTEN, а также пациенты с наличием мутации IDH1/IDH2, отсутствием коделеции 1p/19q и наличием делеции PTEN. В группу низкого риска (благоприятный прогноз) были включены пациенты исключительно с наличием мутации IDH1/IDH2, при наличии коделеции 1p/19q, независимо от наличия или отсутствия делеции PTEN, а также при отсутствии коделеции 1p/19q и делеции PTEN [134].

В 2015г группой авторов, входящих в Исследовательскую Сеть проекта «Атлас ракового генома», были опубликованы результаты работы, в которой проводилось сравнение влияния гистологии и молекулярных подтипов инфильтративных глиом WHO Grade II-IV на показатель общей выживаемости. При этом, в данной работе было продемонстрировано, что

показатели общей выживаемости для инфильтративных ГНСЗ с диким типом IDH и для глиобластомы являются практически идентичными. Наилучшие показатели выживаемости среди исследуемой группы имели ГНСЗ с сочетанием мутации генов IDH1/IDH2 и коделеции 1p/19q [60].

Прогностические группы в российских и международных стандартах, влияющие на выбор тактики лечения супратенториальных инфильтративных ГНСЗ. Прогностические группы EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), EANO (European Association of Neuro-Oncology) и ESMO (European Society for Medical Oncology) формируются на основе таких факторов прогноза, как гистология, возраст, преоперационный неврологический дефицит, размеры опухоли и смещение срединных структур головного мозга до операции. При этом, неблагоприятными прогностическими факторами являются возраст пациента 40 лет и старше на момент начала лечения, отсутствие по данным морфологического исследования олигодендроглиального компонента, умеренно выраженный или грубый неврологический дефицит, максимальный размер опухоли 6 см и более и наличие смещение срединных структур головного мозга до хирургического вмешательства. При сочетании 3-х и более неблагоприятных прогностических признаков пациент относится к неблагоприятной группе прогноза. Кроме того, в рекомендациях EANO и ESMO предлагается дополнительно учитывать степень хирургической резекции. Вероятность дальнейшего более неблагоприятного течения опухолевого процесса предполагается у пациентов с нерадикально удаленной опухолью (в том числе с благоприятным прогнозом при учете выше перечисленных факторов прогноза) [143, 146].

Согласно российским рекомендациям, которые представлены Ассоциацией нейрохирургов России (АНР), Российским обществом клинической онкологии RUSSCO, Ассоциацией онкологов России (АОР), прогностические факторы и группы прогноза рассматриваются такие же, как и в рекомендациях ESMO и EANO. Отличие заключается в том, что в

рекомендациях АНР, RUSSCO и AOP к неблагоприятной прогностической группе относят пациентов с 2-мя и более выявленными неблагоприятными факторами прогноза. Однако, так же, как и в рекомендациях ESMO и EANO фактором, который оказывает неблагоприятное влияние на течение опухолевого процесса является отсутствие радикальной резекции опухоли [2, 19, 30].

В 2015 году в рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) к факторам прогноза, которые необходимо учитывать при выборе тактики лечения были отнесены только возраст и радикальность хирургического лечения. При этом, неблагоприятную группу прогноза составляют все пациенты, у которых возраст был 40 лет и старше, и все пациенты, у которых не было радикального удаления опухоли [118].

Российские и международные рекомендации по лечению инфильтративных глиом низкой степени злокачественности в настоящее время не учитывают молекулярно-генетические прогностические факторы при выборе групп прогноза [2, 19, 30, 118, 143, 146].

К недостаткам существующих в настоящее время подходов (ESMO, EANO, AOP, АНР) при формировании прогностических групп следует отнести учет в равной степени таких прогностических факторов, как гистологическая форма опухоли, возраст пациентов, размер опухоли, смещение срединных структур головного мозга и клинических проявлений заболевания (неврологический дефицит), что способствует объединению пациентов с различным набором неблагоприятных факторов прогноза в одну группу и не позволяет выделить основные прогностические факторы, определяющие природу и распространенность опухоли. Рекомендации NCCN не учитывают морфологические особенности и распространенность опухолевого процесса, что безусловно снижает точность и значимость такого подхода при определении прогноза у пациентов с супратенториальными инфильтративными ГНСЗ.

1.6. Хирургическое лечение супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. Целями хирургической резекции первичной опухоли ГНСЗ включают морфологическую верификацию (заключительный диагноз невозможно поставить без гистологического исследования), уменьшение неврологического дефицита, неконтролируемое течение симптоматической эпилепсии (неэффективность или низкая эффективность лекарственной терапии), уменьшение размеров опухоли и уменьшение окклюзионной внутричерепной гипертензии [9, 74, 77, 79, 130, 133, 145].

В настоящее время нет крупных проспективных рандомизированных по изучению влияния степени хирургической на показатели выживаемости у пациентов с верифицированной ГНСЗ, поэтому текущие рекомендации по объему хирургической резекции основаны прежде всего на результатах ряда ретроспективных исследований [79, 147]. При этом, как показывают результаты исследований в ряде работ степень хирургической резекции статистически значимо влияет на показатели выживаемости [98, 99, 112, 135, 141, 161], а в ряде работ статистически не значимо [66, 110, 126, 137, 147].

В связи с этими данными, представляются интересными результаты исследования RTOG 9802, в котором проводилась оценка влияния различных прогностических факторов на показатель беспрогрессивной и общей выживаемости. При этом, в общую группу исследования включались пациенты (111 человек), у которых была морфологически подтверждена диффузная астроцитома, олигодендроглиома или олигоастроцитома WHO Grade II. Все пациенты в данном исследовании были в возрасте 18-39 лет, а также у них всех была выполнена радикальная резекция опухоли. После хирургического вмешательства до развития прогрессирования у всех пациентов общей группы исследования не проводилась радиотерапия или химиотерапия. По данным однофакторного и многофакторного анализов по показателям беспрогрессивной и общей выживаемости наиболее значимыми прогностическими факторами в данном исследовании были: максимальный

размер опухоли по МРТ до операции ($< 4\text{см}$ и $\geq 4\text{см}$), максимальный диаметр остаточной опухоли по МРТ после операции ($< 1\text{см}$ и $\geq 1\text{см}$) и гистология (олигодендроглиома и олигоастроцитомы, диффузная астроцитомы) [138].

Важное значение при выборе объема хирургического вмешательства имеет расположение опухоли по отношению к функционально значимым зонам. При этом, выделяют несколько вариантов локализации опухоли: поражение опухолевым образованием функционально значимых (элоквиентных) зон головного мозга, близкое расположении (прилежание) или расположение опухоли на отдалении от функционально значимых зон [77, 79]. К функционально значимым областям чаще всего относят прецентральную извилину (лобная доля головного мозга), постцентральную извилину (теменная доля головного мозга), зона Вернике (задняя часть верхней височной извилины и нижней теменной дольки), зона Брока (задненижняя часть третьей лобной извилины доминантного полушария), шпорная борозда (медиальная поверхность затылочной коры), базальные ганглии, таламус, ствол, проводящие пути белого вещества головного мозга [63, 77, 130, 143]. Выявление функционально значимых зон проводят до начала хирургического вмешательства при помощи диффузно-тензорной трактографии (проводящие пути или тракты головного мозга), функциональной МРТ (фМРТ) головного мозга (моторные области коры головного мозга), магнитоэнцефалографии и транскраниальной магнитной стимуляции [74, 77, 136, 137]. В дальнейшем на основе данных МРТ (T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR) и при помощи данных функциональной диагностики о элоквиентных зонах головного мозга проводится планирование хирургического вмешательства, а также объем хирургической резекции. Для проведения интраоперационного нейрофизиологического контроля применяют электроэнцефалографию, вызванные потенциалы, транскраниальную магнитную стимуляцию, ультразвуковую навигацию [74, 77, 130, 145].

В российских и международных стандартах по лечению инфильтративных глиом низкой степени злокачественности хирургическое

лечение является обязательным компонентом и проводится на первом этапе комбинированного или комплексного лечения [2, 19, 30, 118, 143, 146].

1.7. Радиотерапия супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Радиобиологические основы радиотерапии. Для оценки количественного эффекта биологического воздействия излучения (радиотерапии) на опухолевые и нормальные (здоровые) ткани созданы различные математические модели: модель время-доза-фракционирование (ВДФ), линейно-квадратичная модель (LQ–модель), модели TCP (tumor control probability; вероятность контроля опухоли) и NTCP (normal tissue complication probability; вероятность возникновения лучевых осложнений в нормальных тканях) [6, 12, 18, 27, 29, 55, 149].

На основе экспериментальных данных С. Orton и F. Ellis применительно к универсальной соединительной ткани была разработана модель ВДФ [17, 18, 27]. В конечном итоге была создана формула для расчетов, которые для удобства сведены в таблицы. По этим таблицам можно определить значение фактора ВДФ и соотнести его с уровнем суммарной очаговой дозы [17, 27]. Формула расчета фактора ВДФ имеет следующий вид:

$$\text{ВДФ} = N d^{1,538} (T/N)^{-0,169} 10^{-3}, \quad (2)$$

где d – разовая очаговая доза облучения, T – длительность курса лечения (в сутках), N - число фракций облучения [17, 27, 57].

При помощи модели ВДФ можно сравнить различные режимы фракционирования, определить эквивалентные дозы для различных режимов фракционирования, учесть перерывы в облучении [12, 17, 18, 25, 27].

В работе Thames HD Jr et al. было показано различие в ответе на проведенную радиотерапию у рано и поздно реагирующих тканей [151]. Данные различия в скорости развития реакции на проведенную радиотерапию модель ВДФ была не способна предсказать. В дальнейшем была разработана линейно-квадратичная модель (LQ-модель), которая по сравнению с моделью ВДФ лучше предсказывает эффект радиотерапии как для опухолевых, так и

для здоровых тканей [12, 18, 25, 27, 57, 149]. Базовое уравнение LQ-модели, описывающее фракцию выживших клеток после проведения РТ можно представить в следующем виде:

$$S = e^{-D(\alpha + \beta d)}, \quad (3)$$

где S – фракция выживших клеток, $e \approx 2,71828$ (число e используется в дифференциальном и интегральном исчислении), D – суммарная очаговая доза, d – разовая очаговая доза, α – параметр, характеризующий значимость летального поражения ДНК, β – параметр, характеризующий сублетальные повреждения ДНК [12, 25, 55, 57, 149]. При этом, допускается следующее: время интервала между фракциями должно быть достаточным для полного восстановления клеток от сублетальных повреждений, пролиферативной активностью клеток можно пренебречь [25].

John F. Fowler [75] предложил уравнение LQ-модели, которое учитывает клеточную пролиферацию:

$$S = e^{-D(\alpha + 2\beta) + \gamma(T - T_k)}, \quad (4)$$

где $\gamma = \ln 2 / T_d$ ($\ln 2$ – натуральный логарифм (т.е. $\log_e 2 = 0,693$), T_d – время удвоения репопуляции), T – общее время лечения, T_k – интервал времени после начала облучения до момента запуска репопуляции после первой фракции облучения с величиной РОД 2Гр (S , D , d , α , β – имеют тоже значение, что и в базовом уравнении (3) LQ-модели) [12, 125, 149].

На основе LQ-модели, также, как и при модели ВДФ, проводят сравнения эквивалентных суммарных очаговых доз (экв.СОД) при проведении лучевой терапии в различных режимах фракционирования. Для этих целей в клинической практике применяют математическую формулу с расчетом экв.СОД для режима облучения с разовой очаговой дозой 2Гр:

$$EQD_2 = D(d + \alpha/\beta) / (2 + \alpha/\beta), \quad (5)$$

где EQD_2 (equivalent total dose) – эквивалентная суммарная очаговая доза при проведении радиотерапии в режиме фракционирования с РОД 2Гр с учетом особенностей ответа ткани на проведение РТ, D – суммарная очаговая доза, d – разовая очаговая доза, 2 – разовая очаговая доза 2Гр, α/β – определяет время

развития лучевых реакций при проведении РТ (значение индивидуально для каждой ткани) [12, 25, 55, 57, 149].

С целью оценки дозы, которая необходима для эрадикации опухоли была разработана модель ТСП. При этом, необходимо отметить, что модель ТСП базируется на представлениях LQ-модели и пуассоновской статистике [11, 18, 30, 199]. Для оценки дозы, которая может привести к развитию лучевых поражений нормальных тканей и органов была создана модель NTСП. При этом, в настоящее время существует несколько моделей NTСП как эмпирических, так и фундаментальных, которые не могут в полной мере достаточно точно предсказать на различных наборах клинических данных вероятность развития лучевых реакций [6, 12, 18, 55, 57]. В связи с чем, рекомендуется использование моделей NTСП ограничить только экспериментальными условиями, и не использовать в клинической практике [12]. Также необходимо отметить, что дозиметрическое планирование лучевой терапии при помощи моделей ТСП и NTСП представляет собой поиск компромиссного решения с учетом терапевтического окна [12, 18, 55, 57, 149].

Анализ представленных выше уравнений (1), (2), (3), (4), (5) показывает, что наиболее важными параметрами радиотерапии, влияющими на эффективность лечения, являются [7, 12, 18, 25, 38, 75, 125, 149, 159]:

1. Разовая очаговая доза (доза за 1 фракцию)
2. Суммарная очаговая доза (общая доза по завершению курса радиотерапии)
3. Количество фракций (приобретает большее значение при режиме гиперфракционирования)
4. Перерыв между фракциями (оценивается в часах при гиперфракционировании или в днях при гипофракционировании или стандартном режиме фракционирования).

Перспективные клинические рандомизированные исследования по радиотерапии. Влиянию РТ на эффективность комплексного лечения были посвящены несколько крупных проспективных рандомизированных

исследований (таблица 3). EORTC 22844 и NCCTG/RTOG/ECOG изучали влияния СОД на беспрогрессивную и общую выживаемость пациентов с ГНСЗ. При этом, радиотерапия проводилась на 2 этапе комбинированного лечения после хирургического вмешательства в режиме стандартного фракционирования с РОД 1,8Гр. В исследовании EORTC 22844 проводилась рандомизация пациентов по уровню СОД 45Гр и 59,4Гр, а в исследовании NCCTG/RTOG/ECOG все пациенты были рандомизированы на две группы сравнения с уровнем СОД 50,4Гр и 64,8Гр. Согласно представленным результатам в этих исследованиях достоверно значимых различий для 5 летней БПВ и ОВ получено не было [46, 96, 137].

В исследовании EORTC 22845 оценивалось время проведения РТ при лечении больных с ГНСЗ. Так, в одну группу были включены пациенты, у которых лучевая терапия проводилась после выявления прогрессирования, а в другую пациенты, которые после хирургической операции получали лучевую терапию. И в одной, и в другой группе пациенты проходили РТ в режиме стандартного фракционирования с РОД 1,8Гр до уровня СОД 54Гр. Согласно итоговым результатам РТ, проведенная после операции, улучшала значение показателя 5 летней БПВ, но не оказала значимого влияние на показатель 5 летней ОВ [46, 155].

Таблица 3. Проспективные клинические рандомизированные исследования по изучению адьювантной радиотерапии при лечении инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II у взрослых.

Название исследования Год публикации	N	Гистология	Группы сравнения	БПВ 5-ти летняя	ОВ 5-ти летняя
EORTC 22844 1996г	343	А, ОД, ОА	СОД 45Гр СОД 59,4Гр	47% 50%	58% 59%
Intergroup NCCTG/ RTOG/ECOG 2002г	203	А, ОД, ОА	СОД 50,4Гр СОД 64,8Гр	58% 52%	72% 64%
EORTC 22845 2005г	314	А, ОД, ОА	Наблюдение СОД 54Гр	35% 55%	66% 68%

В исследовании EORTC 22844 оценивали также качество жизни пациентов после завершения курса радиотерапии. При этом, в группе пациентов с более высокой СОД статистически достоверно чаще были отмечены жалобы на усталость, общую слабость, недомогание, эмоциональную неустойчивость [102]. В исследовании NCCTG/RTOG/ECOG после завершения курса радиотерапии проводилась оценка когнитивных функций пациентов. При этом, не было отмечено существенных когнитивных расстройств, также не было выявлено статистически достоверных различий между группами пациентов с низким и высоким уровнем СОД [58, 104].

В отечественной научной литературе данные по изучению радиотерапии при лечении инфильтративных глиом низкой степени злокачественности практически отсутствуют. Наиболее известным и значимым является исследование, выполненное в НИИ Нейрохирургии им.акад. Н.Н. Бурденко, которое обосновало необходимость применения радиотерапии в режиме стандартного фракционирования с РОД 2Гр до уровня СОД 60Гр среди пациентов неблагоприятной группы прогноза при невозможности радикального удаления опухоли и при отсутствии признаков внутричерепной гипертензии [9].

Недостатком проведенных проспективных рандомизированных исследований является отсутствие анализа результатов лечения по группам прогноза, что не позволяет в полной мере оценить влияние радиотерапии на показатели беспрогрессивной и общей выживаемости у пациентов с супратенториальными инфильтративными ГНСЗ.

Альтернативные режимы фракционирования. В настоящее время продолжается изучение эффективности радиотерапии в различных режимах фракционирования при лечении первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Во многих исследованиях по радиохирургическому лечению (таблица 4) в общей группе присутствуют не только пациенты с верифицированной инфильтративной глиомой низкой степени злокачественности WHO Grade II,

но и пациенты с пилоидной астроцитомой WHO Grade I. Количество пациентов общей группы в данных исследованиях не превышало 50 человек. Также необходимо отметить, что в данных исследованиях отсутствовала рандомизация, а эффективность и токсичность лечения сравнивались с группой исторического контроля [52, 81, 82, 85, 86, 88, 101, 124, 129, 157]. Стоит отметить исследования Hadjipanayis CG et al. [82] и Park KJ et al. [167], в которые были включены только пациенты с морфологически верифицированной диффузной астроцитомой, и, при том, показатели БПВ были сопоставимы с аналогичными показателями при проспективных рандомизированных исследованиях по радиотерапии в режиме стандартного фракционирования инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Таблица 4. Клинические исследования по изучению радиохирургического лечения при глиомах низкой степени злокачественности WHO Grade II.

Автор (первый) Год публикации	Кол-во пациентов гистология, WHO Grade	Возраст (медиана)	Режим фракционирования	Размер опухоли	Медиана наблюдения	Токсичность	Беспрогрессивная выживаемость
Pozza F 1989г	14 Астро- ¹ Grade I/II	16 лет	16-50Гр /1-2фр.	20мм	27,5 мес.	14%	-
Kida Y 2000г	12 Астро- Grade I 39 Астро- Grade II	9,8 лет 30,9 лет	12,5Гр/ 1фр. 15,7Гр/ 1фр.	25,4 мм 23,7 мм	27,6 мес.	55%	-
Hadjipanayis CG 2002г	12 Астро- Grade II	25 лет	15Гр/ 1фр.	4,6 см ³	52 мес.	-	67%
Hadjipanayis CG 2003г	37 Астро- Grade I 12 Астро- Grade II	14 лет 25 лет	15Гр/ 1фр.	5,5 см ³	32 мес.	-	-

Wang LW 2006г	21 Астро- Grade I/II	20 лет	14,5Гр/1 фр.	2,4 см ³	67 мес.	-	(10лет) 65%
Heppner PA 2008	49 Астро- Grade I/II	27 лет	15Гр/ 1фр.	2,4 см ³	63 мес.	-	14%
Henderson MA 2009г	12 Астро- Grade I/II	17,4 лет	13Гр/ 1фр.	4,4 см ³	48,2 мес.	-	75%
Park KJ 2011г	25 Астро- Grade II	30 лет	14Гр/ 1фр.	3,7 см ³	65 мес.	-	1 - 91.3%; 5 - 54.1% 10 - 37.1%

¹ Астро- – Астроцитомы

Исследования, в которых изучается режим гипофракционирования РТ (таблица 5) при лечении инфильтративных ГНСЗ, встречаются в научной литературе значительно реже, чем исследования по радиохирургическому лечению. При этом, в большинстве исследований отмечается присутствие в общей группе пациентов с верифицированными глиомами WHO Grade I и WHO Grade II. Также во всех исследованиях отмечено отсутствие рандомизации пациентов [54, 73, 131, 132, 140]. Наибольший интерес представляет исследование Fogh S et al. (2009г), в котором изучалось влияние РТ в режиме гипофракционирования с РОД 3,5Гр до СОД 35Гр на рецидивную опухоль инфильтративных ГНСЗ. Необходимо отметить, что не у всех пациентов в данном исследовании при развитии рецидива была выполнена морфологическая верификация. При средней медиане наблюдения 8,5 мес. после проведения радиотерапии на рецидивную опухоль среднее время до развития следующего рецидива составило 5 мес., что для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности является не самым лучшим результатом [73].

В 1998г и в 2003г были опубликованы результаты проспективного исследования по изучению РТ в режиме гиперфракционирования при лечении инфильтративных ГНСЗ [91, 92]. В исследование было включено всего 37

пациентов с диффузной астроцитомой, олигоастроцитомой и олигодендроглиомой WHO Grade II. Радиотерапия проводилась 2 раза в день с интервалом в 6 часов, разовая очаговая доза была 1,1Гр (ритм облучения 5 дней в неделю ежедневно, 2 дня перерыв). Необходимо отметить, что до уровня СОД 55Гр объем мишени при проведении РТ включал опухоль или ложе опухоли с отступом 2см. После чего РТ проводилась на уменьшенный объем мишени облучения – опухоль или ложе опухоли с отступом 1см. Суммарная очаговая доза по завершению всего курса лечения составила 72,6Гр, а СОД на 2 этапе радиотерапевтического лечения составила 17,6Гр. При этом показатель 5-летней БПВ составил более 70%, а показатель 10-летней ОВ 67%, что заметно лучше результатов проспективных рандомизированных исследований по изучению РТ в режиме стандартного фракционирования [91, 92].

Таблица 5. Клинические исследования по изучению радиотерапии в режиме гипофракционирования при лечении глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II.

Автор (первый) Год публикации	Кол-во пациентов гистология, WHO Grade	Возраст (медиана)	Режим фракционирования	Размер опухоли	Медиана наблюдения	Токсичность	Общая выживаемость
Barcia JA 1994г	16 Астро- Grade I/II	20 лет	СОД 53,1Гр, РОД 1,8- 2Гр/день (0- 66фр.) + 27,1Гр/ 1фр.	33 мм	50 мес.	-	(10лет) 81%
Regine WF 2000г	5 Астро- Grade II	≥ 18 лет	СОД 59,4Гр/ 33фр. + 14Гр/2фр. – 28Гр/4фр.	-	43 мес.	-	(5лет) 80%

Simonová G 2005г	34 Астро- Grade I 34 Астро- Grade I/II	17 лет	25Гр/5фр.	4,2 см ³	≥ 48 мес.	7%	77 мес. (медиана)
Roberge D 2006	21 Астро- Grade I/II, Олиго- Grade II	23 лет	42Гр/ 6фр.	20 мм	160 мес.	14 %	76% (5лет) 63% (15лет)
Fogh S ¹ 2009г	18 Астро- Grade II 4 Олиго- Grade II	44 лет	35Гр/ 10фр.	-	8,5 мес.	-	5мес. (БПВ)

¹РТ проводилось на рецидивную опухоль. Прогрессирование зафиксировано было клинически или при помощи нейровизуализации.

К недостаткам приведенных выше приведенных исследований можно отнести наличие в общей группе пациентов с глиомами WHO Grade I и WHO Grade II, малую выборку исследуемой группы больных, отсутствие рандомизации или стратификации, что снижает ценность полученных результатов.

Стандарты проведения радиотерапии. Согласно, российским и международным рекомендациям РТ необходимо проводить на втором этапе лечения первичной опухоли пациентам с неблагоприятным прогнозом, а также при отсутствии радикального хирургического вмешательства [2, 19, 30, 118, 143, 146]. При этом, в мишень облучения должны входить первичная или остаточная опухоль, ложе опухоли (Gross Tumor Volume - GTV) и зона субклинического распространения (GTV + 1-2 см) с обязательным включением зоны перифокального отека головного мозга по данным МРТ. Выбор объема облучения необходимо проводить при помощи совмещения изображений МРТ (T2-, FLAIR) и КТ головного мозга [161]. Проводить РТ рекомендуется в режиме стандартного фракционирования с РОД 1,8Гр или 2Гр до уровня СОД 45-54Гр [118] или до СОД 50-54Гр [2, 19, 30, 143, 146].

1.8. Химиотерапия при лечении инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. Изучению таких схем химиотерапии как PCV (Прокарбазин + Ломустин + Винкристин) и Темозоломид (в качестве монотерапии и радиомодификатора) при лечении первичных инфильтративных ГНСЗ было посвящено несколько проспективных рандомизированных исследований [46, 56, 59, 70, 71, 72, 117, 139, 154].

В исследование RTOG 9802 было показано, что у пациентов, прошедших курс только РТ (РОД 1,8Гр до СОД 54Гр), по сравнению с пациентами, прошедшими радиотерапию (РОД 1,8Гр до СОД 54Гр) и химиотерапию (6 курсов PCV), отмечались более низкие показатели выживаемости [59, 139, 154]. В исследовании RTOG 0424 Темозоломид применялся в качестве радиомодификатора на фоне проведения РТ (режим стандартного фракционирования с РОД 1,8Гр до СОД 54Гр), а также после завершения РТ. При этом, при сравнении результатов с группой исторического контроля 3-х летние показатели ОВ были статистически достоверно выше, чем у группы пациентов, прошедших только РТ [71, 72]. Исследование EORTC 22033-26033 в настоящее время продолжается, однако, у пациентов с РТ (РОД 1,8Гр до СОД 50,4Гр) по сравнению с больными, прошедшими химиотерапию Темозоломидом в режиме монотерапии (12 курсов), отмечается тенденция к более высоким показателям выживаемости [56]. Применение ХТ подробно не рассматривается в данном литературном обзоре, так как предметом настоящего исследования является изучение прогностических факторов и влияние РТ на результаты лечения.

1.9. Динамическое наблюдение после завершения курса лечения первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Согласно данным современных российских и международных рекомендаций после завершения лечения первичной опухоли каждые 3-6 месяцев в течении 5-ти лет проводится МРТ головного мозга с контрастным усилением при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса или при отсутствии ухудшения состояния пациента [2, 19, 30, 118].

Необходимо отметить, что отсутствие четких рекомендаций по регулярности проведения контрольных исследований в ряде случаев приводит к диагностике неоперабельного опухолевого процесса, что, безусловно, ухудшает прогноз у таких пациентов.

Заключение.

На основании обзора данных научной литературы показано, что в настоящее время для супратенториальных инфильтративных ГНСЗ окончательно не решен вопрос о том какие прогностические факторы необходимо учитывать при определении группы прогноза у пациентов. В некоторых рекомендациях не учитываются в качестве факторов прогноза гистологическая форма опухоли, размер и локализация первичной опухоли, несмотря на то, что эти факторы, по нашему мнению, являются прогностически значимыми.

Исследования по изучению влияния РТ на показатели БПВ и ОВ также имеют ряд недостатков. В частности, не проводится анализ результатов лечения по группам прогноза, что, возможно, является причиной недостоверных различий между показателями выживаемости у пациентов с ГНСЗ WHO Grade II с уровнем СОД 45Гр и 59,4Гр или 50,4Гр и 64,8Гр (EORTC 22844 и Intergroup NCCTG/RTOG/ECOG, соответственно). В ряде исследований по изучению радиохирургического лечения или гипофракционирования общая группа больных включает в себя глиомы WHO Grade I и WHO Grade II, что не позволяет сделать вывод о эффективности проведенного лечения у определенной категории пациентов, например, у инфильтративных ГНСЗ.

Некоторые современные рекомендации (NCCN) обсуждают возможность проведения РТ при лечении супратенториальных инфильтративных ГНСЗ в диапазоне СОД от 45Гр до 54Гр, что является достаточно значительным интервалом, и безусловно требует уточнения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала

Исследование проведено ретроспективно на основе клинического материала, собранного в клинике ФГБУ РНЦРР в период с 2000г. по 2012г. Всего в исследование было включено 107 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом глиомы низкой степени злокачественности (WHO Grade II).

Оценка общего состояния пациентов осуществлялась при помощи индекса Карновского [11, 97]. Необходимо отметить, что в исследование включались только те пациенты, у которых индекс Карновского составил не менее 50%. При этом, у большинства пациентов значение индекса Карновского было 80% и 90% (таблица 6).

Таблица 6. Распределение 107 пациентов с глиомой низкой степени злокачественности (WHO Grade II) по индексу Карновского.

Параметры	n	%
-----------	---	---

Индекс Карновского	50%	3	2,8%
	60%	7	6,5%
	70%	16	15,0%
	80%	36	33,6%
	90%	41	38,3%
	100%	4	3,7%

Медиана наблюдения составила 5,55 лет. В общей группе исследуемых пациентов женщин было несколько меньше (52 пациента – 48,6%), чем мужчин (55 пациентов – 51,4%), распределение пациентов по возрасту в основном было от 20 до 50 лет. В целом, средний возраст пациентов составил 38,5 лет (стандартное отклонение +/- 11,96), а медиана возраста – 36,3 лет (таблица 7).

Таблица 7. Распределение 107 пациентов с глиомой низкой степени злокачественности (WHO Grade II) по возрасту.

Параметры		п	%
Возраст	< 20 лет	4	3,7%
	20-29 лет	23	21,5%
	30-39 лет	37	34,6%
	40-49 лет	22	20,6%
	50-59 лет	16	15,0%
	60-69 лет	3	2,8%
	≥ 70 лет	2	1,7%
Минимальный возраст		17,5 лет	
Максимальный возраст		74,1 лет	
Средний возраст		38,5 лет	
Медиана возраста		36,3 лет	

В таблице 8 представлена характеристика различных неврологических симптомов и синдромов, которые были отмечены у пациентов исследуемой

группы на этапе развития заболевания до начала лечения (хирургического вмешательства). Важно отметить, что у 10 пациентов (9,3%) наблюдалось острое начало заболевания с развитием клиники инсульта, после чего они были госпитализированы в профильное неврологическое отделение, где уже по результатам нейровизуализации был выявлен внутримозговой опухолевый процесс. В целом, среди клинических симптомов опухолевого заболевания чаще выявлялась пароксизмальная симптоматика (эпилептический синдром) и синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ). Также синдром ВЧГ фиксировался при наличии отека диска зрительного нерва по данным нейроофтальмологического осмотра. Наличие эписиндрома было зафиксировано у 76 пациентов (71%). Стоит сказать, что, у 55 пациентов (51,4%) отмечены генерализованные тонико-клонические судорожные приступы (в том числе вторично генерализованные), которые иногда сочетались в клинической симптоматике с простыми или сложными парциальными эпилептическими приступами. Среди парциальных эпилептических приступов преобладали моторные и соматосенсорные припадки, но также встречались припадки с вегетативно-висцеральными проявлениями и припадки с нарушением психических функций. У 7 пациентов (6,5%) были выявлены генерализованные эпилептические припадки по типу абсансов. При этом, у 61 пациента (80,2%) из 76 проводилась противосудорожная терапия антиконвульсантами с целью контроля эпилептических приступов, а у 15 (19,8%) больных противэпилептическая терапия не назначалась (эпиприступ был однократно). Одним из наиболее важных проявлений опухолевых заболеваний головного мозга является клиническая симптоматика, связанная с нарушением двигательной функции, что во многом определяет способность пациента самостоятельно себя обслуживать. К таким нарушениям относится снижение мышечной силы (парезы) и нарушение координации. При этом, у 44 пациентов (41,1%) отмечались нарушения координации, а у 38 (35,5%) были выявлены парезы.

Значительную роль в социальной адаптации человека играют такие высшие психические функции, как память и речь. Так, в исследуемой группе у 38 пациентов (35,5%) отмечены различной степени выраженности нарушения памяти, а у 22 пациентов (20,6%) нарушения речи. Среди нарушений речи преимущественно отмечалась сенсо-моторная афазия. Кроме того, у 25 пациентов (23,4%) отмечены психические нарушения (от минимальных проявлений до грубых расстройств поведения), которые развивались преимущественно при поражении лобной доли головного мозга и заключались в формировании у них синдрома «лобной психики» (апатия, безынициативность, благодушность, эйфория, снижение критики к своему состоянию, эмоциональная лабильность). У 11 пациентов (10,3%) по данным нейроофтальмологического осмотра были выявлены нарушения полей зрения по типу гомонимной гемианопсии.

Таблица 8. Характеристика клинической симптоматики у 107 пациентов с глиомой низкой степени злокачественности (WHO Grade II).

Параметры		п	%
Неврологические симптомы и синдромы	Синдром внутричерепной гипертензии:	64	59,8%
	- головная боль	60	56,1%
	- тошнота, рвота	26	24,3%
	- отек диска зрительного нерва	14	13,1%
	Эписиндром (всего пациентов):	76	71,0%
	- парциальные простые	30	28,0%
	- парциальные сложные	4	3,7%
	- генерализованные тонико-клонические	55	51,4%
	- абсансы	7	6,5%
	Нарушения памяти	38	35,5%
Нарушения речи	22	20,6%	
Нарушения полей зрения	11	10,3%	

	Парезы (всего пациентов):	38	35,5%
	- конечностей:	28	26,2%
	монопарез	6	5,6%
	гемипарез	22	20,6%
	- фациальной и орофарингеальной мускулатуры	21	19,6%
	Нарушения координации	44	41,1%
	Психические нарушения	29	27,1%
Выраженность неврологических нарушений	минимально выраженные	75	70,1%
	умеренно выраженные или грубые	32	29,9%
Дебют заболевания	постепенное развитие заболевания	97	90,7%
	острое начало заболевания	10	9,3%
	(псевдоинсультное течение)		

Необходимо отметить, что при общей оценке уровня неврологического дефицита в общей группе исследования отмечено следующее распределение пациентов: у 32 пациентов (29,9%) умеренно выраженные или грубые нарушения, у 75 пациентов (70,1%) минимально выраженные нарушения.

В таблице 9 представлены основные характеристики заболевания, выявленные до операции. В общей исследуемой группе у всех пациентов была отмечена супратенториальная локализация опухолевого образования. У 6 пациентов (5,6%) отмечалось поражение двух полушарий головного мозга (две лобные доли с вовлечением колена мозолистого тела).

При проведении гистологического исследования у 57 пациентов (53,3%) была выявлена диффузная астроцитома, у 14 (13,1%) – олигоастроцитома, а у 36 (33,6%) – олигодендроглиома.

При лечении первичных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II) использовались хирургическое лечение и радиотерапия (таблица 10). Необходимо отметить, что всем пациентам на первом этапе лечения в

обязательном порядке проводилось хирургическое лечение. При этом, у 28 пациентов была выполнена (26,2%) тотальная (ТР), у 41 пациента (38,3%) субтотальная (СТР) или парциальная (ПР) резекция опухоли, а у 38 (35,5%) стереотаксическая биопсия (СТБ) с целью морфологической верификации. Объем хирургического вмешательства определялся по данным контрольной КТ с контрастным усилением. На втором этапе лечения проводилась РТ, а при наличии у пациента благоприятного прогноза проводилось активное динамическое наблюдение с регулярным контролем каждые 3-6 месяцев при помощи МРТ. У 53 пациентов (49,5%) РТ была проведена при лечении первичной опухоли, а у 49 пациентов (45,8%) курс РТ был реализован при выявлении прогрессирования опухолевого процесса. При этом, только 5 человек (4,7%) за весь период наблюдения не прошли радиотерапевтическое лечение. Также, необходимо отметить, что у 9 пациентов (8,4%) был повторный курс РТ. При этом, повторное хирургическое вмешательство было проведено у 38 больных (35,5%). После завершения лечения первичной опухоли, в целом, у 90 пациентов (84,1%) было выявлено прогрессирование опухоли.

Таблица 9. Характеристика заболевания у 107 пациентов с глиомой низкой степени злокачественности (WHO Grade II).

Параметры		п	%
Максимальный линейный размер опухоли	< 6см	59	55,1%
	≥ 6см	48	44,9%
Локализация опухоли	Левое полушарие головного мозга	55	51,4%
	Правое полушарие головного мозга	46	43,0%
	Два полушария головного мозга	6	5,6%
	Лобная доля (одна доля)	32	30%
	Две лобные доли с вовлечением колена мозолистого тела	6	5,6%
	Теменная доля	6	5,6%

	Височная доля	11	10,3%
	Лобно-теменная область	10	9,3%
	Лобно-височная область	19	17,8%
	Теменно-височная область	12	11,2%
	Другие локализации	11	10,3%
	Отсутствие смещения срединных структур головного мозга	80	74,8%
	Наличие смещение срединных структур головного мозга	27	25,2%
Гистология	Олигодендроглиома	36	33,6%
	Олигоастроцитомы	14	13,1%
	Диффузная астроцитомы	57	53,3%

Таблица 10. Методы лечения, применявшиеся при лечении первичных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II) (N=107).

Методы лечения		n	%
Хирургическое вмешательство	Стереотаксическая биопсия	38	35,5%
	Не радикальная резекция	41	38,3%
	Тотальная резекция	28	26,2%
Радиотерапия (РТ)	Не проводилась	54	50,5%
	Проводилась	53	49,5%

2.2. Предлучевая подготовка и характеристика параметров радиотерапии.

2.2.1. Предлучевая подготовка.

Всем пациентам перед проведением РТ в обязательном порядке проводилась топометрия на компьютерном томографе (КТ-топометрия) с

индивидуальным фиксирующим устройством. Полученные изображения компьютерной томографии вводились в базу данных планирующей системы («Oncentra MasterPlan» (Nucletron) и «Eclipse» (Varian)). Для визуализации структур головного мозга (органов риска и мишени облучения) использовались данные МРТ (режимы: T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR), которое выполнялось до начала проведения РТ. В планирующей системе проводилось совмещение изображений КТ-топометрии и МРТ, после чего выполнялось оконтуривание органов риска и мишени облучения. Зона патологического сигнала определялась по МРТ в T2-режиме и/или в режиме FLAIR. При планировании курса РТ учитывались такие важные составляющие мишени облучения, как GTV, CTV, PTV. В мишень облучения входили ложе удаленной опухоли или опухоль (Gross Tumor Volume - GTV) с обязательным включением зоны возможного субклинического распространения опухолевого процесса (Clinical Target Volume - CTV), которая определялась по формуле $CTV = GTV + 1\text{см}$. Планируемый объем облучения (Planning Target Volume - PTV) был равен $PTV = CTV + 2-3\text{мм}$, так как использовалось фиксирующее устройство, что позволяло избежать существенных погрешностей при укладке пациента непосредственно при проведении РТ. Необходимо отметить, что при планировании курса РТ использовались значения толерантных доз для критических структур и органов согласно рекомендациям В.Emami с соавт. [68] до 2010 года, и согласно рекомендациям QUANTEC (Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) [114] после 2010 года.

2.2.2. Методики радиотерапии.

Радиотерапевтический курс лечения проводился на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) фирмы Varian (True Beam, Unique, Clinac) и гамма-терапевтических установках РОКУС АМ. При проведении РТ у пациентов с ГНСЗ использовалось 2D и 3D дозиметрическое планирование радиотерапии. После объемного дозиметрического планирования проводилась конформная РТ с мультилиф коллиматором (CRT) и

радиотерапия с модуляцией интенсивности дозы (IMRT), а после плоскостного планирования применялись не конформные методики РТ (рисунки 2, 3, 4, 5). Необходимо отметить, что из 53-х пациентов у 37 (69,8%) была проведена 2D радиотерапия, а у 16 (30,2%) 3D радиотерапия.

2.2.3. Уровни суммарных очаговых доз.

Расчет эквивалентной СОД (экв. СОД) у пациентов с режимом динамического фракционирования и гипофракционирования проводился при помощи модели ВДФ по таблицам сопряженности для режима стандартного фракционирования с РОД 2Гр [17, 25, 27, 57]. Ретроспективно проведен расчет уровня экв. СОД с использованием LQ-модели для режима стандартного фракционирования, по формуле:

$$EQD2 (СОД) = D (d + \alpha/\beta) / (2 + \alpha/\beta),$$

где D – суммарная очаговая доза, d – разовая очаговая доза, 2 – разовая очаговая доза (РОД) 2Гр [12, 18, 25, 55, 57, 149], значение $\alpha/\beta = 6,8\text{Гр}$.

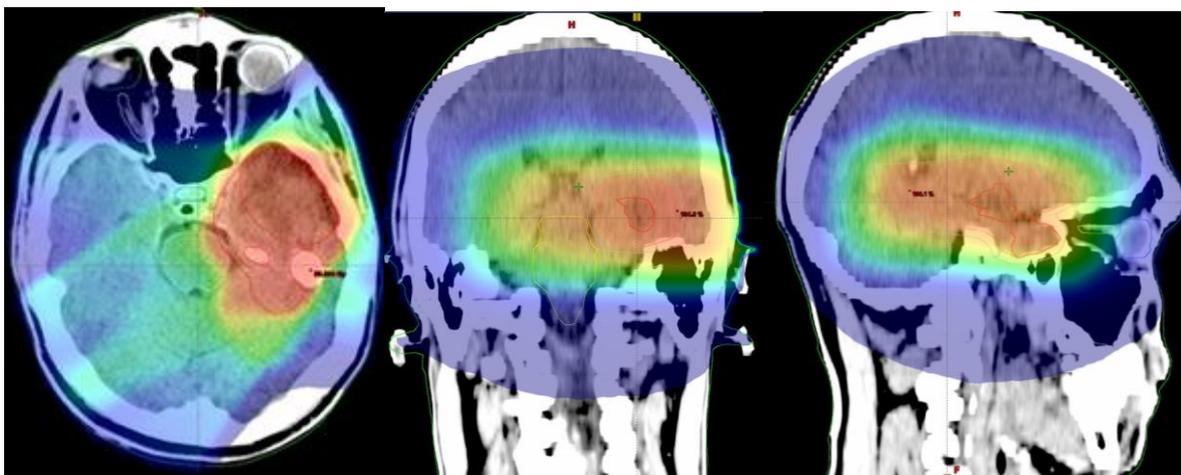


Рис. 2. Дозное распределение при 2D радиотерапии.

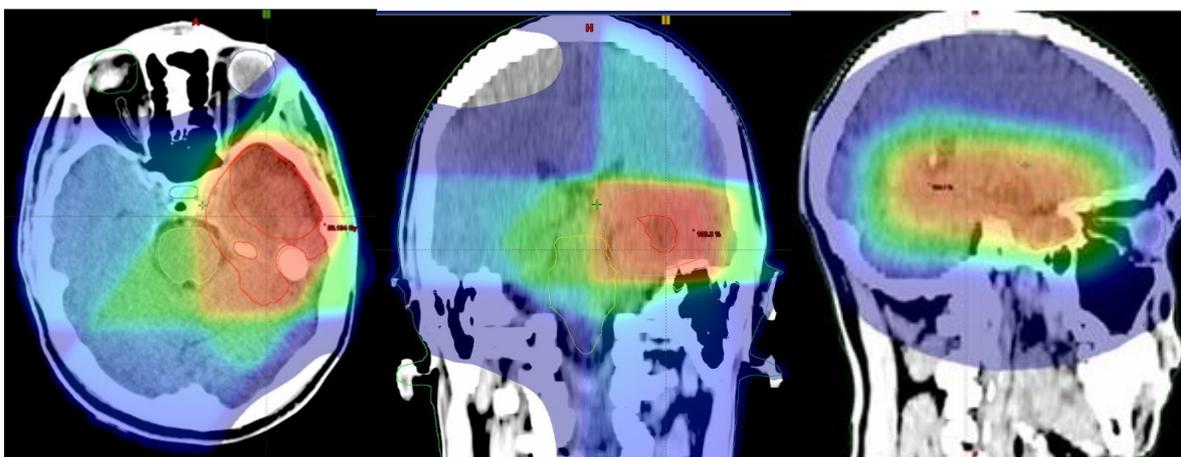


Рис. 3. Дозное распределение при 3D конформной радиотерапии.

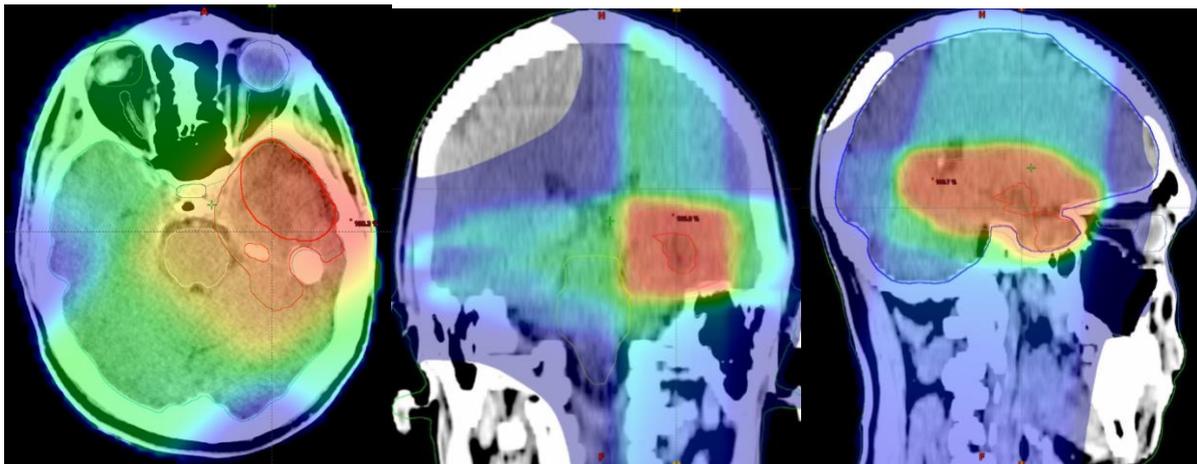


Рис. 4. Дозное распределение при IMRT.



Рис. 5. Шкала уровня относительного значения дозы (в % от абсолютной СОД 54Гр), соответственно, цветовым оттенкам на рис. 2-4.

Для расчета значения α/β ГНСЗ был использован математический аналитическо-графический метод, предложенный Pedicini Piernicola et. al. [125], основанный на LQ-модели, учитывающей продолжительность радиотерапии и клеточную пролиферацию. Всего для расчета были использованы 5 клинических исследований: EORTC 22844 [96], EORTC 22845 [155], Intergroup NCCTG/RTOG/ECOG [137], RTOG 9802 [139], исследование по РТ в режиме гиперфракционирования [92], и выборка из общей группы пациентов (N=15), включенных в настоящее исследование. Расчет радиобиологических параметров ГНСЗ, а также построение графиков были выполнены при помощи программного обеспечения OriginPro8.6. На рисунках 6 и 7, а также в таблице 11 приведены результаты проведенных расчетов. В таблице 12 приведены группы пациентов, радиобиологические параметры радиотерапии, которых были включены в расчет.

Необходимо отметить, что согласно оригинальной методике итоговые усредненные значения α/β и α зависят от значения T_d и определяются по пересечению наибольшего количества кривых на графике, что в данном случае происходит в точке, в которой значение $\alpha/\beta = 6,8\text{Гр}$, а значение $\alpha = 0,096\text{Гр}^{-1}$ (рисунок 6 и 7).

Таблица 11. Радиобиологические параметры инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Параметр	Значение (размерность)	Диапазон значений - 95% ДИ
α	0,096 (Гр ⁻¹)	0,08-0,11
β	0,014 (Гр ⁻²)	0,012-0,018
α/β	6,8 (Гр)	4,3-9,2
T_d	21,3 (дни)	18,3-26,4
D_{prolif}	0,27 (Гр)	0,21-0,35
T_k	44 (дни)	34-55
$N_{clonogens}$	$2,18 \cdot 10^3$	$(1,2-5,3) \cdot 10^3$

T_d - время удвоения репопуляции, D_{prolif} - доза радиотерапии, необходимая для компенсации эффекта клеточной пролиферации за 1 день, T_k - интервал времени после начала облучения до момента запуска репопуляции после первой фракции облучения с величиной РОД 2Гр, $N_{clonogens}$ – количество клоногенных клеток [149].

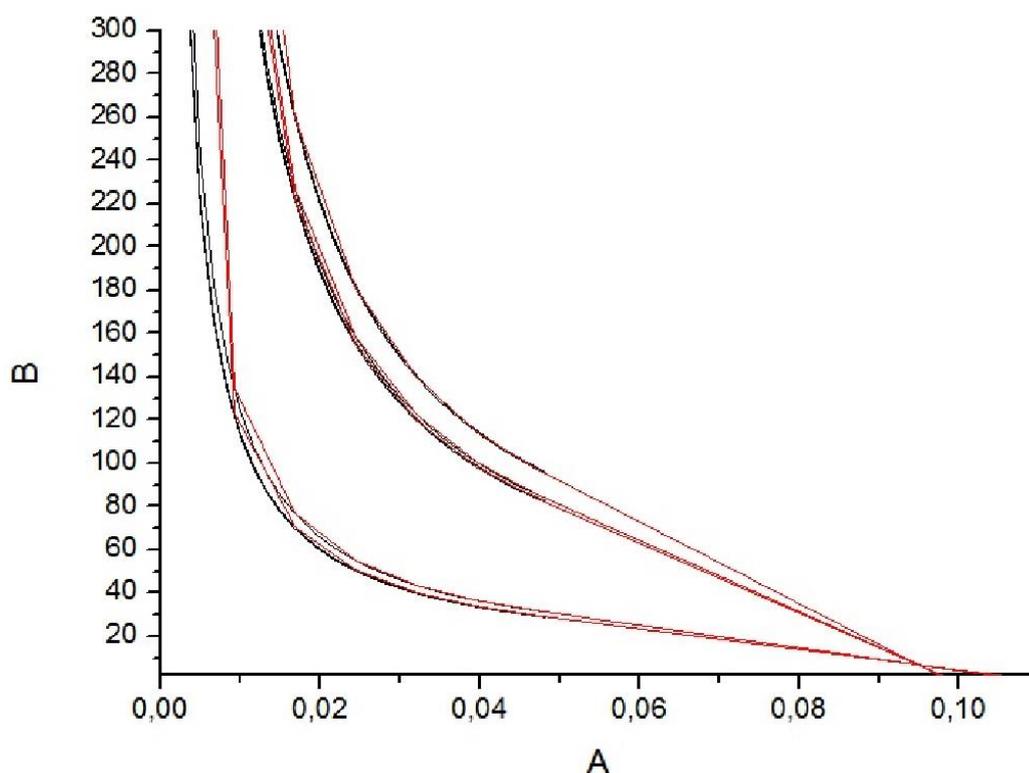


Рис. 6. Общий вид кривых, показывающих соотношение α (A) и α/β (B), для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

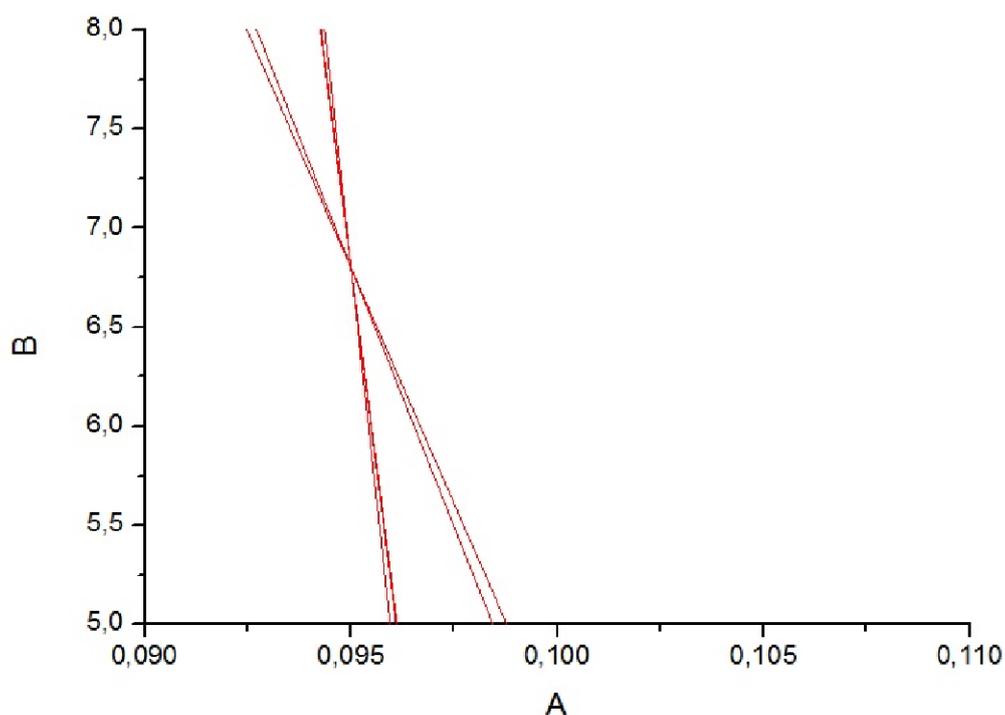


Рис. 7. Точное соотношение α (A) и α/β (B) для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности в точке пересечения представленных кривых.

Таблица 12. Клинических исследования, данные которых были использованы для расчета радиобиологических параметров инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Название исследования (первый автор, год публикации)	EORTC 22844 (Abul B. M. F. Karim, 1996)	EORTC 22844 (Abul B. M. F. Karim, 1996)	Hyperfractionated RT LGG (Branislav Jeremic, 1998)	Intergroup NCCTG/RTOG/ECOG (E. Shaw, 2002)	Intergroup NCCTG/RTOG/ECOG (E. Shaw, 2002)	EORTC 22845 (MJ van den Bent, 2005)	RTOG 9802 (Edward G. Shaw, 2012)	Выборка из собств. базы данных (Милоков, 2015)
Гистология	A** ОД** ОА**	A ОД ОА	A ОД ОА	A ОД ОА	A ОД ОА	A ОД ОА	A ОД ОА	A ОД ОА
Кол-во пациентов	171	172	37	101	102	154	126	15
РОД	1,8Гр	1,8Гр	1,1Гр (2фр./дн.)	1,8Гр	1,8Гр	1,8Гр	1,8Гр	2Гр

Кол-во фракций	25	33	66	28	36	30	30	30
Кол-во дней лечения (РТ)	25	33	33	28	36	30	30	30
СОД	45Гр	59,4 Гр	72,6 Гр	50,4 Гр	64,8 Гр	54Гр	54Гр	60Гр
Общее время лечения*	33	45	45	38	48	40	40	40
БПВ (PFS) 5-ти летняя	47%	50%	73%	58%	52%	55%	46%	57%

*Включает в себя дни проведения РТ и дни перерыва между сеансами РТ

**Астроцитомы (А), олигодендроглиомы (ОД), олигоастроцитомы (ОА)

Необходимо отметить, что при расчете экв. СОД по LQ-модели количество пациентов с уровнем экв. СОД более 54Гр уменьшится по сравнению с расчетом уровня экв. СОД по модели ВДФ (таблица 13). При этом, показанием для эскалации СОД при проведении РТ была принадлежность пациентов к неблагоприятной группе прогноза EORTC.

Таблица 13. Уровни суммарных очаговых доз радиотерапии, рассчитанные по модели ВДФ и LQ-модели, при лечении первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности

Первичная опухоль (N=53)		n	%
Уровень СОД по ВДФ	СОД 45-54Гр	17	32,1%
	СОД > 54Гр (макс. 64Гр)	36	67,9%
Уровень СОД по LQ-модели	СОД 45-54Гр	24	45,3%
	СОД > 54Гр (макс. 62Гр)	29	54,7%

2.2.4. Режимы фракционирования.

При проведении данного исследования также оценивался режим фракционирования (уровень разовой очаговой дозы, ритм облучения). Необходимо отметить, что у всех пациентов, проходивших курс

радиотерапевтического лечения, ритм облучения был 5 дней в неделю ежедневно, 2 дня перерыв. Оценивались 3 режима фракционирования, а именно: стандартный (РОД 1,8Гр или 2Гр), динамический (РОД 2Гр и 3Гр у одного пациента одновременно) и гипофракционирование (РОД 3Гр). Необходимо отметить, что при динамическом режиме фракционирования курс радиотерапии начинали проводить с РОД 2Гр (6-10 сеансов лечения), а в последующем применялась РОД 3Гр. Выбор режима фракционирования в каждом конкретном случае осуществлялся произвольно.

В таблице 14 представлены данные по распределению пациентов (N=53) между группами с различными режимами фракционирования при лечении первичной опухоли (до выявления прогрессирования), в том числе в зависимости от прогностических факторов и уровня СОД (LQ-модель).

Таблица 14. Распределение пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по режиму фракционирования в зависимости от прогностических факторов и уровня СОД (N=53).

Фактор		Режимы фракционирования					
		РОД 1,8Гр, 2Гр 29 (54,7%)		РОД 2-3Гр 15 (28,3%)		РОД 3Гр 9 (17%)	
		n	%	n	%	n	%
Гистология	Олиго	17	59%	6	40%	4	44%
	Астро	12	41%	9	60%	5	56%
Возраст	< 40 лет	11	38%	8	53%	3	33%
	≥ 40 лет	18	62%	7	47%	6	67%
Размер опухоли	< 6см	13	45%	5	33%	6	67%
	≥ 6см	16	55%	10	67%	3	33%
	Отсутствие	19	66%	9	60%	4	44%

Смещение срединных структур	Наличие	10	34%	6	40%	5	56%
Индекс Карновского	50-70%	9	31%	7	47%	5	56%
	80-100%	20	69%	8	53%	4	44%
Эписиндром	Отсутствие	10	34%	7	47%	3	33%
	Наличие	19	66%	8	53%	7	67%
СОД (LQ-модель)	45-54Гр	12	41%	8	53%	4	44%
	> 54Гр	17	59%	7	47%	5	56%

Необходимо отметить, что достоверных различий при сравнении распределения пациентов между группами пациентов с различными режимами фракционирования не было выявлено.

2.3. Методы инструментальной диагностики.

При диагностике первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II), а также при наличии симптомов, указывающих на возможное прогрессирование, и проведении контрольных обследований у всех пациентов, включенных в исследование, применялась магнитно-резонансная томография (T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR) головного мозга. Необходимо отметить, что в случае необходимости проведения дифференциальной диагностики между псевдопрогрессией (лучевым некрозом) и истинным прогрессированием применялась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ¹¹C-метионином.

2.4. Методы статистической обработки данных.

Выживаемость больных от даты начала лечения (хирургического вмешательства) рассчитывалась методом Каплан-Майера и при помощи построения таблиц дожития. Результаты лечения оценивались по показателям беспрогрессивной выживаемости (progression-free survival, PFS) и общей

выживаемости (overall survival, OS). Для сравнения выживаемости в группах при проведении однофакторного анализа применялся статистический критерий log rank, а также критерий Breslow при наличии малой выборки в группах сравнения, при этом, при проведении многофакторного анализа использовалась регрессия Кокса. Перед проведением многофакторного анализа проводился корреляционный анализ Пирсона с целью выявления мультиколлинеарности. Статистическая обработка анализируемых данных и вычисление непосредственных результатов выполнялось с помощью специализированного программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 20.0.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

3.1. Анализ показателей беспрогрессивной и общей выживаемости в зависимости от различных прогностических факторов.

3.1.1. Показатели выживаемости в зависимости от гистологической формулы опухоли и возраста пациентов.

Гистология. Одним из наиболее важных прогностических факторов явилась гистологическая форма опухоли. Как следует из таблицы 15, показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней БПВ и ОВ статистически достоверно ниже в группе пациентов с морфологически верифицированной диффузной

астроцитомой по сравнению с группой пациентов с олигодендроглиомой и олигоастроцитомой ($p=0,035$ и $p=0,029$, соответственно).

Возраст. Стоит сказать, что возраст, также, как и гистология, был одним из наиболее значимых факторов прогноза у пациентов с инфильтративными глиомами WHO Grade II. При этом, при проведении данного исследования у каждого пациента возраст фиксировался на момент морфологической верификации диагноза. В данной работе проводилось сравнение показателей беспрогрессивной и общей выживаемости относительно уровня возраста 40 лет (таблица 16). Необходимо отметить, что у пациентов в возрасте < 40 лет показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней беспрогрессивной и общей выживаемости оказались выше по сравнению с пациентами в возрасте ≥ 40 лет ($p=0,003$ и $p=0,020$, соответственно).

Таблица 15. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от гистологии.

Гисто- логия	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
							0,035
Олиго ⁻²	50	76%	40%	24%	4,29 лет (3,55-5,16)	3,28 лет (2,80-4,83)	
Астро ⁻³	57	65%	29%	17%	3,30 лет (2,67-3,91)	2,64 лет (2,24-3,48)	
	Общая выживаемость						
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
							0,029

Олиго-²	50	98%	93%	89%	7,14 лет (6,17-8,13)	6,84 лет (5,42-8,42)	
Астро-³	57	84%	79%	79%	5,23 лет (4,27-6,23)	4,59 лет (3,20-5,56)	

¹p - log rank, ²«Олиго-» - Олигодендроглиома, Олигоастроцитомы, ³«Астро-» - Астроцитомы

3.1.2. Показатели выживаемости в зависимости от размеров опухоли, смещения срединных структур головного мозга, распространенности опухоли.

Размеры опухоли. При проведении исследования максимальный линейный размер опухоли фиксировался по данным МРТ головного мозга (режимы: T2-, FLAIR) до хирургического вмешательства. При этом, по данным исследования статистически значимым оказалось распределение пациентов относительно максимального линейного размера опухоли в см (таблица 17). В группе пациентов с размерами опухоли ≥ 6 см показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней беспрогрессивной и общей выживаемости были достоверно ниже по сравнению с группой пациентов с максимальным диаметром опухоли < 6 см ($p=0,022$ и $p=0,000$).

Таблица 16. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от возраста.

Возраст	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,003						
< 40 лет	64	77%	41%	28%	4,39 лет (3,69-5,14)	3,44 лет (2,90-4,66)	
≥ 40 лет	43	60%	25%	9%	2,83 лет (2,33-3,42)	2,43 лет (1,95-3,09)	
	Общая выживаемость						

	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,020						
< 40 лет	64	95%	93%	90%	7,04 лет (6,08-8,03)	7,39 лет (5,22-8,45)	
≥ 40 лет	43	83%	75%	75%	4,75 лет (3,90-5,60)	4,43 лет (3,44-5,13)	

¹p - log rank

Смещение срединных структур головного мозга. Наличие смещения срединных структур головного мозга у пациентов с инфильтративными глиомами WHO Grade II проводилось по данным МРТ (режимы: T2-, FLAIR) до начала лечения. В группу пациентов, у которых было смещение срединных структур головного мозга не включались пациенты с переходом опухоли на противоположное полушарие головного мозга через мозолистое тело, у которых также не отмечалось компрессии опухолью срединных структур и желудочковой системы головного мозга. Как следует из таблицы 18, показатели БПВ и ОВ оказались ниже в группе пациентов, у которых было выявлено смещения срединных структур головного мозга с компрессией желудочковой системы различной степени выраженности ($p=0,000$ и $p=0,000$, соответственно).

Таблица 17. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от максимального диаметра опухоли.

Размеры опухоли	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,022						

< 6см	59	86%	43%	24%	4,44 лет (3,80-5,12)	3,92 лет (3,00-4,65)	
≥ 6см	48	50%	24%	17%	2,93 лет (2,27-3,69)	2,17 лет (1,66-2,64)	
Общая выживаемость							
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
							0,000
< 6см	59	100 %	98%	98%	7,46 лет (6,60-8,34)	7,74 лет (6,23-9,10)	
≥ 6см	48	79%	71%	63%	4,47 лет (3,62-5,26)	4,04 лет (2,55-4,84)	

¹p - log rank

Распространенность опухоли. Оценка распространенности опухоли проводилась по данным МРТ головного мозга (режимы: T2-, FLAIR) до начала лечения. При этом, в группу с дислокационным синдромом (ДС) были включены пациенты, у которых было выявлено смещение срединных структур и компрессия желудочков головного мозга. Пациенты с переходом опухоли на противоположное полушарие, но без смещения срединных структур головного мозга и без компрессии желудочковой системы не включались в группу с ДС. Также было выделено две группы пациентов, у которых не было ДС, а размеры опухоли составили < 6см и ≥ 6см (таблица 19). Наиболее высокие показатели БПВ и ОВ были в группе пациентов с размером опухоли < 6см, а наиболее низкие в группе пациентов с ДС (p=0,000 и p=0,000, соответственно).

Таблица 18. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от наличия смещения срединных структур головного мозга.

	Показатели выживаемости
--	--------------------------------

Смещение средин. структур	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
Отсутств.	80	79%	42%	24%	4,31 лет (3,76-4,92)	3,79 лет (2,99-4,58)	
Наличие	27	44%	12%	12%	2,13 лет (1,40-2,93)	1,66 лет (1,07-2,43)	
	Общая выживаемость						
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
Отсутств.	80	96%	95%	95%	6,94 лет (6,12-7,72)	6,55 лет (5,11-7,97)	
Наличие	27	72%	53%	53%	3,68 лет (2,66-4,75)	2,87 лет (1,64-4,26)	

¹p - log rank

Таблица 19. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от распространенности опухоли.

Распро- странен- ность опухоли	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
< 6см	52	87%	46%	24%	4,59 лет (3,89-5,34)	4,30 лет (3,08-5,12)	
≥ 6см	28	64%	36%	24%	3,80 лет (2,83-4,88)	2,91 лет (2,09-4,32)	
ДС	27	44%	12%	12%	2,13 лет (1,40-2,93)	1,66 лет (1,07-2,43)	

	Общая выживаемость						
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
							0,000
< 6см	52	100 %	100 %	100 %	7,76 лет (6,86-8,67)	7,85 лет (6,45-9,22)	
≥ 6см	28	89%	85%	85%	5,43 лет (4,38-6,56)	4,77 лет (4,09-6,13)	
ДС	27	72%	53%	53%	3,68 лет (2,66-4,75)	2,87 лет (1,64-4,26)	

¹p - log rank

3.1.3. Показатели выживаемости в зависимости от неврологического дефицита, индекса Карновского и психического статуса.

Неврологический дефицит. У каждого пациента с ГНСЗ до начала лечения проводилась оценка выраженности неврологических нарушений. Пациенты были разделены на 2 группы: 1) неврологические нарушения отсутствовали или были незначительными, 2) умеренно выраженные или выраженные неврологические нарушения (таблица 20). При этом, в первой группе пациентов показатели БПВ и ОВ были достоверно ниже ($p=0,040$ и $p=0,000$, соответственно).

Таблица 20. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от неврологического дефицита.

Неврологический дефицит	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
							0,040
Отсутств.²	75	76%	38%	23%	4,12 лет (3,52-4,75)	3,09 лет (2,67-4,18)	

Наличие ³	32	56%	27%	13%	2,92 лет (2,16-3,75)	2,40 лет (1,51-3,44)	
Общая выживаемость							
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
Отсутств.	75	99%	97%	94%	6,59 лет (5,90-7,37)	6,03 лет (4,89-7,55)	
Наличие	32	71%	59%	59%	5,03 лет (3,73-6,49)	3,83 лет (2,02-6,42)	

¹p - log rank, ² неврологические нарушения были незначительными, ³ умеренно выраженные или выраженные неврологические нарушения

Индекс Карновского. У всех пациентов до начала лечения оценивалось функциональное состояние (способность к самообслуживанию) при помощи индекса Карновского (ИК). Необходимо отметить, что у всех пациентов, включенных в данное исследование, не было отягощенной сопутствующей патологии. Как следует из таблицы 21, наиболее высокие показатели беспрогрессивной и общей выживаемости были отмечены в группе пациентов с ИК 80-100% (p=0,000 и p=0,000, соответственно).

Таблица 21. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от индекса Карновского.

Индекс Карновского	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
ИК 50-70%	26	50%	13%	7%	2,33 лет (1,75-3,00)	1,97 лет (1,29-2,97)	
ИК 80-100%	81	77%	41%	25%	4,22 лет (3,63-4,83)	3,41 лет (2,76-4,47)	
Общая выживаемость							

	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
ИК 50-70%	26	63%	48%	38%	3,79 лет (2,78-4,83)	3,07 лет (1,64-4,60)	
ИК 80-100%	81	99%	97%	97%	6,87 лет (6,12-7,63)	6,45 лет (5,11-7,79)	

¹p - log rank

Психический статус. До начала лечения у всех пациентов с ГНСЗ в исследовании оценивалось наличие психических и когнитивных нарушений. При это, в группе пациентов с наличием психических и/или когнитивных нарушений показатели БПВ и ОВ оказались ниже по сравнению с группой больных без нарушений (таблица 22). Однако, достоверных различий в показателях беспрогрессивной и общей выживаемости между группами сравнения выявлено не было ($p=0,064$ и $p=0,266$, соответственно).

Таблица 22. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от психического статуса.

Психи- ческий статус	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,064						
Наличие нарушен.	78	72%	36%	25%	4,05 лет (3,42-4,74)	3,11 лет (2,56-4,26)	
Отсутств. нарушен.	29	66%	30%	6%	2,99 лет (2,38-3,70)	2,67 лет (2,12-3,49)	
	Общая выживаемость						

	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,266						
Наличие нарушен.	78	93%	88%	86%	6,43 лет (5,62-7,24)	6,22 лет (4,78-7,55)	
Отсутств. нарушен.	29	83%	79%	79%	5,29 лет (4,17-6,40)	4,59 лет (3,44-6,31)	

¹p - log rank

3.1.4. Показатели выживаемости в зависимости от эпилептического синдрома и остроты дебюта заболевания.

Эпилептический синдром. При инфильтративных глиомах низкой степени злокачественности одним из наиболее первых и частых клинических проявлений является эписиндром. Как следует из таблицы 23, в группе пациентов с ГНСЗ, у которых до начала лечения в клинической симптоматике эпилептического синдрома отмечено не было показатели беспрогрессивной и общей выживаемости оказались ниже по сравнению с группой больных, у которых эписиндром был выявлен ($p=0,003$ и $p=0,000$, соответственно).

Таблица 23. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от наличия эписиндрома.

Эписин- дром	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,003						
Отсутств.	31	42%	25%	8%	2,33 лет (1,68-3,09)	1,70 лет (1,13-2,64)	
Наличие	76	82%	39%	24%	4,35 лет (3,74-4,96)	3,53 лет (2,89-4,41)	
	Общая выживаемость						

	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
Отсутств.	31	70%	62%	46%	3,75 лет (2,91-4,77)	3,36 лет (2,15-4,43)	
Наличие	76	99%	95%	95%	7,09 лет (6,24-7,88)	7,04 лет (5,55-8,29)	

¹p - log rank

Дебют заболевания. В нашем исследовании у пациентов с ГНСЗ в ряде случаев был отмечен острый дебют симптомов заболевания, когда на этапе постановки диагноза больных госпитализировали в неврологический стационар с предварительным диагнозом инсульт. Однако, в последующем диагноз не был подтвержден, а была выявлена внутримозговая опухоль. При этом, как следует из таблицы 24, в группе пациентов с псевдоинсультным течением заболевания БПВ и ОВ оказались ниже по сравнению с группой больных с постепенным развитием заболевания ($p=0,055$ и $p=0,000$, соответственно).

Таблица 24. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от остроты дебюта заболевания.

Дебют заболе- вания	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,055						
Постепен- ный	97	72%	36%	22%	3,94 лет (3,40-4,49)	3,04 лет (2,60-3,97)	
Острый	10	50%	0%	0%	2,09 лет (1,28-2,92)	2,10 лет (0,94-3,27)	
	Общая выживаемость						

	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
Постепен- ный	97	94%	90%	90%	6,42 лет (5,76-7,11)	6,01 лет (4,88-7,38)	
Острый	10	58%	39%	0%	3,19 лет (1,90-4,57)	2,45 лет (1,45-4,85)	

¹p - log rank

3.1.5. Показатели выживаемости в зависимости от способности опухоли к накоплению контрастного препарата.

До начала лечения всем пациентам с ГНСЗ было выполнено МРТ головного мозга (режимы: T1-, T1- с контрастом), при этом, определялось наличие или отсутствие накопления контраста в опухоли (таблица 25). Статистически достоверной разницы между группами сравнения при оценке БПВ и ОВ получено не было ($p=0,277$ и $p=0,282$, соответственно).

Таблица 25. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от наличия накопления контрастного препарата в опухоли.

Накоп- ление контраста	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,277						
Отсутств.	88	72%	36%	22%	3,95 лет (3,38-4,57)	3,05 лет (2,64-4,12)	
Наличие	19	63%	31%	16%	2,88 лет (1,94-3,85)	2,52 лет (1,70-3,43)	

	Общая выживаемость						
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,282						
Отсутств.	88	92%	87%	85%	6,49 лет (5,67-7,22)	6,22 лет (4,89-7,59)	
Наличие	19	84%	79%	79%	4,40 лет (3,37-5,39)	3,98 лет (3,08-5,69)	

¹p - log rank

3.1.6. Показатели выживаемости в зависимости от степени хирургической резекции опухоли.

В ходе исследовательской работы степень хирургической резекции у пациентов с ГНСЗ определялась при проведении контрольной КТ головного мозга с контрастом. В группе пациентов с субтотальной и парциальной резекцией опухоли отмечены более низкие показатели БПВ и ОВ по сравнению с группой пациентов с тотальным удалением опухоли ($p=0,547$ и $p=0,446$, соответственно). Недостоверность полученных различий между группами сравнения, по всей видимости, объясняется отсутствием при проведении контрольного исследования после операции МРТ-диагностики, и недостаточной информативностью КТ-исследования (таблица 26).

Таблица 26. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от степени хирургической резекции опухоли.

Степень резекции	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,547						

СТБ	38	71%	37%	19%	3,90 лет (3,02-4,77)	3,43 лет (2,50-4,33)	
СТР + ПР	41	61%	26%	22%	3,28 лет (2,51-4,19)	2,38 лет (1,97-2,97)	
ТР	28	82%	43%	22%	4,29 лет (3,36-5,21)	4,29 лет (2,81-5,23)	
Общая выживаемость							
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,446						
СТБ	38	89%	87%	87%	6,23 лет (5,25-7,37)	5,38 лет (4,59-7,44)	
СТР + ПР	41	90%	79%	74%	5,24 лет (4,25-6,19)	4,68 лет (3,08-6,83)	
ТР	28	92%	92%	92%	7,27 лет (5,82-9,00)	6,56 лет (4,90-9,85)	

¹p - log rank

3.2. Корреляционный и многофакторный анализ прогностических факторов.

3.2.1. Корреляционный анализ.

Перед проведением многофакторного анализа с целью выявления мультиколлинеарности между анализируемыми прогностическими факторами у пациентов с ГНСЗ был проведен парный корреляционный анализ Пирсона (r). Оценивалось наличие корреляций как между различными прогностическими факторами, так и наличие корреляций между прогностическими факторами и вероятностью развития рецидива и летального исхода у пациентов с ГНСЗ. Необходимо отметить, что между

неврологическим дефицитом и индексом Карновского было отмечено наличие явления мультиколлинеарности ($r=0,82$). При сравнении выраженности корреляционной связи неврологического дефицита и индекса Карновского с вероятностью развития рецидива и наступления летального исхода большее значение коэффициента корреляции Пирсона оказалось у индекса Карновского, что свидетельствует о большей значимости уровня индекса Карновского, чем неврологического дефицита (таблица 27). Также мультиколлинеарность отмечена между наличием смещения срединных структур головного мозга и распространенностью опухоли ($r = 0,87$), так как одна группа сравнения у этих двух прогностических признаков совпадает. При этом, у распространенности опухоли отмечается большее значение коэффициента корреляции с вероятностью наступления летального исхода, а у смещения срединных структур головного с вероятностью развития рецидива (таблица 27).

Таблица 27. Статистические данные парного корреляционного анализа Пирсона для различных прогностических факторов супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Факторы	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
Гистология														
Возраст														
Размеры опухоли														
Наличие смещения														
Распростр. опухоли														
Неврологический дефицит														
Индекс Карновского														
Эписиндром														
Психический статус														
Дебют заболевания														
Накопление контраста														
Степень резекции опухоли														
Рецидив (БПВ)														
Летальный исход (ОВ)														

1	1	«-» 0,04	«+» 0,02	«+» 0,20	«+» 0,12	«+» 0,12	«+» 0,14	«-» 0,06	«+» 0,07	«-» 0,02	«+» 0,14	«+» 0,07	«+» 0,11	«+» 0,18
2	«-» 0,04	1	«+» 0,14	«+» 0,14	«+» 0,16	«+» 0,21	«+» 0,16	«-» 0,32	«+» 0,74	«+» 0,13	«+» 0,57	«-» 0,15	«+» 0,04	«+» 0,19
3	«+» 0,02	«+» 0,14	1	«+» 0,34	«+» 0,71	«+» 0,07	«+» 0,19	«-» 0,38	«+» 0,13	«+» 0,16	«+» 0,17	«-» 0,30	«-» 0,02	«+» 0,36
4	«+» 0,20	«+» 0,14	«+» 0,34	1	«+» 0,87	«+» 0,23	«+» 0,37	«-» 0,29	«+» 0,03	«+» 0,33	«+» 0,12	«-» 0,15	«+» 0,13	«+» 0,42
5	«+» 0,12	«+» 0,16	«+» 0,71	«+» 0,87	1	«+» 0,21	«+» 0,37	«-» 0,38	«+» 0,10	«+» 0,32	«+» 0,19	«-» 0,28	«+» 0,06	«+» 0,44
6	«+» 0,12	«+» 0,21	«+» 0,07	«+» 0,23	«+» 0,21	1	«+» 0,82	«-» 0,26	«+» 0,20	«+» 0,42	«+» 0,18	«+» 0,03	«+» 0,01	«+» 0,41
7	«+» 0,14	«+» 0,16	«+» 0,19	«+» 0,37	«+» 0,37	«+» 0,82	1	«-» 0,36	«+» 0,15	«+» 0,57	«+» 0,14	«+» 0,01	«+» 0,07	«+» 0,56
8	«-» 0,06	«-» 0,32	«-» 0,38	«-» 0,29	«-» 0,38	«-» 0,26	«-» 0,36	1	«-» 0,21	«-» 0,29	«-» 0,19	«-» 0,02	«+» 0,06	«-» 0,43
9	«+» 0,07	«+» 0,74	«+» 0,13	«+» 0,03	«+» 0,10	«+» 0,20	«+» 0,15	«-» 0,21	1	«+» 0,02	«+» 0,76	«-» 0,12	«+» 0,04	«+» 0,10
10	«-» 0,02	«+» 0,13	«+» 0,16	«+» 0,33	«+» 0,32	«+» 0,42	«+» 0,57	«-» 0,29	«+» 0,02	1	«+» 0,10	«+» 0,04	«-» 0,04	«+» 0,41
11	«+» 0,14	«+» 0,57	«+» 0,17	«+» 0,12	«+» 0,19	«+» 0,18	«+» 0,14	«-» 0,19	«+» 0,76	«+» 0,10	1	«-» 0,10	«-» 0,07	«+» 0,08
12	«+» 0,07	«-» 0,15	«-» 0,30	«-» 0,15	«-» 0,28	«+» 0,03	«+» 0,01	«-» 0,02	«-» 0,12	«+» 0,04	«-» 0,10	1	«+» 0,08	«-» 0,02
13	«+» 0,11	«+» 0,04	«-» 0,02	«+» 0,13	«+» 0,06	«+» 0,01	«+» 0,07	«+» 0,06	«+» 0,04	«-» 0,04	«-» 0,07	«+» 0,08	1	«+» 0,18
14	«+» 0,18	«+» 0,19	«+» 0,36	«+» 0,42	«+» 0,44	«+» 0,41	«+» 0,56	«-» 0,43	«+» 0,10	«+» 0,41	«+» 0,08	«-» 0,02	«+» 0,18	1

В таблице приведены значения коэффициента корреляции Пирсона(r). Мультиколлинеарность возникает при $r > 0,8$. Значимость коэффициента корреляции Пирсона (r) оценивалась по двустороннему критерию значимости.

3.2.2. Многофакторный анализ.

С учетом результатов корреляционного анализа в многофакторный анализ включались по отдельности такие факторы прогноза, как неврологический дефицит и ИК, а также распространенность опухоли и наличие смещение срединных структур головного мозга. Кроме того, учитывая, что в основу распространенности опухоли включены размеры опухолевого образования одновременно в многофакторный анализ не включались прогностические факторы распространенность и размеры опухоли. В таблице 28 и 29 представлены результаты многофакторного анализа по показателю БПВ и ОВ. Стоит отметить, что наиболее значимыми

факторам прогноза оказались возраст и гистология, а также распространенность опухоли, индекс Карновского и эписиндром. К неблагоприятным факторам прогноза относятся возраст 40 лет и более, гистологическое заключение – диффузная астроцитома, индекс Карновского – 50-70%, отсутствие эписиндрома в клинической симптоматике, ДС (\geq 6см, нет ДС – промежуточная группа прогноза). Необходимо отметить, что по представленным данным для распространенности опухоли, эписиндрома и Индекса Карновского по данным многофакторного анализа в некоторых случаях получены не достоверные различия. При этом, у всех наиболее значимых факторов прогноза (в том числе эписиндром) как по показателю БПВ, так и по показателю ОВ, отмечена меньшая вероятность развития рецидива и наступления летального исхода у пациентов в возрасте < 40 лет, с морфологически верифицированной олигоастроцитомой и олигодендроглиомой, индексом Карновского – 80-100%, при наличии эписиндрома, а также в группе с размером опухоли < 6 см (нет ДС). Необходимо отметить, что степень резекции опухоли не оказала значимого влияния на риск развития рецидива и наступления летального исхода, вероятно, по причине недостаточной информативности КТ головного мозга при проведении контрольного исследования после операции.

Таблица 28. Многофакторный анализа прогностических факторов у пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по показателю беспрогрессивной выживаемости.

Прогностические факторы	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Гистология	Олиго-	1	-	-	0,012
	Астро-	1,809	1,138	2,874	
Возраст	< 40 лет	1	-	-	0,012
	≥ 40 лет	2,484	1,223	5,048	
Распространенность опухоли	ДС	1	-	-	0,036
	≥ 6 см	0,541	0,287	1,022	0,058

	< 6см	0,429	0,218	0,843	0,014
Индекс Карновского	80-100%	1	-	-	0,061
	50-70%	1,791	0,973	3,294	
Эписиндром	Отсутствие	1	-	-	0,265
	Наличие	0,720	0,404	1,282	
Психический статус	Есть нарушения	1	-	-	0,833
	Нет нарушений	0,907	0,366	2,247	
Дебют заболевания	Постепенный	1	-	-	0,732
	Острый	0,848	0,331	2,176	
Накопление контраста	Отсутствие	1	-	-	0,178
	Наличие	0,550	0,231	1,312	
Степень хирургической резекции	ТР	1	-	-	0,699
	СТР + ПР	1,110	0,561	2,198	0,765
	СТБ	0,889	0,474	1,666	0,713

Таблица 29. Многофакторный анализ прогностических факторов у пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по показателю общей выживаемости.

Прогностические факторы	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Гистология	Олиго-	1	-	-	0,001
	Астро-	43,084	4,567	406,421	
Возраст	< 40 лет	1	-	-	0,038
	≥ 40 лет	5,565	1,104	28,050	
Распространенность опухоли	ДС	1	-	-	0,035
	≥ 6см	0,223	0,044	1,129	0,070
	< 6см	0,027	0,001	0,754	0,033

Индекс Карновского	80-100%	1	-	-	0,001
	50-70%	22,920	3,527	148,928	
Эписиндром	Отсутствие	1	-	-	0,054
	Наличие	0,180	0,031	1,032	
Психический статус	Есть нарушения	1	-	-	0,175
	Нет нарушений	0,180	0,015	2,151	
Дебют заболевания	Постепенный	1	-	-	0,648
	Острый	1,386	0,342	5,621	
Накопление контраста	Отсутствие	1	-	-	0,786
	Наличие	0,708	0,058	8,623	
Степень хирургической резекции	ТР	1	-	-	0,139
	СТР + ПР	2,039	0,167	24,890	0,577
	СТБ	0,413	0,057	3,013	0,383

3.3. Прогностические группы РАПФ для первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности и сравнительный анализ их эффективности.

В результате ретроспективного анализа прогностических факторов (РАПФ) были определены наиболее значимые факторы прогноза для супратенториальных инфильтративных ГНСЗ: гистологическая форма опухоли, возраст пациентов, распространенность опухоли, индекс Карновского и эписиндром. На основании данных факторов в последующем было выделено 5 групп прогноза (таблица 30). Особенностью данного подхода формирования прогностических групп является необходимость первоначально установить значение основных прогностических признаков, а именно гистологии, возраста и распространенности опухоли, а затем

необходимо учитывать дополнительные факторы прогноза - индекс Карновского и эписиндром. Данные прогностические группы по сравнению с прогностическими группами, предложенными EORTC, AOP, ANP, позволяют выделить наиболее важные критерии, а также учитывать клинические проявления заболевания. Стоит обратить внимание, что в сформированных прогностических группах EORTC, AOP, ANP в равной степени с распространенностью опухолевого образования, гистологией и возрастом учитывалась и клиническая симптоматика, что с нашей точки зрения способствовало не корректному определению прогноза. Кроме того, как показывают прогностические группы РАПФ у пациентов с наиболее благоприятным прогнозом (прогностическая группа I) клиническая симптоматика значимо не влияет на течение заболевания. В таблице 31, на рисунках 8, 9 представлены результаты анализа БПВ и ОВ пациентов с инфильтративными ГНСЗ в зависимости от принадлежности к прогностической группе. В таблицах 32, 33, на рисунках 10 и 11 приведены результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса прогностических групп РАПФ.

Таблица 30. Прогностические группы РАПФ¹ для супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности.

Прогности- ческие группы	Гистология, Возраст, Распространенность опухоли	Индекс Карновского Эписиндром
I	Олиго- ² , <40 лет, < 6см Олиго-, <40 лет, ≥ 6см Олиго-, ≥40 лет, < 6см	<i>Индекс Карновского – 50-100% Эписиндром - «+» или «-»</i>
II	Олиго-, <40 лет, ДС ⁴ Олиго-, ≥40 лет, ≥ 6см Олиго-, ≥40 лет, ДС Астро- ³ , <40 лет, < 6см Астро-, <40 лет, ≥ 6см	<i>Индекс Карновского – 80-100% Эписиндром - «+»</i>

	Астро-, ≥ 40 лет, < 6 см	
III	Олиго-, < 40 лет, ДС Олиго-, ≥ 40 лет, ≥ 6 см Олиго-, ≥ 40 лет, ДС Астро-, < 40 лет, < 6 см Астро-, < 40 лет, ≥ 6 см Астро-, ≥ 40 лет, < 6 см	<i>Индекс Карновского – 80-100%</i> <i>Эписиндром - «-»</i> или <i>Индекс Карновского – 50-70%</i> <i>Эписиндром - «+» или «-»</i>
IV	Астро-, < 40 лет, ДС Астро-, ≥ 40 лет, ≥ 6 см Астро-, ≥ 40 лет, ДС	<i>Индекс Карновского – 80-100%</i> <i>Эписиндром - «+»</i>
V	Астро-, < 40 лет, ДС Астро-, ≥ 40 лет, ≥ 6 см Астро-, ≥ 40 лет, ДС	<i>Индекс Карновского – 80-100%</i> <i>Эписиндром - «-»</i> или <i>Индекс Карновского – 50-70%</i> <i>Эписиндром - «+» или «-»</i>

¹РАПФ – ретроспективный анализ прогностических факторов, ²«Олиго-» - Олигодендроглиома, Олигоастроцитомы, ³«Астро-» - Астроцитомы, ⁴ДС – дислокационный синдром

Таблица 31. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов по группам прогноза для пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп РАПФ.

Прогности- ческие группы	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
I	36	81%	48%	30%	4,79 лет (3,80-5,82)	4,28 лет (3,06-5,28)	
II	28	86%	41%	25%	4,63 лет (3,71-5,58)	4,00 лет (2,78-5,64)	
III	18	78%	30%	10%	3,23 лет (2,43-4,04)	3,00 лет (2,44-4,01)	

IV	10	50%	13%	8%	2,24 лет (1,24-3,71)	1,82 лет (0,77-2,60)	
V	15	20%	0%	0%	1,34 лет (0,87-1,92)	1,16 лет (0,54-1,73)	
Общая выживаемость							
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹
	0,000						
I	36	100 %	100 %	100 %	7,91 лет (6,77-9,02)	8,27 лет (6,57-9,52)	
II	28	100 %	100 %	100 %	7,22 лет (6,03-8,49)	6,55 лет (5,04-9,37)	
III	18	94%	79%	63%	5,26 лет (4,15-6,62)	4,70 лет (3,67-6,34)	
IV	10	88%	74%	74%	4,04 лет (2,33-5,87)	2,74 лет (1,57-6,54)	
V	15	42%	32%	0%	2,21 лет (1,49-3,06)	1,77 лет (1,24-2,87)	

¹p - log rank

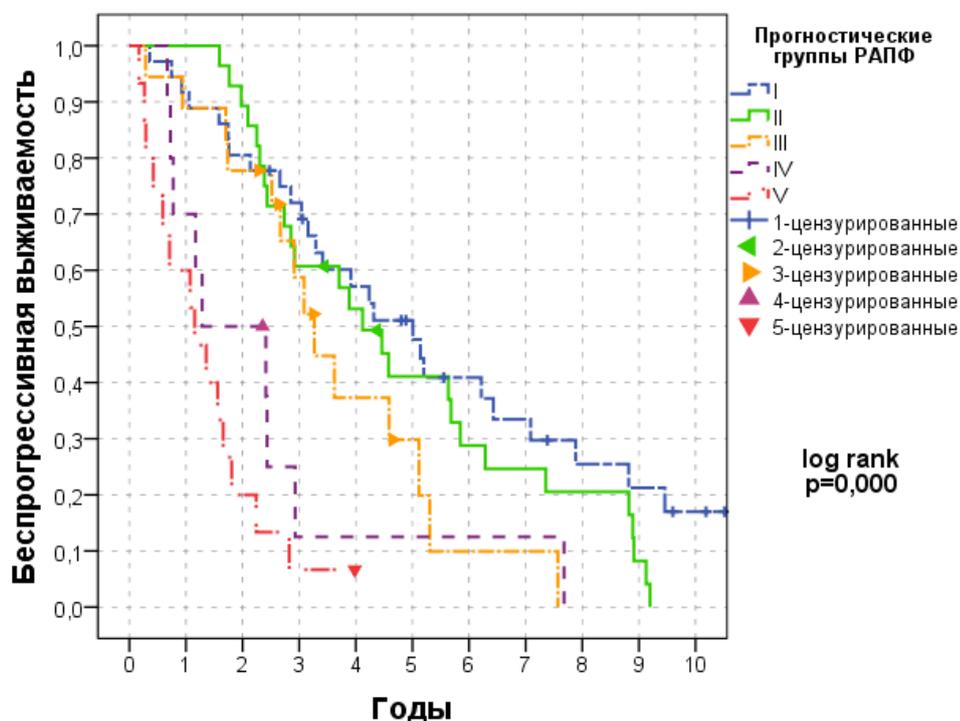


Рис. 8. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической

группы РАПФ.

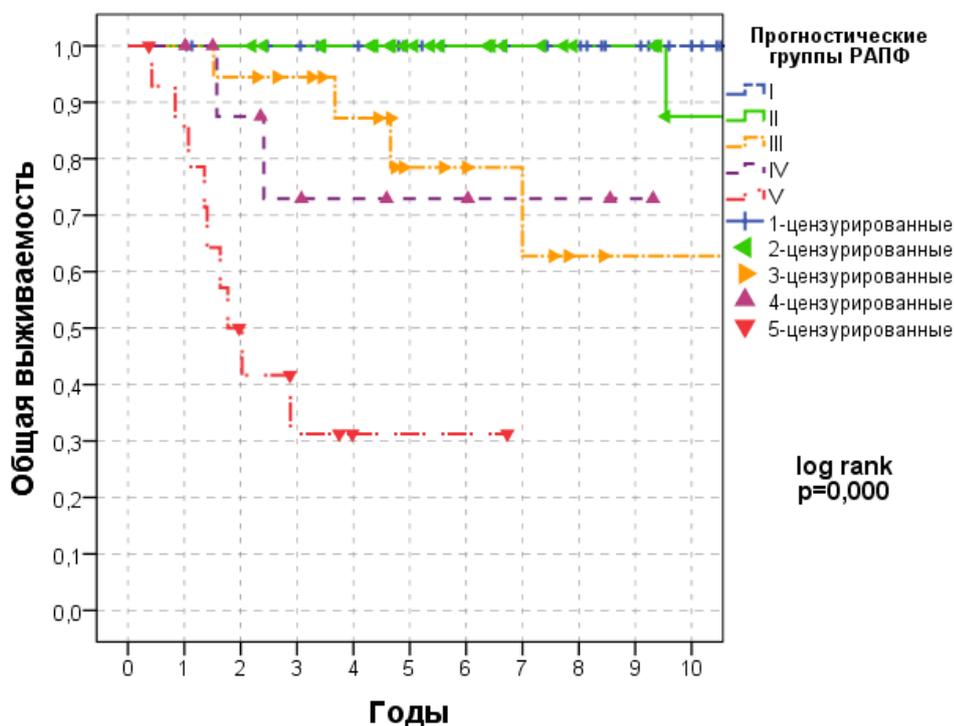


Рис. 9. Показатель общей выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической группы РАПФ.

Таблица 32. Многофакторный анализ отдельных прогностических групп для супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю беспрогрессивной выживаемости прогностических групп РАПФ.

Прогностические группы РАПФ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы	V	1	-	-	0,000
	IV	0,441	0,187	1,038	0,061
	III	0,242	0,112	0,520	0,000
	II	0,169	0,083	0,342	0,000
	I	0,120	0,059	0,246	0,000

Таблица 33. Многофакторный анализ отдельных прогностических групп для супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю общей выживаемости прогностических групп РАПФ.

Прогностические группы РАПФ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы	V	1	-	-	0,001
	IV	0,187	0,038	0,908	0,038
	III	0,130	0,035	0,478	0,002
	II	0,012	0,001	0,123	0,000
	I	0,000	0,000	+ ∞	0,927

Стоит отметить, что значимых различий по показателю общей выживаемости между I и V прогностическими группами РАПФ не было выявлено, что объясняется отсутствием случаев летального исхода в I прогностической группе РАПФ за период наблюдения.

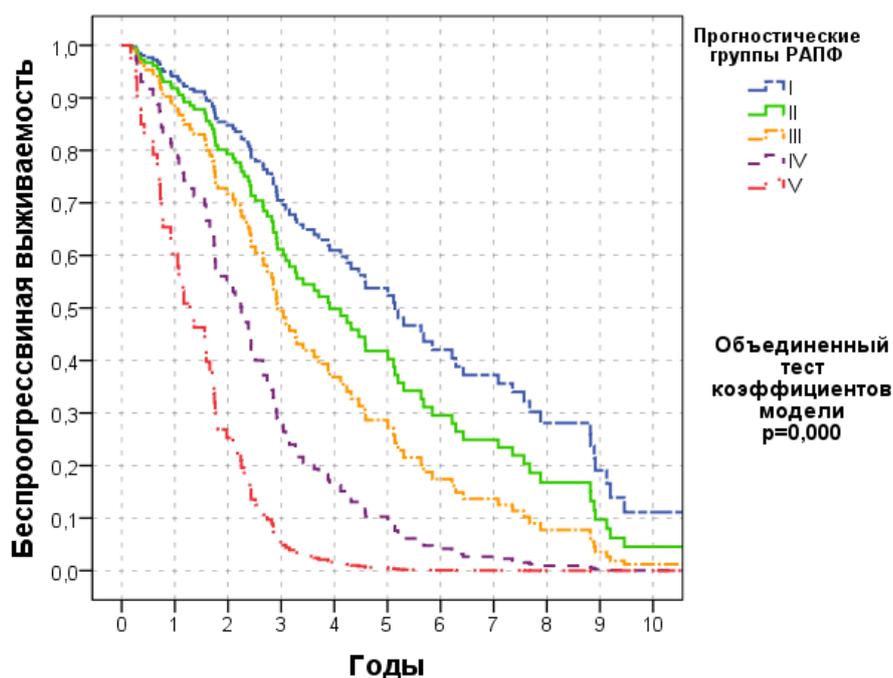


Рис. 10. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической группы РАПФ по данным многофакторного анализа.

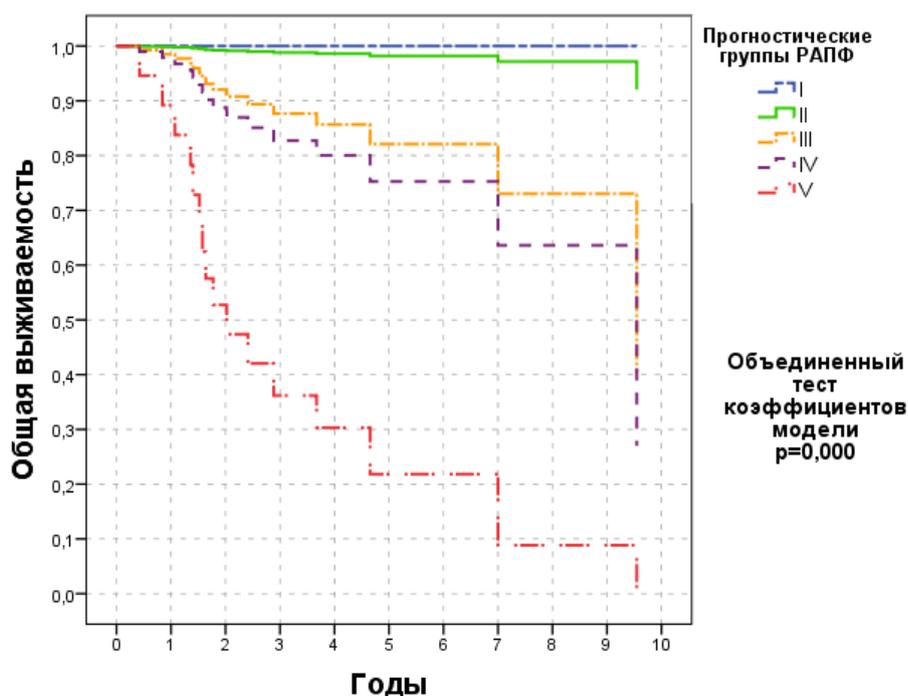


Рис. 11. Общая выживаемость пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической группы РАПФ по данным многофакторного анализа.

Для оценки эффективности подхода формирования прогностических групп проведен попарный сравнительный анализ прогностических групп РАПФ и прогностических групп EORTC, AOP (ANP, RUSSCO) и NCCN. Результаты данного анализа представлены в таблицах 34 и 35. При этом, необходимо отметить, что прогностические группы РАПФ оказались значимы по показателю БПВ и ОВ при сравнении с прогностическими группами AOP и NCCN. В то же время, прогностические группы EORTC и прогностические группы РАПФ оказали статистически значимое влияние на показатель ОВ. При этом, прогностические группы РАПФ при оценке показателей БПВ были статистически значимы, а прогностические группы EORTC статистически не значимы. Таким образом, можно отметить, что при проведении регрессионного анализа была выявлена большая статистическая значимость сформированных прогностических групп РАПФ по сравнению с уже существующими.

Таблица 34. Сравнительный анализ эффективности различных прогностических групп с прогностическими группами РАПФ по показателю беспрогрессивной выживаемости.

Прогностические группы	Прогностические группы EORTC	Прогностические группы AOP	Прогностические группы NCCN
Сравнимые группы	0,109*	0,942*	0,284*
Прогностические группы РАПФ	0,024*	0,000*	0,000*

*Значение p по данным регрессионного анализа Кокса.

Таблица 35. Сравнительный анализ эффективности различных прогностических моделей с прогностической моделью РАПФ по показателю общей выживаемости.

Прогностические группы	Прогностические группы EORTC	Прогностические группы AOP	Прогностические группы NCCN
Сравнимые группы	0,040*	0,436*	0,849*
Прогностические группы РАПФ	0,050*	0,000*	0,000*

*Значение p по данным регрессионного анализа Кокса.

3.4. Характеристика рецидивной опухоли супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

Всего из 107 пациентов общей группы исследования после завершения лечения первичной опухоли супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности прогрессирование было выявлено у 90 пациентов (84,1%).

Морфологическая верификация диагноза из тех пациентов, у которых был зафиксирован рецидив, была проведена только у 43 пациентов (47,8%). При этом, у 21 пациента (48,8%) после проведения гистологического исследования была диагностирована инфильтративная глиома низкой степени злокачественности WHO Grade II (диффузная астроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома), в то время как у 22 пациентов (51,2%) после проведения морфологического исследования была верифицирована глиома высокой степени злокачественности WHO Grade III-IV (анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома, глиобластома).

Сроки развития рецидива. Прогностические группы РАПФ оказывают значимое влияние на сроки развития рецидива. При этом, независимо от группы прогноза по нашим данным прогрессирование опухолевого процесса могло быть зафиксировано в первые 1-2 года или более отдалённый период наблюдения после завершения лечения первичной опухоли. Все пациенты, у которых был выявлен рецидив заболевания были разделены на три группы сравнения в зависимости от времени выявления рецидива (таблица 36). При этом, группа пациентов, у которых прогрессирование процесса было выявлено в течение первых 2-х лет, имела наиболее низкие показатели общей выживаемости. В тоже время, в группе пациентов, у которых рецидив был диагностирован спустя 5 лет и более после начала лечения первичной опухоли, не было зафиксировано случаев летального исхода ($p=0,000$).

Таблица 36. Показатели общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости сроков развития прогрессирования.

Сроки развития рецидива	Общая выживаемость						
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P ¹

	0,000						
< 2-х лет	31	63%	54%	54%	3,52 лет (2,48-4,68)	2,02 лет (1,52-3,90)	
≥ 2-х лет, < 5-ти лет	35	100%	93%	87%	6,43 лет (4,84-7,34)	6,44 лет (4,84-7,34)	
≥ 5-ти лет	24	100%	100%	100%	9,80 лет (8,80-10,89)	9,38 лет (8,45-11,53)	

¹p - log rank

ГЛАВА 4. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

4.1. Анализ показателей беспрогрессивной и общей выживаемости в зависимости от параметров радиотерапии при лечении первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

4.1.1. Показатели выживаемости в зависимости от режима фракционирования. В ходе данного исследования проведено сравнение эффективности гипофракционирования (РОД 3Гр), динамического (РОД 2-3Гр) и стандартного (РОД 1,8Гр и 2Гр) режимов фракционирования РТ. Необходимо отметить, что наиболее высокие показатели БПВ и ОВ были отмечены в группе пациентов, проходивших курс РТ в режиме стандартного фракционирования (таблица 37). При этом, наиболее низкие показатели выживаемости отмечались в группе пациентов с РОД 3Гр (режим гипофракционирования), а промежуточные значения показателей БПВ и ОВ были отмечены у пациентов, проходивших РТ с РОД 2-3Гр. Разница в

показателях БПВ и ОВ была статистически значимой ($p=0,001$ и $p=0,000$, соответственно).

Прогностические группы III-V РАПФ. Из 43 пациентов, III-V групп РАПФ у 26 до прогрессирования опухолевого процесса применялся курс РТ. При этом, у 10 пациентов радиотерапия была реализована в режиме стандартного фракционирования, а у 16 в режиме гипофракционирования и динамического фракционирования. Показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней БПВ в группе пациентов со стандартным режимом фракционирования составили 80%, 40%, 20%, соответственно, а среди пациентов с динамическим фракционированием и гипофракционированием показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней БПВ были 25%, 0%, 0% (рисунок 12). При этом, как по критерию log rank ($p=0,024$), так и по критерию Breslow ($p=0,018$) была отмечена статистически достоверная разница по показателям БПВ.

Таблица 37. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от режима фракционирования адьювантной радиотерапии.

Режим фракциониров.	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P
							0,001 ¹ 0,000 ²
РОД 1,8Гр и 2Гр	29	79%	48%	33%	4,28 лет (3,33-5,21)	3,70 лет (2,41-5,03)	
РОД 2-3Гр	15	60%	39%	39%	3,84 лет (2,51-5,38)	3,16 лет (1,71-3,98)	
РОД 3Гр	9	33%	0%	0%	1,26 лет (0,67-1,92)	1,07 лет (0,38-2,42)	
	Общая выживаемость						
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P

							0,000 ¹ 0,000 ²
РОД 1,8Гр и 2Гр	29	100 %	96%	96%	5,69 лет (4,71-6,73)	4,89 лет (4,18-6,66)	
РОД 2-3Гр	15	67%	59%	59%	4,38 лет (3,07-5,93)	3,98 лет (1,94-5,03)	
РОД 3Гр	9	44%	0%	0%	1,65 лет (1,16-2,19)	1,64 лет (0,97-2,43)	

¹p - log rank, ²p - Breslow

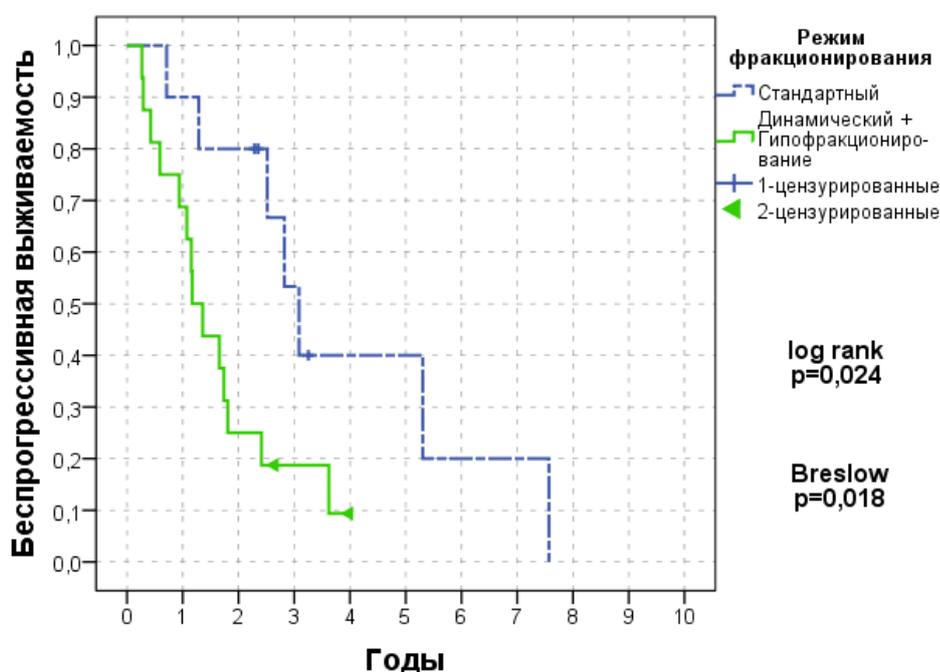


Рис. 12. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от режима фракционирования радиотерапии.

Как следует из рисунка 13, показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней ОВ в группе пациентов со стандартным режимом фракционирования были выше по сравнению с группой пациентов с динамическим режимом фракционирования и гипофракционированием. При этом, 2-х, 5-ти и 7-и летняя ОВ в группе пациентов с гипофракционированием и динамическим режимом фракционирования составила 36%, 0% и 0%, соответственно, а в группе

пациентов со стандартным режимом фракционирования показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней ОВ были 100%, 86 и 86%. Разница между показателями ОВ в группах сравнения была статистически достоверной (log rank $p=0,002$, Breslow $p=0,003$).

Прогностические группы I-II РАПФ. Из 64 пациентов I-II прогностических групп РАПФ 27 больных прошли курс радиотерапии. При этом, 8 пациентам был проведен курс РТ в режиме стандартного фракционирования, а 19 - в режиме динамического фракционирования и в режиме гипофракционирования. Необходимо отметить, что все пациенты I-II групп РАПФ, проходившие курс радиотерапии в настоящее время продолжают наблюдение и ни у одного из них не был зафиксирован летальный исход. При оценке показателей БПВ, как по критерию log rank ($p=0,103$), так и по критерию Breslow ($p=0,220$) достоверных различий между группами сравнения не оказалось. Показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней БПВ в группе пациентов со стандартным режимом фракционирования составили 100%, 71% и 71%, соответственно, а в группе пациентов с гипофракционированием и динамическим фракционированием 79%, 53%, 38% (рисунок 14). Отмечается тенденция к более высоким показателям БПВ в группе пациентов со стандартным режимом фракционирования.

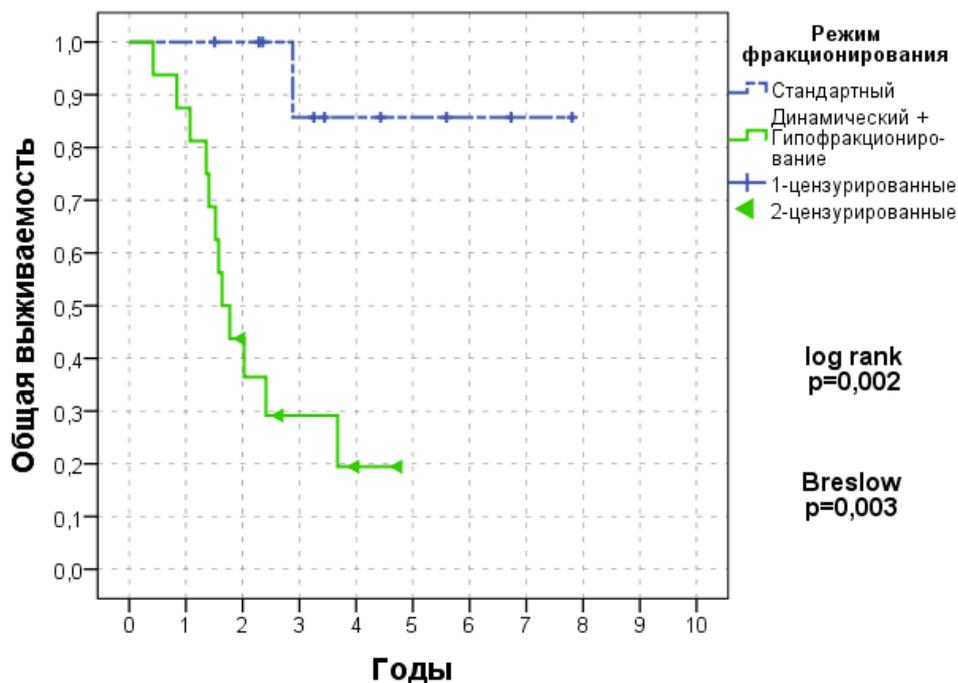


Рис. 13. Показатель общей выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от режима фракционирования радиотерапии.

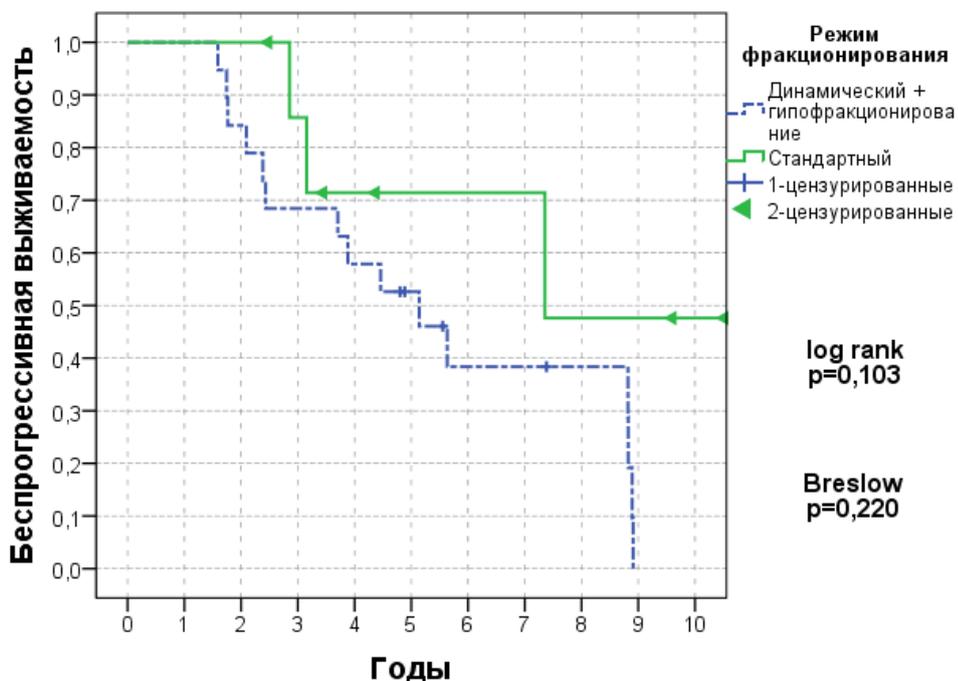


Рис. 14. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп I-II РАПФ в зависимости от режима фракционирования радиотерапии.

4.1.2. Показатели выживаемости в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы.

Уровни суммарных очаговых доз, рассчитанные по модели ВДФ. При оценке влияния уровня суммарно очаговой дозы, рассчитанной по модели ВДФ, на показатели беспродвинутой и общей выживаемости не было получено статистически достоверных различий между группами сравнения ($p=0,195$ и $p=0,531$, соответственно). При этом, у пациентов с СОД ≥ 54 Гр, < 60 Гр показатели БПВ и ОВ были ниже по сравнению с группами больных с уровнем СОД ≥ 45 Гр, < 54 Гр и СОД ≥ 60 Гр (таблица 38). Также необходимо отметить, что наиболее высокие показатели общей выживаемости отмечаются в группе пациентов с уровнем СОД ≥ 60 Гр, в то время как показатели беспродвинутой выживаемости в группе пациентов с уровнем СОД ≥ 60 Гр ниже, чем среди пациентов с уровнем СОД ≥ 45 Гр, < 54 Гр. Учитывая полученные результаты, при анализе значимости влияния уровня СОД, рассчитанной по модели ВДФ, в прогностических группах РАПФ I-II и III-V все пациенты были разделены на 2 группы сравнения относительно СОД 60Гр.

Таблица 38. Показатели беспродвинутой и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы, рассчитанной по модели ВДФ.

СОД (ВДФ)	Показатели выживаемости						
	Беспродвинутая выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P
							0,195 ¹ 0,500 ²
≥ 45 Гр, < 54 Гр	7	71%	57%	43%	5,27 лет (2,82-7,62)	5,63 лет (1,36-8,82)	
≥ 54 Гр, < 60 Гр	22	64%	18%	18%	2,64 лет (2,06-3,27)	2,40 лет (1,90-2,89)	

≥ 60Гр	24	67%	48%	36%	4,09 лет (2,96-5,25)	3,30 лет (1,81-5,06)	
Общая выживаемость							
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P
							0,531 ¹ 0,633 ²
≥ 45Гр, < 54Гр	7	71%	71%	71%	6,04 лет (3,34-8,23)	6,73 лет (1,36-9,35)	
≥ 54Гр, < 60Гр	22	82%	62%	62%	3,31 лет (2,73-4,02)	3,07 лет (2,38-4,32)	
≥ 60Гр	24	83%	83%	83%	5,44 лет (4,09-6,86)	5,12 лет (3,37-6,61)	

¹p - log rank, ²p - Breslow

Прогностические группы III-V РАПФ. Из 26 пациентов у 17 уровень подведенной СОД, рассчитанной по модели ВДФ, был ниже 60Гр, в то время как у 9 пациентов 60Гр и выше. При этом, показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней БПВ среди пациентов с уровнем СОД < 60Гр и ≥ 60Гр составили 53%, 20%, 20% и 33%, 17%, 0%, соответственно. Различия между группами сравнения не оказались статистически значимыми (log rank p=0,397, Breslow p=0,365). Также, при оценке показателей общей выживаемости в группах пациентов с уровнем СОД ниже и выше 60Гр не получено значимых различий (log rank p=0,855, Breslow p=0,731). При этом, показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней общей выживаемости в группе пациентов с уровнем СОД ниже 60Гр составили 65%, 42% и 42%, а в группе пациентов с уровнем СОД 60Гр и выше 49%, 49% и 0%, соответственно.

Прогностические группы I-II РАПФ. Из 27 пациентов у 12 уровень подведенной СОД, рассчитанной по модели ВДФ, был ниже 60Гр, а у 15 пациентов 60Гр и выше. Показатели 2-х, 5-ти, 7-и летней беспрогрессивной выживаемости составили в группе пациентов с уровнем СОД ниже 60Гр 83%,

47% и 35%, соответственно, а в группе пациентов с уровнем СОД 60Гр и выше 87%, 66% и 57% (log rank $p=0,309$, Breslow $p=0,365$).

Уровни суммарных очаговых доз, рассчитанные по модели LQ-модели. Наиболее высокие показатели БПВ и ОВ при оценке уровня суммарно очаговой дозы, рассчитанной по LQ-модели, были в группе пациентов с СОД 60Гр и выше (таблица 39). При этом, разница между группами сравнения по показателю ОВ была статистически достоверной ($p=0,036$), а по показателю БПВ достоверных различий не выявлено ($p=0,629$). В тоже время, прослеживается тенденция к увеличению показателей БПВ в группе пациентов с уровнем СОД ≥ 60 Гр. Однако, эти результаты не подтверждаются при проведении многофакторного анализа (см. стр.105-107).

Прогностические группы III-V РАПФ. Из 26 пациентов, прошедших курс радиотерапевтического лечения, у 10 уровень подведенной СОД, рассчитанный по LQ-модели, составил < 54 Гр, а у 16 пациентов уровень СОД был ≥ 54 Гр. При этом, показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней беспрогрессивной выживаемости были 40%, 0%, 0% и 50%, 22%, 11% в группах пациентов с СОД < 54 Гр и ≥ 54 Гр (рисунок 15). Отчетливо прослеживается тенденция к увеличению показателей БПВ в группе пациентов с уровнем СОД ≥ 54 Гр, однако, различия между группами сравнения были статистически не значимыми (log rank $p=0,336$, Breslow $p=0,268$). Как следует из рисунка 16, показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней общей выживаемости в группе пациентов с СОД < 54 Гр и СОД ≥ 54 Гр были 40%, 30%, 0% и 73%, 51%, 51%, соответственно (log rank $p=0,056$, Breslow $p=0,021$).

Таблица 39. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы, рассчитанной по LQ-модели.

СОД	Показатели выживаемости
	Беспрогрессивная выживаемость

(LQ- модель)	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P
							0,629 ¹ 0,484 ²
≥ 45Гр, < 54Гр	16	63%	48%	36%	3,38 лет (2,14-4,87)	2,56 лет (1,17-4,21)	
≥ 54Гр, < 60Гр	22	64%	23%	23%	3,11 лет (2,27-4,14)	2,14 лет (1,95-3,44)	
≥ 60Гр	15	73%	53%	38%	4,70 лет (3,32-6,00)	4,89 лет (2,75-6,16)	
Общая выживаемость							
	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P
							0,036 ¹ 0,023 ²
≥ 45Гр, < 54Гр	16	63%	56%	56%	3,85лет (2,46-5,26)	2,56 лет (1,58-5,80)	
≥ 54Гр, < 60Гр	22	86%	73%	73%	3,89 лет (3,06-4,83)	3,54 лет (2,35-4,54)	
≥ 60Гр	15	93%	93%	93%	6,27 лет (4,79-7,75)	5,57 лет (4,36-8,52)	

¹p - log rank, ²p - Breslow

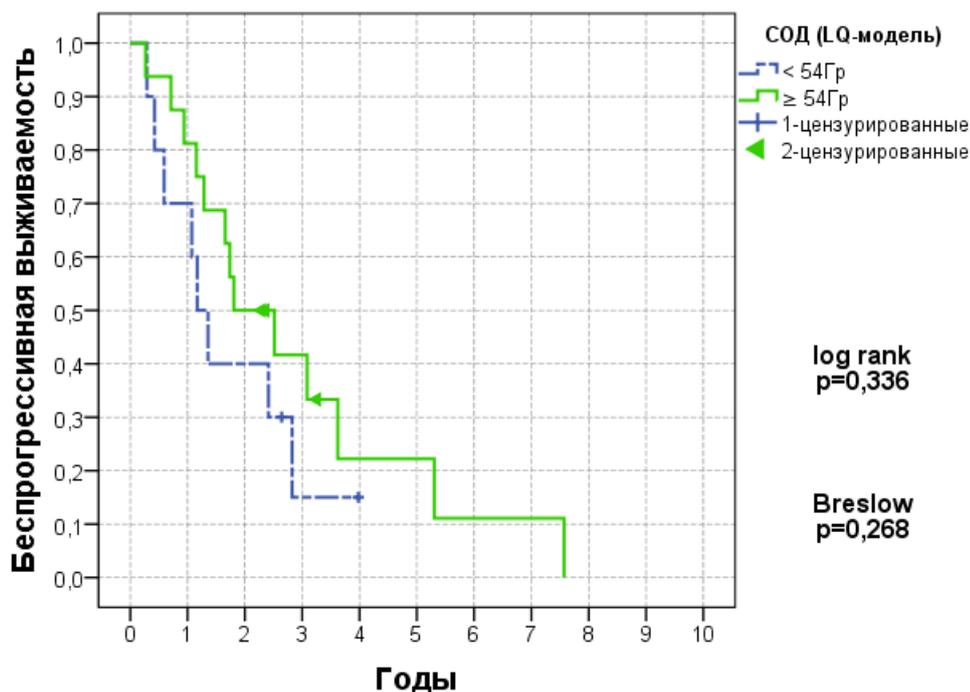


Рис. 15. Показатель беспрогрессивной выживаемости

пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы, рассчитанной по модели LQ-модели.

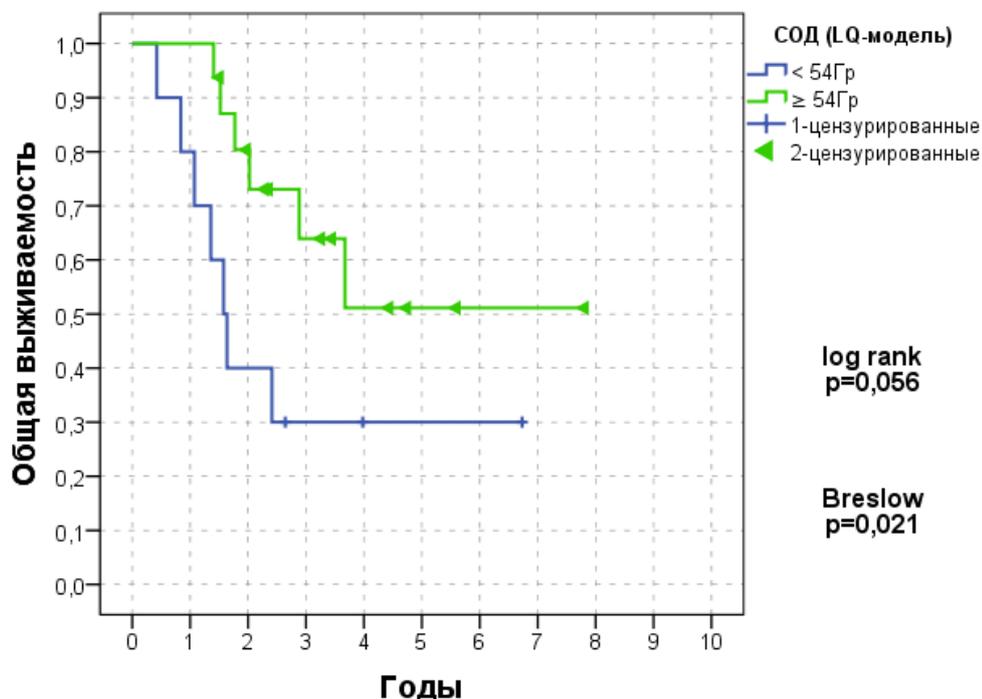


Рис. 16. Показатель общей выживаемости с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы, рассчитанной по модели LQ-модели.

Прогностические группы I-II РАПФ. Из 27 пациентов уровень подведенной СОД $< 54\text{Gr}$ и $\geq 54\text{Gr}$ был у 6 и 21 пациентов, соответственно, при этом, различий по показателям общей выживаемости отмечено не было ($p > 0,05$). Показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней беспрогрессивной выживаемости в группах сравнения с уровнем СОД $< 54\text{Gr}$ и $\geq 54\text{Gr}$ составили 100%, 100%, 75% и 81%, 47%, 40%, соответственно (log rank $p = 0,275$, Breslow $p = 0,112$).

4.1.3. Показатели выживаемости в зависимости от методик радиотерапии. В группе пациентов с проведенным 3D планированием радиотерапии показатели беспрогрессивной и общей выживаемости были выше, чем среди пациентов, которым проводилось 2D планирование радиотерапии (таблица 40). При этом, различия между группами сравнения по

показателю общей выживаемости были достоверны ($p=0,048$), в то время как по показателю беспрогрессивной выживаемости достоверных различий не было ($p=0,565$). Однако, отчетливо прослеживается тенденция к улучшению показателей беспрогрессивной выживаемости в группе пациентов с 3D планированием радиотерапии.

Прогностические группы III-V РАПФ. Из 26 пациентов, прошедших курс радиотерапии, у 21 пациента было проведено 2D планирование радиотерапии, а у 5 пациентов 3D планирование конформной радиотерапии. При этом, показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней беспрогрессивной выживаемости в группах пациентов с 2D и 3D планированием составили 43%, 20%, 20% и 60%, 20%, 0%, соответственно (рисунок 17). Различия между группами сравнения были статистически не достоверны как по критерию log rank($p=0,854$), так и Breslow($p=0,921$). Показатели 2-х, 5-ти и 7-и летней общей выживаемости для пациентов с 2D и 3D планированием были 52%, 38%, 38% и 100%, 67%, 0%, соответственно (log rank $p=0,243$, Breslow $p=0,177$). Однако, отчетливо прослеживается тенденция к увеличению показателей общей выживаемости среди пациентов с 3D планированием радиотерапии (рисунок 18).

Таблица 40. Показатели беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по группам сравнения в зависимости от методики радиотерапии.

Методики РТ	Показатели выживаемости						
	Беспрогрессивная выживаемость						
	N	2-х БПВ	5-ти БПВ	7-и БПВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P
							0,565 ¹ 0,485 ²
2D	37	65%	34%	29%	3,42 лет (2,59-4,32)	2,52 лет (2,18-3,44)	
3D	16	69%	50%	33%	4,15 лет (2,95-5,45)	4,12 лет (1,77-5,37)	
	Общая выживаемость						

	N	2-х ОВ	5-ти ОВ	7-и ОВ	Среднее (95% CI)	Медиана (95% CI)	P
							0,048 ¹ 0,042 ²
2D	37	73%	66%	66%	4,05 лет (3,26-4,98)	3,44 лет (2,37-4,65)	
3D	16	100 %	93%	93%	5,98 лет (4,42-7,61)	5,55 лет (3,44-7,38)	

¹p - log rank, ²p - Breslow

Прогностические группы I-II РАПФ. Из 27 пациентов 2D планирование радиотерапии было проведено у 16, а у 11 3D планирование радиотерапии. При этом, 2-х, 5-ти и 7-и летние показатели беспрогрессивной выживаемости в группах с 2D и 3D радиотерапией составили 94%, 53%, 44% и 73%, 64%, 51%, соответственно. Различия оказались не достоверными (log rank p=0,943, Breslow p=0,956).

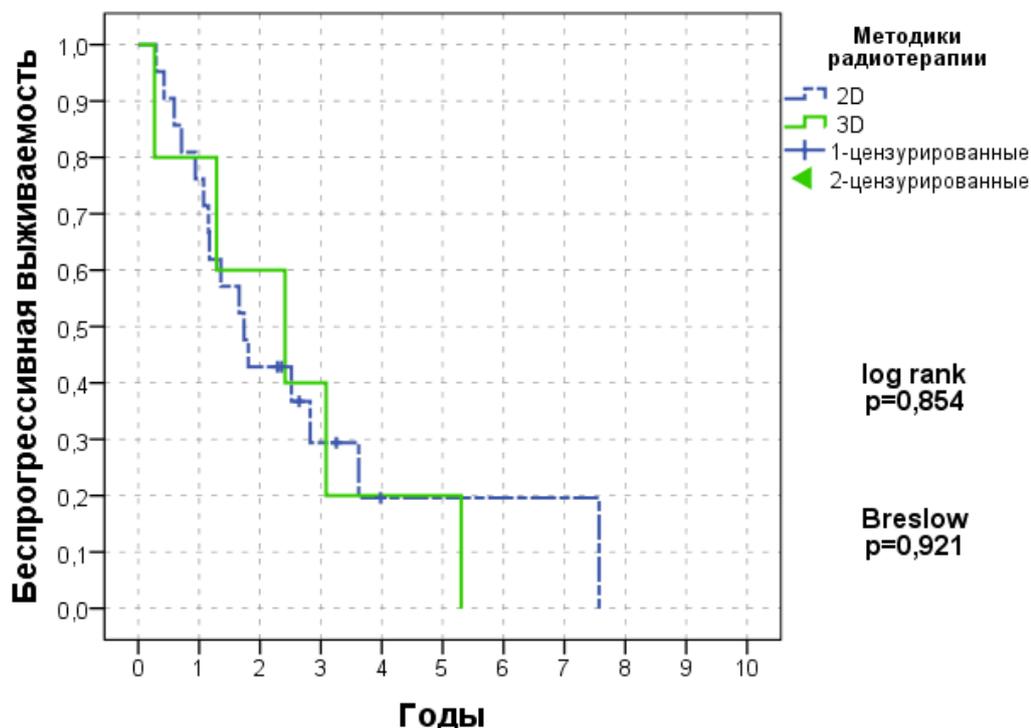


Рис. 17. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от методики радиотерапии.

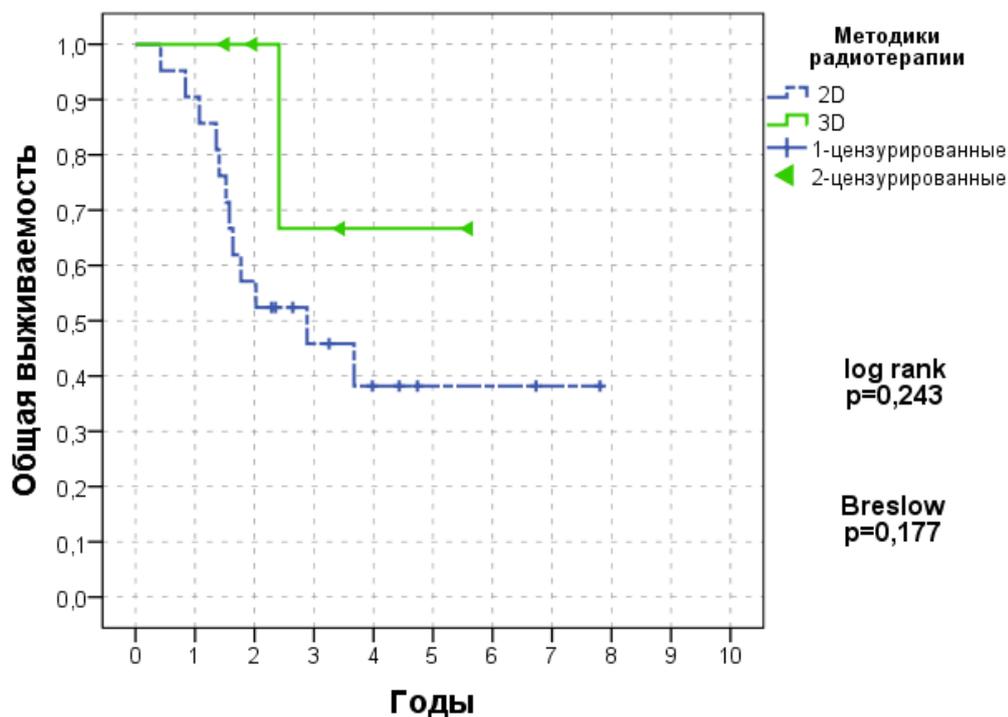


Рис. 18. Показатель общей выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от методики радиотерапии.

4.1.4. Корреляционный и многофакторный анализ параметров радиотерапии.

Корреляционный анализ параметров радиотерапии. Перед проведением многофакторного анализа был проведен корреляционный анализ параметров радиотерапии. При этом, не было выявлено явление мультиколлинеарности между проанализированными параметрами. Кроме того, при оценке эффективности моделей расчета СОД по данным корреляционного анализа наиболее значимой была LQ-модель, по сравнению с моделью ВДФ, так как имела большее значение коэффициента корреляции Пирсона (r) с вероятностью развития рецидива и наступлением летального исхода (таблица 41).

Таблица 41. Парный корреляционный анализ Пирсона между моделью ВДФ, LQ-моделью и показателями беспрогрессивной и общей выживаемости.

Сравниваемая модель	Рецидив (БПВ)	Летальный исход (ОВ)
Модель ВДФ	«-» 0,09*	«-» 0,14*

LQ-модель	«+»0,10*	«-» 0,33*
-----------	----------	-----------

*Значение коэффициента корреляции Пирсона (r).

Сравнительный анализ эффективности модели ВДФ и LQ-модели при помощи регрессионного анализа Кокса. По данным однофакторного и корреляционного анализов наибольшее влияние на показатели БПВ и ОВ оказала СОД, рассчитанная по LQ-модели, по сравнению с уровнем СОД, рассчитанной по модели ВДФ. Также, для оценки эффективности данных моделей был проведен регрессионный анализ. При этом, LQ-модель по сравнению с моделью ВДФ была статистически более значима как при оценке показателей БПВ, так и показателей ОВ (таблица 42).

Таблица 42. Сравнительный анализ эффективности расчета эквивалентной суммарной очаговой дозы при помощи модели ВДФ и LQ-модели по показателям беспрогрессивной и общей выживаемости.

Сравниваемая модель	Беспрогрессивная выживаемость	Общая выживаемость
Модель ВДФ	0,935*	0,434*
LQ-модель	0,654*	0,011*

*Значение p по данным регрессионного анализа Кокса.

Многофакторный анализ параметров радиотерапии при лечении первичной опухоли. В итоговую модель многофакторного анализа были включены прогностические группы РАПФ, радикальность хирургического лечения, уровень СОД, рассчитанный по LQ-модели, режим фракционирования и методики радиотерапии (таблица 43). При проведении регрессионного анализа по показателю беспрогрессивной выживаемости значимое влияние на результат лечения оказали прогностические группы РАПФ (p=000), режим фракционирования (p=0,016) и суммарная очаговая

доза ($p=0,054$). Также необходимо отметить, что прогностические группы РАПФ при включении в многофакторный анализ хирургического лечения и параметров радиотерапии сохранили свою значимость, и оказывали статистически достоверное влияние на вероятность развития рецидива. Среди параметров радиотерапии наиболее значимо на сроки развития рецидива повлиял режим фракционирования. При этом, гипофракционирование увеличивало вероятность развития рецидива в 5 раз по сравнению с режимом стандартного фракционирования ($p=0,010$). В группе больных с уровнем подведенной СОД ≥ 54 Гр риск развития рецидива в 2,5 раза уменьшался по сравнению с пациентами с СОД < 54 Гр ($p=0,054$). К параметрам РТ, которые меньше влияют на риск развития рецидива необходимо отнести методики радиотерапии ($p=0,537$). Недостоверность влияния радикальности хирургического лечения ($p=0,903$) на показатель беспродвинутой выживаемости, по всей видимости, объясняется большей значимостью прогностических групп РАПФ.

Таблица 43. Многофакторный анализ прогностических факторов и параметров радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю беспродвинутой выживаемости.

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы РАПФ	V	1	-	-	0,000
	IV	0,445	0,100	1,966	0,285
	III	0,150	0,044	0,512	0,002
	II	0,130	0,041	0,413	0,001
	I	0,042	0,011	0,162	0,000
Хирургическое лечение	СТБ + ПР + СТР	1	-	-	0,903
	ТР	0,942	0,361	2,458	

Режим фракционирования	Гипофракц.	1	-	-	0,016
	Динамический	0,175	0,050	0,610	0,006
	Стандартный	0,195	0,056	0,675	0,010
СОД РТ (LQ-модель)	< 54Гр	1	-	-	0,054
	≥ 54Гр	0,406	0,163	1,014	
Методики радиотерапии	2D	1	-	-	0,537
	3D	0,770	0,336	1,766	

Как следует из таблицы 44, при многофакторном анализе параметров радиотерапии и прогностических факторов по показателю общей выживаемости статистически значимое влияние на результат лечения оказали режим фракционирования ($p=0,013$) и методики радиотерапии ($p=0,007$). При этом, при проведении РТ в режиме гипофракционирования вероятность развития летального исхода была выше по сравнению с режимом стандартного фракционирования ($p=0,004$). Также необходимо отметить, что радиотерапия с 3D планированием достоверно значимо уменьшала вероятность наступления летального исхода по сравнению с 2D планированием радиотерапии ($p=0,007$).

Таблица 44. Многофакторный анализ прогностических факторов и параметров радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю общей выживаемости.

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы РАПФ	V	1	-	-	0,093
	IV	5,530	0,521	58,759	0,156
	III	0,050	0,006	0,438	0,007
	II	0,000	0,000	+ ∞	0,956
	I	0,000	0,000	+ ∞	0,948
Хирургическое лечение	СТБ + ПР + СТР	1	-	-	0,075
	ТР	0,088	0,006	0,438	

Режим фракционирования	Гипофракц.	1	-	-	0,013
	Динамический	0,022	0,001	0,385	0,009
	Стандартный	0,001	0,000	0,115	0,004
СОД РТ (LQ-модель)	< 54Гр	1	-	-	0,086
	≥ 54Гр	0,204	0,033	1,255	
Методики радиотерапии	2D	1	-	-	0,007
	3D	0,006	0,000	0,242	

При оценке влияния уровня суммарной очаговой дозы на показатель общей выживаемости отчетливо прослеживается тенденция к улучшению результатов лечения в группе пациентов с уровнем СОД ≥ 54 Гр. При этом, у пациентов с подведенной СОД менее 54Гр вероятность наступления летального исхода была выше в 4,9 раз по сравнению с пациентами, у которых после завершения курса радиотерапии СОД составила 54Гр и выше ($p=0,086$). Радикально выполненная хирургическая операция уменьшала риск наступления летального исхода в 11 раз по сравнению с нерадикальным удалением опухоли, и, хотя различия между группами сравнения были не достоверными ($p=0,075$), прослеживаются тенденции к улучшению результатов лечения у пациентов радикальным удалением опухоли.

В прогностических группах РАПФ I-II у пациентов, прошедших курс радиотерапии, не было зафиксировано ни одного летального случая, что не позволяет провести статистически точную оценку различий рисков наступления летального исхода между этими группами и III-V прогностическими группами РАПФ. Однако, при проведении многофакторного анализа отмечается тенденция к увеличению рисков наступления летального исхода в III-V группах РАПФ по сравнению с I-II группами ($p=0,093$). Для получения более статистически значимых результатов многофакторного анализа по показателю общей выживаемости необходимо дальнейшее увеличение периода наблюдения пациентов.

4.1.5. Многофакторный анализ прогностических факторов и методов лечения первичной опухоли. В итоговую модель многофакторного анализа прогностических факторов и методов лечения первичной опухоли были включены прогностическая модель РАПФ, фактор раннего прогрессирования первичной опухоли (до 2-х лет), хирургическое лечения и радиотерапия. Оценка результатов лечения проводилась по показателю общей выживаемости, данные проведенного многофакторного анализа представлены в таблице 45.

Необходимо отметить, что прогностические группы РАПФ III-V и развитие рецидива первичной опухоли в первые два года значительно повышают вероятность наступления летального исхода ($p=0,003$ и $p=0,001$, соответственно). При этом, радикальное удаление опухоли не оказало статистически значимого влияния на показатель общей выживаемости ($p=0,937$), а проведение РТ достоверно снижало риск развития рецидива ($p=0,004$).

Таблица 45. Многофакторный анализ прогностических факторов и методов лечения первичной опухоли супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю общей выживаемости (N=107).

Прогностические факторы и методы лечения	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы РАПФ	I-II	1	-	-	0,003
	III-V	72,874	4,406	1205,339	
Фактор раннего прогрессирования	До 2-х лет	1	-	-	0,001
	После 2-х лет + не было рецидива	0,104	0,027	0,406	
Хирургическое лечение	СТБ + СТР + + ПР	1	-	-	0,937

	ТР	1,061	0,248	4,536	
Радиотерапия	«-»	1	-	-	0,004
	«+»	0,117	0,027	0,505	

4.2. Побочные эффекты радиотерапии.

В нашем исследовании при проведении РТ проводилась оценка побочных эффектов лечения. При этом, в данной работе поздние побочные эффекты не оценивались, так как это не является предметом исследования.

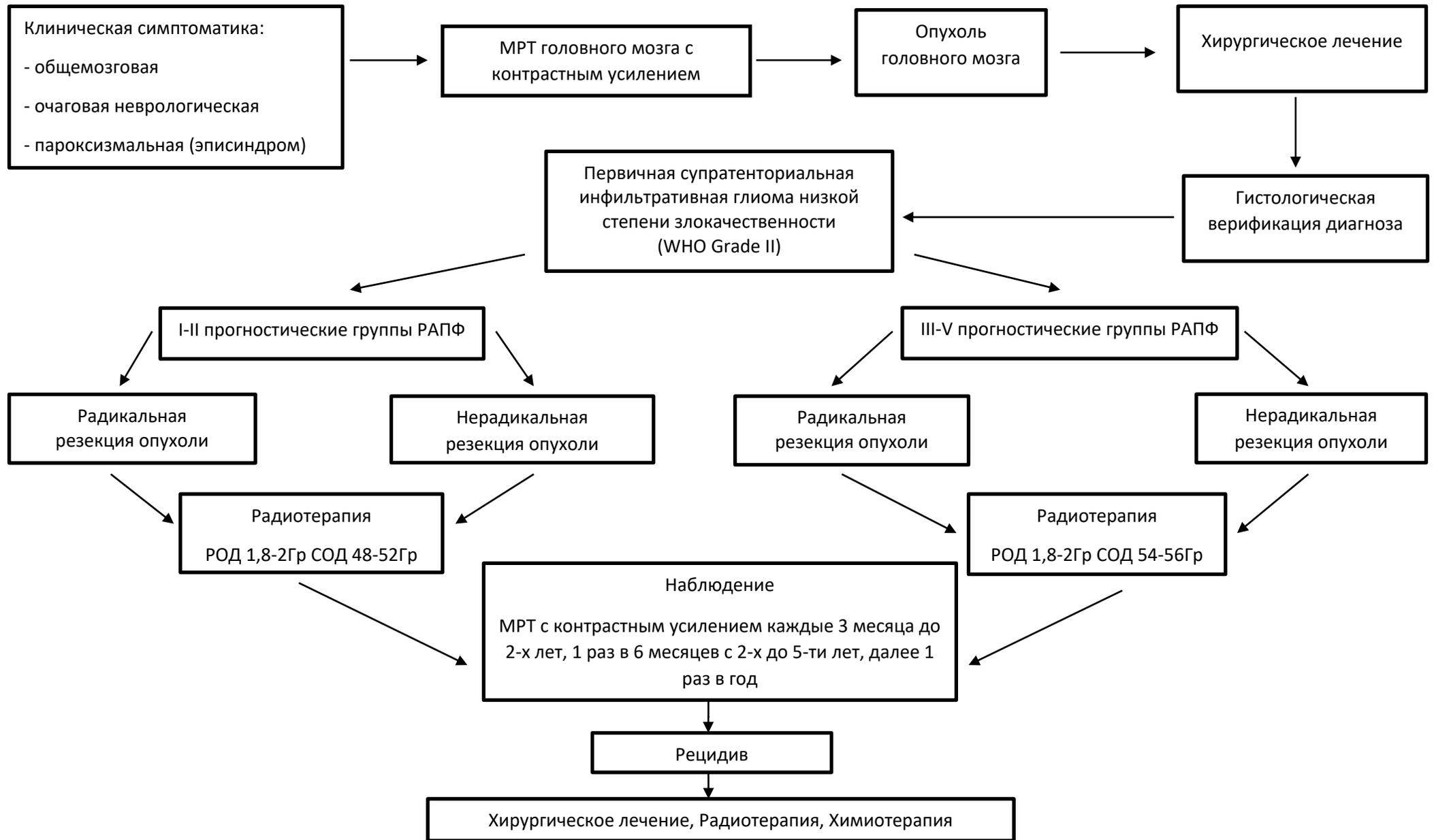
Ранние побочные эффекты радиотерапевтического лечения оценивались согласно критериям RTOG-EORTC [64]. При этом, наличие побочных эффектов I-II стадии RTOG-EORTC было отмечено у 5 пациентов (9,4%) из 53, при лечении первичной опухоли, и у 4 пациентов (9,1%) из 44, при проведении РТ у пациентов с прогрессированием. Преимущественно в процессе радиотерапевтического курса лечения у больных отмечались жалобы на легкую или умеренно выраженную головную боль, тошноту, общую слабость, утомляемость, головокружение, что не приводило к необходимости вносить коррективы в ранее запланированную программу РТ. Побочных эффектов III-IV стадии RTOG-EORTC в процессе облучения выявлено не было.

4.3. Разработка алгоритма лечения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности.

На основе прогностических групп РАПФ, анализа показателей БПВ и ОВ у пациентов с супратенториальными инфильтративными ГНСЗ WHO Grade II был разработан алгоритм лечения. При этом, на этапе постановки диагноза при наличии у больных общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, эписиндрома с целью исключения опухоли рекомендуется проводить МРТ

головного мозга с контрастным усилением (режимы: T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR). Далее при выявлении по данным инструментальной диагностики опухолевого образования необходимо проведение хирургического лечения с целью максимально возможного его удаления и морфологической верификации диагноза. На этапе выбора тактики послеоперационного лечения врач должен оценивать у пациента принадлежность к прогностическим группам РАПФ и радикальность хирургической операции. При этом, пациентам с I-II прогностическими группами РАПФ в независимости от радикальности операции рекомендуется проводить РТ с РОД 1,8-2Гр и СОД 48-52Гр. В тоже время, пациентам III-V прогностических групп независимо от объема хирургического вмешательства на втором этапе лечения следует проводить РТ с РОД 1,8-2Гр и СОД 54-56Гр. В дальнейшем проводится динамическое наблюдение (Блок-схема 1).

Блок-схема 1. Алгоритм лечения пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре смертности от всех причин за 2014г в Российской Федерации злокачественные новообразования (ЗНО) занимают 2-ое место (удельный вес – 15,3%) после сердечно-сосудистых заболеваний (удельный вес – 50,1%). При этом, согласно официальной статистике в России опухоли нервной системы по среднегодовым темпам прироста заболеваемости (3,58%) и смертности (2,38%) находятся на 1-ом месте среди всех опухолевых заболеваний за период с 2004 по 2014 гг. Необходимо отметить, что на втором месте в структуре заболеваемости в зависимости от гистологической принадлежности находятся нейроэпителиальные опухоли (30,6%). Наиболее часто встречаемой из глиальных опухолей после глиобластомы является диффузная астроцитомы (8,9%), в то время как олигодендроглиомы (5,9%) и олигоастроцитарные опухоли (3,3%) встречаются реже.

В настоящее время, больным с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II на первом этапе комбинированного или комплексного лечения проводят хирургическое вмешательство с целью максимально возможной резекции опухоли и морфологической верификации диагноза, а на втором этапе у пациентов с неблагоприятным прогнозом или нерадикально выполненной хирургической операцией проводится радиотерапия в режиме стандартного фракционирования с РОД 1,8-2Гр и СОД 45-54Гр. При определении показаний для проведения радиотерапии не всегда учитываются некоторые значимые прогностические факторы, влияющие на беспрогрессивную и общую выживаемость пациентов, что в ряде случаев не позволяет правильно провести адекватное лечение.

Целью исследования является разработка оптимизированных программ радиотерапии при лечении первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II в зависимости от наиболее значимых прогностических факторов. Задачи исследования

следующие: определить значимые прогностические факторы, влияющие на результаты радиотерапевтического лечения, и сформировать прогностические группы пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности. Сравнить результаты стандартного и гипофракционного режимов облучения при лечении пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности. Изучить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности при применении радиотерапии с различным уровнем суммарной очаговой дозы. Разработать алгоритм комбинированного лечения пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности. Определить интервал динамического наблюдения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности после завершения лечения первичной опухоли на основе оценки сроков прогрессирования.

Исследование проведено ретроспективно на основе клинического материала, собранного в клинике ФГБУ РНЦРР в период с 2000г. по 2012г. В исследование было включено 107 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом глиомы низкой степени злокачественности (WHO Grade II). При этом, у 57 пациентов (53,3%) была выявлена диффузная астроцитома, у 14 (13,1%) – олигоастроцитома, а у 36 (33,6%) – олигодендроглиома. Также необходимо отметить, что в общей группе исследуемых пациентов женщин было меньше (52 пациента – 48,6%), чем мужчин (55 пациентов – 51,4%). Средний возраст пациентов составил 38,5 лет (стандартное отклонение +/- 11,96), медиана возраста – 36,3 лет. В исследование включались пациенты с индексом Карновского не менее 50%. Всем пациентам до начала лечения выполнялось МРТ головного мозга с контрастным усилением (T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR). Максимальный линейный размер опухоли менее 6 см был выявлен у 59 пациентов (55,1%), в

то время как у 48 пациентов (44,9%) максимальный линейный размер опухоли составил 6 см и более. Также необходимо отметить, что у 27 пациентов (25,2%) было зафиксировано смещение срединных структур головного мозга с деформацией желудочковой системы различной степени выраженности, а у 80 больных (74,8%) смещения срединных структур полушарий головного мозга выявлено не было.

В клинической симптоматике до начала лечения наличие эписиндрома отмечено у 76 пациентов (71%), при этом, 61 пациент (80,2%) получал антиконвульсанты с целью контроля эпилептических приступов, а у 15 (19,8%) больных противэпилептическая терапия не назначалась (эпиприступ был однократно). Необходимо отметить, что у 10 пациентов (9,3%) наблюдалось острое начало заболевания с развитием клиники острого нарушения мозгового кровообращения (инсульта), однако в последующем по данным нейровизуализации был выявлен внутримозговой опухолевый процесс. При оценке очаговой симптоматики умеренные или грубые нарушения в неврологическом статусе были выявлены у 32 пациентов (29,9%), а у 75 больных (70,1%) неврологические симптомы были незначительными или отсутствовали.

При лечении первичных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II) применялось комбинированное лечение. Необходимо отметить, что у 28 пациентов (26,2%) на первом этапе лечения в обязательном порядке проводилась тотальная, у 41 пациента (38,3%) - субтотальная или парциальная резекция опухоли, при этом в случае невозможности ее удаления у 38 больных (35,5%) была выполнена стереотаксическая биопсия с целью морфологической верификации диагноза. На втором этапе лечения у 53 пациентов (49,5%) проводилась радиотерапия. Необходимо отметить, что в случае принадлежности пациента к благоприятной прогностической группе проводилось динамическое наблюдение с регулярным МРТ контролем каждые 3-6 месяцев.

Радиотерапевтический курс лечения проводился на медицинских линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) фирмы Varian (True Beam, Unique, Clinac) и гамма-терапевтических установках РОКУС АМ. При проведении радиотерапии у пациентов с первичными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности использовались 2D и 3D дозиметрическое планирование курса радиотерапии. После объемного дозиметрического планирования проводилась конформная РТ с мультилиф коллиматором (CRT) и радиотерапия с модуляцией интенсивности дозы (IMRT), а при плоскостном планировании применялись не конформные методики РТ. Необходимо отметить, что из 53-х пациентов у 37 человек (69,8%) была проведена 2D радиотерапия, а у 16 больных (30,2%) - 3D радиотерапия. В мишень облучения входили ложе удаленной опухоли или опухоль (Gross Tumor Volume - GTV) с обязательной обработкой зоны возможного субклинического распространения опухолевого процесса (Clinical Target Volume - CTV), которая определялась по формуле $CTV = GTV + 1\text{ см}$.

Радиотерапия у пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II была проведена в режиме гипофракционирования (РОД 3Гр), динамического (РОД 2-3Гр) и стандартного (РОД 2Гр) режимов фракционирования. Расчет эквивалентной суммарной очаговой дозы в группах пациентов с режимом динамического фракционирования и гипофракционирования проводился при помощи модели ВДФ с применением таблиц сопряженности для режима стандартного фракционирования. Ретроспективно проведен расчет уровня экв. СОД с применением LQ-модели, при этом, значение α/β составило 6,8Гр. Для расчета значения α/β ГНСЗ был использован математический аналитическо-графический метод, предложенный Pedicini Piernicola et. al. в 2014 году, основанный на LQ-модели, учитывающей продолжительность радиотерапии и клеточную пролиферацию. Для расчета радиобиологических параметров опухолей ткани были использованы данные 5 клинических исследований: EORTC 22844, EORTC 22845, Intergroup NCCTG/RTOG/ECOG, RTOG 9802,

исследование по радиотерапии в режиме гиперфракционирования, и выборка из общей группы пациентов, которые были включены в настоящее исследование. Также был проведен расчет таких радиобиологических параметров опухолевой ткани супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности, как: α ($0,096 \text{ Гр}^{-1}$), β ($0,014 \text{ Гр}^{-2}$), T_d (21,3 дня), D_{prolif} ($0,27 \text{ Гр}$), T_k (44 дня), $N_{(\text{clonogens})}$ ($2,18 \cdot 10^3$). На основании полученных результатов можно сделать вывод, что сроки облучения 5-6 недель для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности являются наиболее оптимальными. Группы пациентов с различными режимами фракционирования были стратифицированы по значимым прогностическим факторам (гистология, возраст пациентов, размер опухоли, смещение срединных структур, индекс Карновского, эписиндром) и СОД (LQ-модель).

При проведении ретроспективного анализа прогностических факторов (РАПФ) супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II на основе оценки в группах сравнения показателей беспрогрессивной и общей выживаемости кафедрой онкологии и рентгенорадиологии РУДН и РНЦРР в 2015 году были выделены наиболее значимые факторы прогноза, а именно: гистологическая форма опухоли, возраст больного, распространенность опухоли, индекс Карновского и эписиндром. С учетом полученных результатов были сформированы 5 прогностических групп РАПФ. Показатели 5-ти летней беспрогрессивной и общей выживаемости I-V прогностических групп РАПФ составили, соответственно, 48% и 100%, 41% и 100%, 30% и 79%, 13% и 74%, 0% и 32%, различия были статически значимыми ($p=0.000$ и $p=0.000$). Также сравнение показателей беспрогрессивной и общей выживаемости в прогностических группах РАПФ проводилось при помощи регрессионного анализа, различия между группами сравнения оказались достоверными ($p=0,000$ и $p=0,000$, соответственно). В дальнейшем при проведении попарного сравнительного регрессионного анализа по показателю беспрогрессивной и общей выживаемости установлено, что прогностические группы РАПФ более

статистически значимы по сравнению с группами прогноза EORTC, NCCN и AOP (ANP, RUSSCO).

Проведенный анализ показал, что наряду с гистологией, возрастом и индексом Карновского, необходимо учитывать такие факторы прогноза как эписиндром и распространенность первичной опухоли. При этом, высокая прогностическая значимость эпилептического синдрома, по всей видимости объясняется наличием его корреляции с мутацией IDH1, что подтверждается данными исследований, посвященных изучению молекулярно-генетических предикторов эписиндрома больных с ГНСЗ. Также на основании двух прогностических факторов, таких как размер опухоли и смещение срединных структур головного мозга был определен еще один фактор прогноза, а именно распространенность первичной опухоли. В частности, было показано, что показатели беспрогрессивной и общей выживаемости выше в группе пациентов с максимальным линейным размером опухоли < 6 см (при отсутствии дислокационного синдрома) по сравнению с пациентами, у которых была выявлена опухоль с максимальным линейным размером ≥ 6 см (при отсутствии смещения срединных структур и компрессии желудочков головного мозга), и с группой пациентов, у которых отмечено наличие дислокационного синдрома (независимо от размера опухолевого образования). Пациенты с максимальным линейным размером опухоли ≥ 6 см (при отсутствии дислокационного синдрома) имели промежуточные показатели выживаемости. Различия между группами сравнения оказались статистически значимыми ($p=0,000$ и $p=0,000$). Использованный подход при оценке распространенности первичной опухоли близок к критериям, которые учитываются при проведении стадирования опухоли (Tumor – T) в общепринятой системе TNM.

Также необходимо отметить, что разработанный способ выделения прогностических групп, в отличие от существующих подходов в настоящее время, позволяет определить основные прогностические факторы (гистологическая форма опухоли, возраст пациентов, распространенность

первичной опухоли) и дополнительные факторы прогноза, к которым относятся клинические проявления заболевания (эписиндром, индекс Карновского).

Сформированные в ходе данного исследования прогностические группы РАПФ показали высокую прогностическую значимость как по показателю беспрогрессивной, так и общей выживаемости. Применение в клинической практике разработанного подхода при определении прогноза у пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II позволяет индивидуализировать выбор программ радиотерапии, что в свою очередь указывает на целесообразность использования прогностических групп РАПФ в клинической работе специализированных онкологических и радиологических учреждений РФ.

В нашем исследовании были проанализированы сроки развития рецидива, а также их влияние на показатель общей выживаемости. При этом, в группе пациентов, у которых прогрессирование было зафиксировано в срок до 2-х лет показатели общей выживаемости были ниже по сравнению с пациентами, у которых рецидив был выявлен в период от 2-х до 5-ти лет, и пациентами, у которых рецидив был выявлен по истечении 5-ти лет наблюдения. Необходимо отметить, что у больных с диагностированным рецидивом от 2-х до 5-ти лет после завершения лечения отмечались промежуточные значения показателей общей выживаемости, а среди пациентов с выявленным рецидивом после пятилетнего периода наблюдения не было зафиксировано ни одного летального исхода. Различия между группами сравнения оказались статистически достоверными ($p=0,000$). В тоже время, при проведении многофакторного анализа прогностических факторов (прогностические группы РАПФ, фактор раннего прогрессирования) и методов лечения (радикальность хирургической резекции, наличие курса радиотерапии) по показателю общей выживаемости фактор раннего прогрессирования (до 2-х лет) был одним из наиболее значимых и достоверно

увеличивал риск наступления летального исхода ($p=0,001$). Проведенный анализ свидетельствуют о том, что сроки развития рецидива (фактор раннего прогрессирования) являются самостоятельным независимым фактором прогноза, способным оказать влияние на показатель общей выживаемости, наряду с прогностическими группами РАПФ.

Таким образом, на основании полученных результатов в нашем исследовании, можно сделать вывод о том, что существующие в настоящее время рекомендации по динамическому наблюдению (МРТ головного мозга с контрастом - 1 раз в 3-6 месяцев в течении 5 лет) больных с ГНСЗ требуют более четкого изложения. Согласно полученным данным при наблюдении за пациентами общей группы исследования независимо от принадлежности к группе прогноза существует вероятность, что прогрессирование может наступить в наиболее ранние сроки (до 2-х лет), поэтому более целесообразно в первые 2 года после завершения лечения первичной опухоли при отсутствии прогрессирования проводить контрольные МРТ головного мозга с контрастом каждые 3 месяца, в последующем от 2-х до 5-ти лет наблюдения – каждые 6 месяцев, через 5 лет и более – 1 раз в год.

При оценке эффективности расчета экв. СОД по данным корреляционного и регрессионного анализа наиболее значимой была LQ-модель, чем модель ВДФ. Необходимо отметить, что модель ВДФ имела меньшее значение коэффициента корреляции Пирсона (r) с вероятностью развития рецидива и наступлением летального исхода ($r = \langle - \rangle 0,09$ и $r \langle - \rangle 0,14$, соответственно) по сравнению с LQ-моделью ($r = \langle + \rangle 0,10$ и $r = \langle - \rangle 0,33$, соответственно). При проведении сравнительного анализа модели ВДФ и LQ-модели при помощи регрессии Кокса по показателям беспрогрессивной и общей выживаемости наибольшую статистическую значимость показала LQ-модель.

По данным однофакторного и многофакторного анализов параметров радиотерапии при оценке показателей беспрогрессивной и общей выживаемости наиболее статистически значимыми оказались режим

фракционирования и уровень суммарной очаговой дозы. При этом, радиотерапия в режиме гипофракционирования как по показателю беспрогрессивной, так и общей выживаемости ухудшала результаты лечения по сравнению со стандартным режимом фракционирования ($p=0,001$ и $p=0,000$, соответственно). Также необходимо отметить, что анализ влияния суммарных очаговых доз, рассчитанных при помощи LQ-модели, на показатели беспрогрессивной и общей выживаемости позволил выделить группу пациентов с уровнем СОД ≥ 54 Гр, в которой показатели общей выживаемости были достоверно выше ($p=0,036$), в то время как достоверных различий при оценке показателей беспрогрессивной выживаемости получено не было, хотя отмечалась отчетливая тенденция к увеличению показателей беспрогрессивной выживаемости в этой группе ($p=0,054$). Уровень СОД, рассчитанной по модели ВДФ, не оказал достоверно значимого влияния на показатели беспрогрессивной и общей выживаемости ($p=0,195$ и $p=0,531$, соответственно). Методика радиотерапии оказала наиболее значимое влияние на показатель общей выживаемости ($p=0,007$), а при оценке беспрогрессивной выживаемости достоверных различий между группами сравнения получено не было ($p=0,537$).

При анализе параметров радиотерапии по прогностическим группам было показано, что в III-V группах прогноза РАПФ у пациентов с уровнем СОД 54Гр и выше отмечаются достоверно более высокие показатели общей выживаемости ($p=0,021$), а также прослеживается тенденция к увеличению показателей беспрогрессивной выживаемости. В тоже время, статистически достоверных различий в I-II прогностических группах РАПФ между пациентами с уровнем СОД меньше и больше 54Гр не оказалось ($p=0,275$). Также необходимо отметить, что у пациентов III-V прогностических групп РАПФ, которым был проведен курс радиотерапии, в режиме стандартного фракционирования отмечались более высокие показатели беспрогрессивной и общей выживаемости по сравнению с режимом динамического фракционирования и гипофракционирования ($p=0,018$ и $p=0,002$,

соответственно). При этом, в I-II прогностических группах РАПФ не было достоверных различий между группами пациентов с различным режимом фракционирования, но отчетливо отмечалась тенденция к увеличению показателей беспрогрессивной выживаемости в группе со стандартным режимом фракционирования ($p=0,103$). Необходимо отметить, что у пациентов, прошедших курс радиотерапии до рецидива отмечалось достоверно значимое снижение риска наступления летального исхода ($p=0,004$) по сравнению с пациентами, которые не прошли РТ до выявления прогрессирования.

Таким образом, по сравнению с предыдущими исследованиями показано, что результаты лечения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности зависят не только от группы прогноза, к которой относится пациент, но и от уровня суммарной очаговой дозы курса радиотерапии. При этом, увеличение уровня СОД до 54Гр в III-V группах прогноза РАПФ способствует улучшению результатов лечения, а I-II группах РАПФ увеличение уровня СОД не приводит к улучшению показателей беспрогрессивной и общей выживаемости.

Результаты проведенного исследования по изучению значимости прогностических факторов и эффективности радиотерапии легли в основу разработанного алгоритма лечения больных с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II, который позволяет оптимизировать выбор программ радиотерапии в зависимости от принадлежности пациентов к определенной прогностической группе РАПФ. С учетом своей простоты и наглядности данный алгоритм может быть использован в практической работе онкологов и радиотерапевтов специализированных лечебных учреждений РФ без каких-либо дополнительных экономических затрат.

ВЫВОДЫ

1. Определены значимые прогностические факторы, влияющие на результаты лечения первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II, а именно: гистологическая форма опухоли, возраст пациента (на момент морфологической верификации диагноза), распространенность опухоли, индекс Карновского и эпилептический синдром (до начала лечения), на основе которых сформировано 5 прогностических групп РАПФ.
2. Проведение радиотерапии в режиме гипофракционирования при лечении пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II статистически значимо ухудшает показатели беспрогрессивной и общей выживаемости по сравнению с режимом стандартного фракционирования ($p=0,001$ и $p=0,000$, соответственно).
3. Установлено, что у пациентов III-V прогностических групп РАПФ эскалация уровня суммарной очаговой дозы до уровня 54-56Гр приводит к улучшению результатов лечения ($p=0,021$), а у пациентов I-II прогностических групп РАПФ с увеличением уровня суммарной очаговой дозы до 54Гр и выше не отмечается достоверных различий между группами сравнения результатов лечения ($p=0,275$).
4. Разработан алгоритм комбинированного лечения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности, позволяющий дифференцировано осуществлять выбор программ радиотерапии с учетом прогностических групп больных.
5. У пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности с выявленным прогрессированием опухолевого процесса после завершения лечения первичной опухоли в первые 2 года показатели общей выживаемости статистически достоверно ниже по сравнению с пациентами, у которых прогрессирование зафиксировано через 5 лет и более ($p=0,000$). Оптимальные сроки динамического наблюдения в первые 2 года после

завершения лечения первичной опухоли – 1 раз в 3 месяца, в период от 2-х до 5-ти лет - каждые 6 месяцев, в последующем 1 раз в год при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам I-II прогностических групп РАПФ независимо от радикальности хирургической резекции первичной опухоли рекомендуется проведение радиотерапии в режиме стандартного фракционирования с РОД 1,8-2,0Гр и СОД 48-52Гр.
2. Пациентам III-V прогностических групп РАПФ в независимости от радикальности хирургического лечения рекомендуется проведение радиотерапии в режиме стандартного фракционирования с РОД 1,8-2Гр и СОД 54-56Гр.
3. После завершения курса лечения первичной опухоли целесообразно проводить динамическое наблюдение в первые 2 года каждые 3 месяца, в период от 2-х до 5-ти лет каждые 6 месяцев, в последующем 1 раз в год при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсаямова О. В. Клиническое значение генетических характеристик олигодендроглиальных опухолей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.14 // ГУ "Российский онкологический научный центр РАМН". – Москва. - 2009. – 141с.
2. Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. - Москва. - 2013. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/tumors.pdf> (Дата обращения: 05.06.2015г.)
3. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии: учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений/ Р. П. Самусев, А. В. Смирнов. - Под ред. Р. П. Самусева. - 2-е изд., испр. - М.: ООО Издательский дом «ОНИКС 21 век»: ООО «Издательство «Мир и Образование». - 2006. – 400с.
4. Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника / Пер. с англ. под ред. О.С. Левина. – 3-е изд. – М.: Практическая медицина. – 2014. – 584 с.
5. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. – Т. 1 / Под ред. Н.Н. Яхно. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина». – 2005. – 744 с.
6. Васильев В.Н., Лысак Ю.В. Программа расчета ТСР и НТСР для сравнения планов лучевой терапии: облучение простаты. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2016. – Т. 16. - №1. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/Vasil_Ev.pdf (дата обращения: 11.04.2016г)
7. Виноградов В.М., Карташев А.В. Химиолучевая терапия опухолей головного мозга. // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. - № 1 (33). – С. 47-56.

8. Гистология, эмбриология, цитология: учебник. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф. и др. / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. - 6-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. – 800с.
9. Голанов А.В. Дифференцированный подход к лечению глиом низкой степени злокачественности. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.28 // «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. И. Бурденко РАМН» - Москва. - 1992. - 21с.
10. Гринберг М.С. Нейрохирургия / Марк С. Гринберг. - Пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ. - 2010. – 1008 с.
11. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология и нейрохирургия: учебник: в 2 т. / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2013. – Т. 2: Нейрохирургия. – 424с.
12. Джойнер М. С. Основы клинической радиобиологии / М. С. Джойнер, О. Дж. Ван дер Когель; пер. с англ. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2013. – 600с.
13. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. с соавт. Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы в Архангельской области: структура и динамика эпидемиологических показателей в 2000-2011гг. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2013. – Т. 1. - №13. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov2_v13.htm (дата обращения: 07.07.2015г)
14. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р. с соавт. Эпидемиология Первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы). // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2013. – Т. 1. - №13. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov1_v13.htm (дата обращения: 07.07.2015г)

15. Журавлева М.А. Возможности перфузионной КТ в оценке эффективности комбинированного лечения глиальных опухолей головного мозга. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.13 // ФГБУН «Институт мозга человека имени Н.П. Бехтерева РАН». – Санкт-Петербург. – 2015. – 182с.
16. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). - Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М., МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. - 2016. – 250 с.
17. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Милюков С.М. с соавт. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время-доза-фракционирование). // Вопросы онкологии. - 2013. - Т.59. - № 5. - С. 629-635.
18. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 1. Радиобиологические основы лучевой терапии. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование дистанционной лучевой терапии пучками тормозного и гамма-излучения и электронами. - М.: НИЯУ МИФИ. - 2011. - 500 с.
19. Кобяков Г.Л., Абсалямова О.В., Аникеева О.Ю. с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // Злокачественны опухоли. – 2015. - № 4, спецвыпуск. – С. 55-79.
20. Колотов К.А. Клинико-морфологическая характеристика церебральных глиом и прогноз выживания больных после комбинированной терапии: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 // ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» МЗ РФ. – Киров. – 2012. – 193с.
21. Колотов К.А., Машковцев О.В., Бейн Б.Н. Иммуногистохимические особенности глиальных опухолей головного мозга. // Медицинский альманах. - № 4. – 2012. – с. 66-69.

22. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Диагностическая нейрорадиология: В 3 т. - Т.2 - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ИП "Т.М. Андреева". – 2009. – 462с.
23. Котляров П.М., Нуднов Н.В., Виниковецкая А.В. с соавт. Перфузионная компьютерная томография в диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей головного мозга. // Лучевая диагностика и терапия. – 2015. - № 2 (6). – С. 63-69.
24. Кузнецов С.Л. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии. / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров, В.Л. Горячкина. - М.: Медицинское информационное агентство. – 2002. – 374с.
25. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых реакций и осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей. Пособие для врачей. / Под ред. А. С. Павлов, М. А. Фадеева. – М.: РМАПО. – 2005. – 67с.
26. Лукашейко Ю.Н. Современные критерии систематизации и эпидемиология супратенториальных глиом головного мозга. // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2009. - № 1. – С. 61-67.
27. Лучевая терапия: учебник / [Г.Е. Труфанова, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов, В.Н. Малаховский]; под. ред. Г.Е. Труфанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 208с.
28. Неврология: национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. - М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2009. – 1040с.
29. Никитин К.В. Локальные лучевые повреждения головного мозга после радиотерапии и радиохирургии интракраниальных объемных образований. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.18, 14.01.13 // «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. И. Бурденко РАМН». – Москва. - 2010. – 154с.
30. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и

лечению больных с первичными опухолями головного мозга. - Москва. - 2014. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/32vz-rek.pdf> (Дата обращения: 05.06.2015г.)

31. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 1072с.
32. Онкология: Справочник практического врача / Под ред. чл.-корр. И.В. Поддубной. – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 768с.
33. Онкология. / Под ред. Д. Касчиато. – Пер. с англ. – М.: Практика. – 2008. – 1039с.
34. Петрова Г.В., Старинский В.В., Грецова О.П. с соавт. Эпидемиология онкологических заболеваний в России. // Онкохирургия. – 2011. – Т. 3. – № 3. – С. 70-75.
35. Рациональная фармакотерапия в неврологии: руководство для практикующих врачей / Г.Н. Авакян, А.Б. Гехт, А.С. Никифоров. – Под общей ред. Е.И. Гусева. – М.: Литтерра. – 2014. – 744с.
36. Рыбак В.А. Эпилептические синдромы: Учебно-методическое пособие / В.А. Рыбак, О.В. Беляев, М.А. Ямин. – Волгоград. – Изд-во ВолГМУ. – 2010. – 60с.
37. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы: руководство для врачей. – 8-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Политехника. – 2012. – 623с.
38. Слобина Е.Л. Основы фракционирования дозы лучевой терапии. // Онкологический журнал. – 2008. - Т. 2. - № 2 (6). – С.173-186.
39. Смолин А.В., Бекашев А.Х., Кобяков Г.Л. с соавт. Первые результаты Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом. // Современная онкология. - 2014. - Т. 16. - № 2. - С. 50-55.
40. Справочник по классификации злокачественных опухолей. Официальные рекомендации Американской объединенной комиссии по

- злокачественным новообразованиям / Перевод с английского. – С.-Пб.: Медакадемия. – 2007. – 432с.
41. Справочник по онкологии / Под ред. Д. Кэссиди, Д. Биссета, Р.А.Дж. Спенса, М. Пэйн. – Пер. с англ. В.Ю. Халатова. – Под ред. проф. В.А. Горбуновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 512 с.
 42. Струков А.И. Патологическая анатомия: учебник. / А.И. Струков, В.В. Серов. – Под ред. В.С. Паукова. – 6-ое изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 880с.
 43. Топическая диагностика в клинической неврологии / Пол У. Бразис, Джозеф К. Мэсдю, Хосе Биллер. – Пер. с англ. – Под общ. ред. О.С. Левина. – М.: МЕД-пресс-информ. – 2009. – 736с.
 44. Триумфов А.В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А.В. Триумфов. – 16-е изд. – М.: МЕД-пресс-информ. – 2009. – 264с.
 45. Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Современная стратегия лучевой диагностики при первичных опухолях головного мозга. // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14. – № 3. – С. 141-147.
 46. Хансен Эрик К., Роач III Мэк. Лучевая терапия в онкологии: руководство / Эрик К. Хансен, Мэк Роач III; пер. с англ. под ред. А.В. Черниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 992с.
 47. Хоружик СА. Магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга (обзор литературы) // Онкологический журнал. – 2007. – Т.1. - №3. – С. 51-62.
 48. Чиссов В.В., Старинский В.В., Александрова Л.М. с соавт. О совершенствовании онкологической службы и улучшении онкологической помощи населению Российской Федерации. // Практическая медицина. – 2009. – № 4 (36). – С. 97-101.
 49. Штульман Д.Р. Неврология: Справочник практ. врача / Д.Р. Штульман, О.С. Левин. – 6-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ. – 2008. – 1024с.

50. TNM Атлас: Иллюстрированное руководство по TNM классификации злокачественных опухолей / К. Виттекинд, Ф.Л. Грин, Р.В.П. Хаттер и др. – Под ред. Ш.Х. Ганцева. – 5-е издание. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2007. – 408с.
51. TNM: Классификации злокачественных опухолей / Под ред. Л.Х. Собина и др. – Пер. с англ. и научн. ред. А.И. Щеголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. – М.: Логосфера. - 2011. – 304с.
52. Advances in the Biology, Imaging and Therapies for Glioblastoma. Edited by Clark C. Chen. – InTech. – 2011. – 434p.
53. Balss J, Meyer J, Mueller W et al. Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. // Acta Neuropathol. – 2008. – V.116. - № 6. – P. 597-602.
54. Barcia JA, Barcia-Salorio JL, Ferrer C et al. Stereotactic radiosurgery of deeply seated low grade gliomas. // Acta Neurochir. Suppl. – 1994. – V. 62. – P. 58-61.
55. Barrett A., Dobbs J., Roques T. Practical Radiotherapy Planning. - Fourth Edition. – CRC Press. - 2009. – 468p.
56. Baumert BG, Mason WP, Ryan G et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in molecularly characterized (1p loss) low-grade glioma: A randomized phase III intergroup study by the EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). // J. Clin. Oncol. – 2013. – V. 31. - № 15. - Suppl. – Abstr. № 2007.
57. Beyzadeoglu M., Ozyigit G., Ebruli C. Basic Radiation Oncology. – Springer Berlin Heidelberg. - 2010. – 575p.
58. Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR et al. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the folstein minimal state examination. // J. Clin. Oncol. – 2003. – V. 21. - № 13. – P. 2519-2524.
59. Buckner JC, Pugh SL, Shaw EG et al. Phase III study of radiation therapy with or without PCV in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. // J. Clin. Oncol. – 2014. - V. 32. - № 15. – Suppl. – Abstr. № 2000.

60. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – V. 372. - № 26. – P. 2481-2498.
61. Chaichana KL, McGirt MJ, Latta J et al. Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. // *J. Neurosurg.* – 2010. – V. 112. - № 1. – P. 10-17.
62. Chaichana KL, McGirt MJ, Niranjan A et al. Prognostic significance of contrast-enhancing low-grade gliomas in adults and a review of the literature. // *Neurol. Res.* – 2009. – V. 31. - № 9. – P. 931-939.
63. Chang EF, Clark A, Smith JS et al. Functional mapping guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival: clinical article. // *J. Neurosurg.* – 2011. – V. 114. - № 3. – P. 566–573.
64. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 1995. – V. 31. - № 5. – P. 1341-1346.
65. Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? // *Radiology.* – 2008. – V. 247. - № 1. – P. 170-178.
66. Daniels TB, Brown PD, Felten SJ et al. Validation of EORTC prognostic factors for adults with low-grade glioma: a report using intergroup 86-72-51. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2011. - V. 81. - № 1. – P. 218-224.
67. Durmaz R, Vural M, Isildi E et al. Efficacy of Prognostic Factors on Survival in Patients with Low Grade Glioma. // *Turkish Neurosurgery.* – 2008. – V. 18. - № 4. – P. 336-344.
68. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – V. 21- № 1. – P. 109-122.

69. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM et al. Predictors of seizure freedom after resection of supratentorial low-grade gliomas. A review. // *J. Neurosurg.* – 2011. – V. 115. - № 2. – P. 240-244.
70. Fairchild A, Weber DC, Bar-Deroma R et al. Quality assurance in the EORTC 22033-26033/CE5 phase III randomized trial for low grade glioma: the digital individual case review. // *Radiother. Oncol.* – 2012. – V.103. - № 3. – P. 287-292.
71. Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – V. 91. - № 3. – P. 497-504.
72. Fisher BJ, Lui J, Macdonald DR et al. A phase II study of a temozolomide-based chemoradiotherapy regimen for high-risk low-grade gliomas: Preliminary results of RTOG 0424 // *ASCO Annual Meeting Proceedings.* – 2013. – V. 31. – № 15. - Suppl. – Abstr. № 2008.
73. Fogh S., Glass C, Carry B et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for recurrent low-grade glioma // *Cancer Ther.* – 2009. – V. 7. – P. 423-428.
74. Forst DA, Nahed BV, Loeffler JS et al. Low-grade gliomas. // *Oncologist.* – 2014. – V. 19. - № 4. – P. 403-413.
75. Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. // *Br. J. Radiol.* – 1989. – V. 62. - № 740. – P. 679-694.
76. Fritz A., Percy C., Jack A., et al. *International Classification of Diseases for Oncology.* - Third edition. - Geneva: World Health Organization. - 2000.
77. Gerard CS, Straus D, Byrne RW. *Surgical Management of Low-Grade Gliomas.* // *Semin. Oncol.* – 2014. – V. 41. - №4. - P. 458-467.
78. Gorlia T, Wu W, Wang M et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas diagnosed by central pathology review: a pooled analysis of EORTC/RTOG/NCCTG phase III clinical trials. // *Neuro Oncol.* – 2013. – V. 15. - № 11. – P. 1568-1579.

79. Grier J.T., Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. // *Oncologist*. – 2006. – V. 11. - № 6. – P. 681 – 693.
80. Guillevin R, Menuel C, Duffau H et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. // *J. Neurooncol.* – 2008. – V. 87. - № 2. – P. 181-187.
81. Hadjipanayis CG, Kondziolka D, Flickinger JC et al. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. // *Neurosurg. Focus.* – 2003. –V.14. - № 5. - Article 15.
82. Hadjipanayis CG, Niranjana A, Tyler-Kabara E et al. Stereotactic radiosurgery for well-circumscribed fibrillary grade II astrocytomas: an initial experience. // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2002. – V. 79. - № 1. – P. 13-24.
83. Hattingen E, Raab P, Franz K et al. Prognostic value of choline and creatine in WHO grade II gliomas. // *Neuroradiology.* - 2008 – V. 50. - № 9. – P. 759-767.
84. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M et al. Molecular markers in low-grade gliomas: predictive or prognostic? // *Clin. Cancer. Res.* – 2011. – V.17. - № 13. – P. 4588-4599.
85. Henderson MA, Fakiris AJ, Timmerman RD et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* – 2009. – V.87. - № 3. – P.161-167.
86. Heppner PA, Sheehan JP, Steiner LE. Gamma knife surgery for low-grade gliomas. // *Neurosurgery.* – 2008. – V. 62. – Suppl. 2. – P.755-762.
87. Hilario A, Ramos A, Perez-Nuñez A et al. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2012. – V. 33. - № 4. – P. 701-707.
88. Jagannathan J, Pouratian N, Sheehan JP. Radiosurgery for Gliomas. // *US Neurology.* – 2009. – V.5. - № 1. – P. 45-49.
89. Jain R, Scarpace L, Ellika S et al. First-pass perfusion computed tomography: initial experience in differentiating recurrent brain tumors from radiation

- effects and radiation necrosis. // *Neurosurgery*. – 2007. – V. 61. - № 4. – P. 778-786.
90. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. // *Cancer Res*. – 2006. – V. 66. - № 20. – P. 9852-9961.
91. Jeremic B, Milicic B, Grujicic D et al. Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma: a 10-year update of a phase II study. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – V. 57. - № 2. – P. 465-471.
92. Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D et al. Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma. A phase II study. // *Radiother. Oncol.* – 1998. – V.49. - № 1. – P. 49-54.
93. Jung TY, Jung S, Moon JH et al. Early prognostic factors related to progression and malignant transformation of low-grade gliomas. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2011. - V. 113. - № 9. – P. 752-757.
94. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. // *Neurology*. – 2007. – V. 68. - № 21. – P. 1831-1836.
95. Kapoor GS, Gocke TA, Chawla S et al. Magnetic resonance perfusion-weighted imaging defines angiogenic subtypes of oligodendroglioma according to 1p19q and EGFR status. // *J. Neurooncol.* – 2009. – V. 92. - № 3. – P. 373-386.
96. Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – V. 36. - № 3. – P. 549-556.
97. Karnofsky D., Abelman W., Craver L. et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma // *Cancer*. – 1948. – V. 1. – P. 636-656.

98. Kaya V, Aksu MG, Korcum AF et al. Clinical prognostic factors of adjuvant radiation therapy for low-grade gliomas: results of 10 years survival. // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – V. 7. - № 5. – P.1336-1343.
99. Kępka L, Fijuth J, Leszczyk C et al. Results of postoperative radiotherapy in low-grade gliomas. // *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* – 2002. – V. 7. - № 2. – P. 61-73.
100. Kesari S, Schiff D, Drappatz J et al. Phase II study of protracted daily temozolomide for low-grade gliomas in adults. // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – V. 15. - № 1. – P. 330-337.
101. Kida Y, Kobayashi T, Mori Y. Gamma knife radiosurgery for low-grade astrocytomas: results of long-term follow up. // *J. Neurosurg.* – 2000. – V. 93. – Suppl. 3. – P.42-46.
102. Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK et al. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844). EORTC Radiotherapy Co-operative Group. // *Eur. J. Cancer.* – 1998. – V. 34. - № 12. – P. 1902-1909.
103. Kim YH, Nobusawa S, Mittelbronn M et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. // *Am. J. Pathol.* – 2010. – V. 177. - № 6. – P. 2708-2714.
104. Laack NN, Brown PD, Ivnik RJ et al. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V. 63. - № 4. – P. 1175-1183.
105. Law M, Yang S, Babb JS et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2004. – V. 25. - № 5. – P. 746-755.
106. Law M, Yang S, Wang H et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic

- imaging compared with conventional MR imaging. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2003. – V. 24. - № 10. – P. 1989-1998.
107. Liang R, Fan Y, Wang X et al. The significance of IDH1 mutations in tumor-associated seizure in 60 Chinese patients with low-grade gliomas. // *ScientificWorldJournal.* – 2013. – V. 2013. – P. 4039-4042.
108. Lichy MP, Henze M, Plathow C et al. Metabolic imaging to follow stereotactic radiation of gliomas -- the role of ¹H MR spectroscopy in comparison to FDG-PET and IMT-SPECT. // *Rofo.* – 2004. – V. 176. - № 8. – P. 1114-1121.
109. Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas. // *Epilepsia.* – 2014. – V. 55. - № 9. – P. 1438-1443.
110. Lote K, Egeland T, Hager B et al. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – V.15. - № 9. – P. 3129-3140.
111. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et. al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. // *Acta Neuropathol.* - 2007. - V. 114. - № 2. – P. 97-109.
112. Majchrzak K, Kaspera W, Bobek-Billewicz B et al. The assessment of prognostic factors in surgical treatment of low-grade gliomas: a prospective study. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2012. – V. 114. - № 8. – P. 1135-1144.
113. Marko NF, Weil RJ. The molecular biology of WHO grade II gliomas. // *Neurosurg. Focus.* – 2013. – V. 34. - № 2. – P. 1-15.
114. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V. 76. - № 3 (Suppl.). – P. S10-S19.
115. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. // *Neurosurgery.* – 2008. – V. 63. - №4. – P. 700-707.

116. Metellus P, Coulibaly B, Colin C et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. // *Acta Neuropathol.* – 2010. – V. 120. - № 6. – P. 719-729.
117. Musat E, Roelofs E, Bar-Deroma R et al. Dummy run and conformity indices in the ongoing EORTC low-grade glioma trial 22033-26033: First evaluation of quality of radiotherapy planning. // *Radiother. Oncol.* – 2010. – V. 95. - № 2. – P. 218-224.
118. National Comprehensive Cancer Network Guidelines/ version 1.2015/ - 2015. - [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (Дата обращения: 05.06.2015г.)
119. Nuutinen J, Sonninen P, Lehikoinen P et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C]methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – V. 48. - № 1. – P. 43-52.
120. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. // *Acta Neuropathol.* – 2004. – V. 108. - № 1. – P. 49-56.
121. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et. al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. // *Neuro Oncol.* – 2014. – V. 16. – Suppl. 4. – P. 1-63.
122. Pallud J, Audureau E, Blonski M et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. // *Brain.* – 2014. – V. 37. - № 2. – P. 449-462.
123. Pallud J, Llitjos JF, Dhermain F et al. Dynamic imaging response following radiation therapy predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. // *Neuro Oncol.* – 2012. - V. 14. - № 4. – P. 496-505.
124. Park KJ, Kano H, Kondziolka D et al. Early or delayed radiosurgery for WHO grade II astrocytomas. // *J. Neurooncol.* – 2011. – V.103. - № 3. – P.523-532.

125. Pedicini P, Fiorentino A, Simeon V et al. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. // *Strahlenther. Onkol.* – 2014. – V.190. - №10. – P. 925-932.
126. Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. // *J. Clin. Oncol.* - 2002. - V. 20. – N. 8. – P. 2076-2084.
127. Plathow C, Schulz-Ertner D, Thilman C et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in low-grade astrocytomas: long-term outcome and prognostic factors. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – V. 57. - № 4. – P. 996-1003.
128. Plotkin M, Eisenacher J, Bruhn H et al. 123I-SPECT and 1H-MR spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: comparative study // *J. Neurooncol.* - 2004. - Vol. 70. - № 1. - P. 49-58.
129. Pozza F, Colombo F, Chiarego G et al. Low-grade astrocytomas: treatment with unconventionally fractionated external beam stereotactic radiation therapy. // *Radiology.* – 1989. – V.171. - № 2. – P.565-569.
130. Prabhu VC, Khaldi A, Barton KP et al. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. // *Neurol. Clin.* – 2010. – V. 28. - № 4. – P. 1037-1059.
131. Regine WF, Patchell RA, Strottmann JM et al. Preliminary report of a phase I study of combined fractionated stereotactic radiosurgery and conventional external beam radiation therapy for unfavorable gliomas. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – V. 48. - № 2. – P. 421-426.
132. Roberge D, Souhami L, Olivier A et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up. // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2006. – V. 5. - № 1. - P. 1-8.
133. Ruiz J, Lesser GJ. Low-grade gliomas. // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2009. – V. 10. - № 3-4. – P. 231-242.

134. Sabha N, Knobbe CB, Maganti M et al. Analysis of IDH mutation, 1p/19q deletion, and PTEN loss delineates prognosis in clinical low-grade diffuse gliomas. // *Neuro Oncol.* – 2014. – V. 16. - № 7. – P. 914-923.
135. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. // *Neurosurgery.* – 2008. – V. 62. - № 4. – P. 753-764.
136. Schneider JP, Schulz T, Schmidt F et al. Gross-total surgery of supratentorial low-grade gliomas under intraoperative MR guidance. // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2001. – V. 22. - № 1. – P. 89-98.
137. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – V.20. № 9. - № 2267-2276.
138. Shaw EG, Berkey B, Coons SW et al. Recurrence following neurosurgeon-determined gross-total resection of adult supratentorial low-grade glioma: results of a prospective clinical trial. // *J. Neurosurg.* – 2008. – V. 109. - № 5. – P. 835-841.
139. Shaw EG, Wang M, Coons SW et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. - V. 30. - № 25. – P. 3065-3070.
140. Simonová G, Novotny J Jr, Liscák R. Low-grade gliomas treated by fractionated gamma knife surgery. // *J. Neurosurg.* – 2005. – V. 102. - Suppl. – P. 19-24.
141. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – V. 26. - № 8. – P.1338-1345.
142. Snyder LA, Wolf AB, Oppenlander ME et al. The impact of extent of resection on malignant transformation of pure oligodendrogliomas. // *J. Neurosurg.* – 2014. – V. 120. - № 2. – P. 309-314.

143. Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al. Guidelines on the Management of Low-grade Gliomas: EANO Task Force Report. // European Association of NeuroOncology Magazine. – 2011. - № 1. – P. 37-44.
144. Spych M, Gottwald L, Jesień-Lewandowicz E et al. Response to postoperative radiotherapy as a prognostic factor for patients with low-grade gliomas. // Oncol. Lett. – 2012. - V. 4. - № 3. – P. 455-460.
145. Stieber VW. Low-grade gliomas. // Curr. Treat. Options Oncol. – 2001. – V. 2. - № 6. – P. 495-506.
146. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann. Oncol. – 2014. - V. 25. – Suppl. 3. - P. 93-101.
147. Stupp R, Janzer RC, Hegi ME et al. Prognostic factors for low-grade gliomas. // Semin. Oncol. – 2003. - V. 30. - № 6. - Suppl 19. - P. 23-28.
148. Sun H, Yin L, Li S et al. Prognostic significance of IDH mutation in adult low-grade gliomas: a meta-analysis. // J. Neurooncol. – 2013. – V. 113. – V. 2. – P. 277-284.
149. Technical Basis of Radiation Therapy. Practical clinical applications. // Edited by SH Levitt, JA Purdy, CA Perez and S. Vijayakumar. - 4th Revised Edition. - Berlin: Springer. - 2006. – 865p.
150. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. // J. Nucl. Med. – 2008. – V. 49. - № 5. – P. 694-699
151. Thames HD Jr, Withers HR, Peters LJ et al. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1982. – V. 8. - № 2. – P. 219-226.
152. Thiel A, Pietrzyk U, Sturm V et al. Enhanced accuracy in differential diagnosis of radiation necrosis by positron emission tomography-magnetic resonance

- imaging coregistration: technical case report. // *Neurosurgery*. – 2000. – V. 46. – № 1. – P. 232-234.
153. Ullrich RT, Kracht L, Brunn A et al. Methyl-L-11C-methionine PET as a diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. // *J. Nucl. Med.* – 2009. – V. 50. - № 12. – P. 1962-1968.
154. Van den Bent MJ. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. // *Neuro Oncol.* – 2014. – V. 16. - № 12. – P. 1570-1574.
155. Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. // *Lancet*. – 2005. – V. 366. - № 9490. – P. 985-990.
156. Van den Bent MJ, Wefel JS, Schiffet D et al. Response assessment in neuro-oncology (a report of the RANO group): assessment of outcome in trials of diffuse low-grade gliomas // *The lancet oncology*. – 2011. – V. 12. – № 6. – P. 583-593.
157. Wang LW, Shiau CY, Chung WY et al. Gamma Knife surgery for low-grade astrocytomas: evaluation of long-term outcome based on a 10-year experience. // *J. Neurosurg.* – 2006. – V. 105. – Suppl. – P.127-132.
158. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group // *Journal of Clinical Oncology*. – 2010. – V. 28. – № 11. – P. 1963-1972.
159. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. // *Cancer*. - 1985. – V. 55. - № 9. – Suppl. – P. 2086-2095.
160. Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – V. 360. - № 8. – P. 765-773.

161. Yeh SA, Ho JT, Lui CC et al. Treatment outcomes and prognostic factors in patients with supratentorial low-grade gliomas. // Br. J. Radiol. – 2005- V. 78. - № 927. – P. 230–235.