

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

*На правах рукописи*

**Пименова Марина Михайловна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВАРИАНТА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА С УЧЕТОМ ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ**

**14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель  
Важенин Андрей Владимирович  
Академик РАН  
доктор медицинских наук, профессор**

**Челябинск – 2017**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1.ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА (обзор литературы).....	11
1.1.Эпидемиология злокачественных глиом головного мозга.....	11
1.1.2Показатели выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга .....	12
1.2. Морфологическая характеристика злокачественных глиом головного мозга.....	13
1.3.Диагностика злокачественных глиом головного мозга .....	15
1.4 .Факторы прогноза и общие принципы лечения злокачественных глиом головного мозга.....	17
1.4.1.Прогностические классы злокачественных глиом головного мозга.....	17
1.4.2.Роль временного интервала до начала проведения лучевой терапии.....	24
1.5.Роль химиопрепаратов как радиомодификаторов.....	25
1.6.Лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга.....	28
1.6.1Лучевые повреждения у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1.Дизайн исследования.....	36
2.2.Клиническая характеристика исследованных больных .....	38
2.3.Методы обследования.....	44
2.3.2.Материалы и методы клинического исследования.....	46
2.4.Методы статистической обработки результатов.....	56

ГЛАВА 3. Результаты комплексной терапии пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в исследуемых группах.....	57
ГЛАВА 4. Исследование влияния методик лучевой терапии на результаты общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга с учетом прогностических факторов.....	60
ГЛАВА 5. Оценка лучевых повреждений у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга после проведения комплексной терапии.....	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107

## Список сокращений

АА- анапластические астроцитомы

ГБ- глиобластомы

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ЗГ-злокачественные глиомы

ИК- индекс Карновского

ЛТ – лучевая терапия

МРТ- магнитно- резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОВ – общая выживаемость

ПЭТ- КТ – позитронно -эмиссионная компьютерная томография

РОД - разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

СТУ- субтотальное удаление

ТУ- тотальное удаление

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

Во всем мире в последние годы отмечается рост частоты опухолей головного мозга, они составляют от 2 до 8% всех новообразований в Западной Европе, Северной Америке и Австралии заболеваемость опухолями головного мозга составляет 6-19 случаев на 100 тысяч мужского и 4-18 случаев на 100 тысяч женского населения [113]. В России частота опухолей мозга составляет 10 на 100 000 населения, причем более половины из них составляют внутримозговые опухоли [48]. За последние 11 лет стандартизированный показатель заболеваемости вырос с 3,2 на 100 тысяч населения в 2000 году до 4,2 на 100 тысяч населения в 2010 году, среднегодовой темп прироста составил 2,9% [73]. Одними из часто диагностируемых опухолей головного мозга является глиомы: они составляет почти половину всех ежегодно выявляемых опухолей головного мозга в России. Из глиальных опухолей наиболее велика доля глиобластом (16,7%), а также астроцитом (17,9%). Причем злокачественные формы астроцитом в 1,3 раза преобладают над доброкачественными среди лиц мужского пола и в 2 раза среди женщин [7]. Опухоли головного мозга значительно чаще встречаются у женщин, чем у мужчин (21,3 против 18,3 на 100 000 населения). В то же время заболеваемость злокачественными глиомами у мужчин в 1,4 раза выше (7,2 против 5,1 на 100 000 населения). В Российской Федерации в 2010 г. заболеваемость (грубый показатель) мужчин злокачественными опухолями головного мозга составил 5,2 на 100 000 населения, женщин – 4,7 на 100 000 населения, что не противоречит общемировым тенденциям [73]. Но, несмотря на большие успехи в хирургическом лечении опухолей головного мозга, отмеченные за последнее десятилетие, проблема терапии больных глиомами остается в значительной степени нерешенной, а результаты – малоутешительными [2,6].

Исследования, проведенные многими российскими учеными при изучении показателей выживаемости в Российской Федерации, показали, что медиана пятилетней выживаемости у пациентов с гистологически подтвержденным

диагнозом глиобластома составила 12.6%, а анапластическими астроцитомами - 17.8% [1,4,16,24,33,44].

В настоящее время в лечении глиальных злокачественных опухолей признан комплексный лечебный подход, включающий в себя хирургическое удаление опухоли, химиотерапевтическое и лучевое воздействие на оставшуюся часть опухолевого субстрата [19,35]. На первом этапе проводится хирургическое удаление опухоли с последующим проведением курса лучевой (химиолучевой) терапии. Основными критериями в выработке программы специального лечения являются гистологическое заключение, функциональное состояние (индекс Карновского) и возраст пациента [25,26].

В настоящее время для опухолей головного мозга стало возможным использовать трехмерное планирование, способствующее повышению уровню местного контроля и выживаемости больных, а также улучшению качества жизни пациентов, страдающих различными видами опухолей головного мозга [66,67,68], за счет снижения частоты и выраженности лучевых осложнений, одним из которых является нарушение когнитивных функций [108]. В этой связи при изучении результатов лечения нейроонкологических больных наряду с показателями выживаемости все чаще предлагается оценивать качество жизни, ведущим параметром которого являются когнитивные функции. Кроме того, из-за ограничения возможностей стандартных методов нейровизуализации в оценке динамики в первые месяцы после операции или облучения головного мозга оценка неврологического статуса может считаться одним из важных критериев эффективности лечения. Суммируя все выше сказанное, можно подвести следующие итоги, что проблема пациентов с злокачественными глиомами в полной мере не до конца решена, так как полная инвалидизация, высокая смертность, молодой и активный возраст больных - это все те причины, при которых необходимо искать и использовать более рациональные, индивидуализированные, а значит, и более эффективные схемы лечения этих пациентов. Все вышесказанное определило актуальность планируемого исследования.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Провести сравнительный анализ результатов многокомпонентного лечения с послеоперационной конформной и конвенциональной лучевой или химиолучевой терапией пациентов со злокачественными глиомами головного мозга для снижения риска когнитивных нарушений.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- 1.** Сравнить общую выживаемость пациентов со злокачественными глиомами, получивших 3-D конформную, 2-D конвенциональную лучевую и химиолучевую терапию.
- 2.** Изучить результаты общей выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга при применении 3-D конформной, 2-D конвенциональной лучевой и химиолучевой терапии с учетом известных прогностических факторов.
- 3.** Изучить динамику неврологического статуса пациентов, получивших 3-D конформную, 2-D конвенциональную лучевую и химиолучевую терапию.
- 4.** Оценить когнитивные нарушения у пациентов, получивших 3-D конформную лучевую и химиолучевую терапию и выявить факторы, влияющие на динамику когнитивных нарушений. Сопоставить динамику когнитивных нарушений с динамикой объективного нейровизуального контроля.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Выявлено влияние уровня дозиметрического планирования на результаты лечения пациентов со злокачественными глиомами головного мозга с учетом наиболее значимых прогностических факторов: возраст, гистологическое заключение, сроки начала лучевой или химиолучевой терапии после операции.

Показано улучшение общей выживаемости пациентов с анапластическими астроцитомами, получившими 3-D конформную лучевую терапию в сравнении с конвенциональной лучевой терапией.

Детально проанализированы лучевые повреждения при проведении лучевой (химиолучевой) терапии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

Установлено, что начало лучевой терапии в сроки от 20 до 40 дней не влияет на результаты лечения злокачественных глиом.

Впервые изучены когнитивные нарушения, их динамика и факторы риска у пациентов со злокачественными глиомами, получившими лучевую и химиолучевую терапию.

Доказана взаимосвязь динамики когнитивных функций с результатами нейровизуального контроля.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

- Установлено влияние конформной лучевой терапии, как этапа комплексной терапии пациентов с анапластическими астроцитомами, на показатели общей выживаемости. Установлено, что, независимо от уровня планирования, для пациентов с глиобластомами основным фактором, определяющим эффективность лечения, является применение одновременно с облучением и в адьювантном режиме стандартной схемы химиотерапии.
- Установлена взаимосвязь динамики когнитивных нарушений и результатов нейровизуального контроля у пациентов со злокачественными глиомами, получивших лучевое и химиолучевое лечение.

### **ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

**1.** Конформная лучевая терапия как этап комплексной терапии пациентов с анапластическими астроцитомами улучшает показатели общей выживаемости. Для пациентов с глиобластомами основным фактором, определяющим эффективность облучения, является применение одновременно и в адьювантном режиме стандартной схемы химиотерапии, уровень планирования лучевой терапии при этом не оказывает значимого влияния на показатели выживаемости.

2. Проведение лучевой терапии, как этапа комплексного лечения, позволяет достичь улучшения в неврологическом статусе у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

3. В процессе 3D конформной лучевой (химиолучевой) терапии и в первые 3 месяца после ее завершения снижение когнитивных функций у данной когорты пациентов связано с прогрессированием опухолевого процесса, а не с токсическими эффектами лучевой (химиолучевой) терапии.

### **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на областной научно – практической конференции онкологов Челябинской области (Челябинск 2011г.), на Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева, «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, 2014г.), международной конференции «XII Забабахинские научные чтения» (Снежинск 2014г.), научно-практической конференции «Онкологический дискуссионный клуб «Единство и многообразие опухолей головы и шеи: перспективы диагностики, лечения и реабилитации» (Челябинск 2014г.), международной (XIII итоговая) научно- практической конференции молодых ученых, посвященной 70-летию Победы (Челябинск 2015г.), IX съезде онкологов и радиологов СНГ (Минск 2016г).

Апробация диссертации состоялась 7 апреля 2017 года на расширенном заседании кафедр Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии и Онкологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

### **ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ**

Результаты данной работы внедрены в учебно-педагогическую деятельность кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный

медицинский университет», в научно-практическую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», ГБУЗ «Областной онкологический диспансер № 2» г. Магнитогорск, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер №3» г. Копейск.

### **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них – 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией РФ для публикации результатов диссертационного исследования.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 129 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования лечения, главы собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 144 источника (отечественных – 78 и иностранных – 122). Диссертация иллюстрирована 23 рисунками, 21 таблицами.

# ГЛАВА 1. ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ГЛИОМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Эпидемиология злокачественных глиом головного мозга

Первичные опухоли головного мозга определены в Международной классификации заболеваний десятого пересмотра кодом С71.0-9.

Первичные опухоли головного мозга достаточно редко встречаемая патология. В Западной Европе, США, Австралии и России заболеваемость составляет 4-19 случаев на 100 тыс. населения [113]. Наиболее распространенными вариантами ПОГМ являются нейроэпителиальные опухоли, среди которых у взрослых чаще встречается глиобластома.

В Российской Федерации в 2010 г. заболеваемость (грубый показатель) мужчин злокачественными ПОГМ и других отделов ЦНС (С71-72) составила 5,2 на 100 000 населения, женщин – 4,7 на 100 000 населения, что находится в согласии с общемировыми тенденциями [73].

Величина стандартизированного показателя заболеваемости мужского населения злокачественными новообразованиями нервной системы (С70-72) в мире, (по данным популяционных раковых регистров), сохраняется пределах 5-6%, для женщин - в пределах 4.0-5.0% [20,52]. Данные о состоянии эпидемиологии злокачественных новообразований Российской Федерации в литературе представлены работами В.М. Мирабишвили [45,46,47,48], согласно которым в России ежегодно регистрируется более 7 тысяч новых случаев злокачественных новообразований головного мозга. Так в г. Санкт- Петербург - 351случаев, а в Архангельской области -95случаев [47].

Показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями по России для мужчин составляет 4.6%, для женщин- 3.69% Максимальный уровень стандартизированного показателя среди мужского населения выявлен в 2012г в Магаданской области-10.80/0000,, Хабаровском крае-7.590/0000, и Псковской области-6900/0000,. Минимальный около 2% в Чувашии, Забайкальском крае и Ленинградской области. Среди женского населения наивысшие показатели –

более 80/0000, в Магаданской области, более 6 0/0000, в Архангельской и Сахалинской областях. Среди них наибольший удельный вес имели глиобластомы (86.4%). Согласно данным А.С.Балканова [7] в Московской области доля опухолей центральной нервной системы в структуре общей онкозаболеваемости стабильна и ежегодно составляет 0,8% - 0,9%. Наиболее частым морфологическим типом является злокачественная глиома супратенториальной локализации, в 50,7% случаев она верифицировалась как глиома IV степени злокачественности, а в 21,6% - как глиома III степени злокачественности.

Заболеваемость ПОГМ во всех странах [20], включая Россию, растет, и пока не ясно, обусловлено ли это неблагоприятными экологическим факторами, или совершенствованием и распространением новых методов диагностики.

### **1.1.2 Показатели выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга**

В мировой и отечественной литературе наряду с показателями заболеваемости большое внимание уделяется показателям выживаемости, так согласно данным SantM, Allemani [172] при среднеевропейском показателе пятилетней выживаемости 19.7%, максимальный уровень был выявлен в Финляндии (26.8%), минимальный -15.3% в северной Ирландии.

Исследования, проведенные многими российскими учеными при изучении показателей выживаемости в Российской Федерации, показали, что медиана пятилетней выживаемости у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом глиобластома составила 12.6%, анапластическими астроцитомами-17.8% [1,4,16,24,33,44]. При этом необходимо подчеркнуть и тот факт, что, после проведенного лечения, рецидивы заболеваний возникают у значительной части больных в сроки, зависящие от гистологического типа опухоли, а медиана продолжительности жизни больных при этом остается весьма низкой.

В заключение этого раздела необходимо указать, что прогноз заболевания зависит от многих факторов: (возраст пациента, степень распространенности

опухолевого субстрата и морфологического заключения), но, к сожалению, несмотря на постоянное совершенство методов лечения, до сих пор остается малоутешительным.

## **1.2. Морфологическая характеристика злокачественных глиом головного мозга**

Глиомы - первичные опухоли головного мозга, возникающие из клеток, которые составляют паренхиму центральной нервной. Первая классификация глиом была предложена Bailey и Cushing [136].

В настоящее время используется классификация, установленная Всемирной организацией здравоохранения [150], включающая в себя 12 категорий в зависимости от клетки источника с использованием молекулярных параметров в дополнение к гистологическим.

Астроцитарные опухоли по классификации ВОЗ в зависимости от агрессивности их роста подразделяются на медленнорастущие (Low-grade) и быстрорастущие (High-grade).

Гистологическая градация злокачественности астроцитарных опухолей различает 4 степени:

- I - пилоцитарная астроцитома,
- II - диффузная астроцитома (хорошо дифференцированные медленно-растущие доброкачественные опухоли),
- III - анапластическая астроцитома
- IV- глиобластома (быстрорастущие, низкодифференцированные, злокачественные опухоли).

К анапластическим глиомам относятся и такие глиомы как олигоастроцитома, анапластическая олигодендролиома и эпендимома, а также ганглионейробластома.

Классификация злокачественных астроцитарных опухолей основана на определении степени клеточности, ядерного или клеточного полиморфизма, эндотелиальной пролиферации, митозов и некрозов [41,83,116,176].

Классификация Daumas- Duport С. и соавторами (1988) [103] учитывает 4 основных критерия злокачественности астроцитарной опухоли (ядерный атипизм, митозы, эндотелиальная пролиферация и некрозы): 1 степень — отсутствие этих признаков, 2 — наличие одного из них, 3 — наличие двух признаков и 4 степень при наличии не менее трех признаков. Различают следующие варианты роста глиальных опухолей головного мозга:

- узловой, характерной чертой которого является экспансивный рост опухоли. Она довольно четко отграничена от мозговой ткани, опухолевых клеток в перифокальной зоне нет.

- диффузный, с преобладанием инфильтративного роста опухоли, нет четкого разграничения между опухолью и нормальной мозговой паренхимой, последняя на значительном протяжении инфильтрирована опухолью.

Диффузный или инфильтративный рост опухоли характерен для злокачественных, быстрорастущих глиом (анапластических астроцитом, глиобластом). По данным аутопсий в 45% случаев глиобластомы распространялись за пределы одной доли, в 25% — на все полушарие, а в 25% случаев распространялись и на другое полушарие [119,149].

При продолженном росте опухоли тенденция к инфильтративному росту проявляется более ярко [131,136,166]. Чем лучше контроль над локальным продолженным ростом опухоли, тем чаще возникают очаги отдаленного продолженного роста опухоли и ее мультифокальные очаги.

Как отмечает С.П. Бажанов [6], отдаленные результаты комплексного лечения больных со злокачественными глиомами зависят от гистологического диагноза и достоверно выше у больных с анапластическими астроцитомами (медиана продолжительности жизни у больных с ГБ - 15 месяцев, у больных с АА - 28 месяцев).

Учитывая все вышперечисленное, можно сделать вывод, что гистологическая характеристика опухолевого процесса — один из основных факторов, влияющих на прогноз заболевания. Чем ниже дифференцировка опухоли, тем не благоприятнее исход заболевания, а значит лечение данной

категории пациентов должно проводиться по более усовершенствованным схемам лечения.

### **1.3. Диагностика злокачественных глиом головного мозга**

Проявлениями опухолей головного мозга, в частности злокачественными глиомами, являются прогрессирующие неврологические нарушения, зависящие от локализации поражения, скорости его роста и отека окружающих тканей. Неврологические признаки и симптомы, вызванные опухолью, связаны с двумя основными механизмами: 1) эффект массы (опухоль и окружающего ее отека), вызывающий повышение внутричерепного или интраспинального давления; 2) влияние инфильтрации нормальных окружающих тканей опухолью, вызывающей разрушение (раздражение) нервной ткани [70,139,180]. Для большинства опухолей характерно повышение внутричерепного давления, проявляющегося в виде тошноты и рвоты, чаще возникающей ночью или ранним утром. Неврологическая симптоматика связана с изменениями в центральной нервной системе. Внезапно появляется гемипарез, нарушается зрение, походка [40]. Опухоль также может проявляться и внезапными судорожными припадками [193].

К наиболее распространенным способам диагностики злокачественных образований относятся неинвазивные методы: неврологическое исследование; нейроофтальмологическое исследование; отоневрологическое исследование; рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография [76,117,196].

Опухоли головного мозга дают на компьютерной томограмме участки повышенной (белые) и пониженной (черные) плотности. При проведении методики компьютерной томографии, для определения опухолей глиального ряда, наблюдается большое количество разнообразных участков одной и той же опухоли, при этом отмечается перемежение участков повышенной и пониженной плотности. Области повышенной плотности обычно

располагаются мелкими очагами (участки фокальных кровоизлияний), в то время как участки некроза в опухоли дают пятна пониженной плотности [71].

Более точный метод — РКТ с внутривенным контрастированием, позволяет визуализировать новообразования в мозговой ткани более 0,5 см в диаметре и является методом выбора при планировании лучевой терапии [95,184].

В диагностике злокачественных глиом в настоящее время используются следующие виды метаболитов: такие как N-ацетиласпартат (НАА), холин (СНО), креатин (Cr), миоинозит, лактат и липидов, получаемых путем измерения спектров конкретных изотопов, таких как  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  или  $^{31}\text{P}$  [87,191]. Поскольку уровень метаболитов варьирует в разных частях мозга, среди возрастных групп было предложено измерять метаболит отношения, такие как  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  or  $^{31}\text{P}$ , а не абсолютные измерение концентрации метаболитов [187,191,194]. Поскольку эти методы дорогостоящие, существует потребность в новом способе диагностики. Для этого в настоящее время используют микро РНК (миРНК) – это малые некодирующие молекулы, которые регулируют экспрессию генов.

Было высказано предположение, что внеклеточный микро РНК, найденный в плазме или сыворотке, может быть использован в качестве потенциальных биомаркеров для обнаружения опухолей. Их основные свойства, их экспрессия тканеспецифическая, их уровни являются стабильными и могут быть обнаружены в плазме, но изменяются в присутствии опухолей или других заболеваний [97,100,129,199]. Wang с соавторами [190,191] сообщили о своих результатах по обнаружению микроРНК в образцах плазмы крови (на основе биомаркеров), полученных от пациентов и здоровых людей. Результаты этого исследования оказались многообещающими в отношении использования miR-21, она активирует miR-128 и -342-3p, которые подавляются в глиомах. Эти три микро РНК могут быть использованы для определения глиобластом среди других опухолей головного мозга.

Таким образом, современные методы диагностики злокачественных глиом головного мозга помогают специалистам всех уровней не только в диагностике

опухолевого процесса, но и незаменимы при оценке эффективности результатов лечения.

#### **1.4 Факторы прогноза и общие принципы лечения злокачественных глиом головного мозга**

Лечение злокачественных глиом – мультидисциплинарная проблема, в решении которой принимают участие нейрохирурги, лучевые терапевты, химиотерапевты, патоморфологи. В настоящее время тактика лечения больных со злокачественными опухолями ЦНС заключается в проведении комплексного лечения в виде максимально возможного удаления опухоли, проведения лучевой терапии на ее ложе (остаточную опухоль) и адъювантной химиотерапии [5,6, 146,156,162]. При этом хирургическое вмешательство показано в любом случае при возможности его выполнения, а применение лучевой терапии в послеоперационном периоде позволяет не только усилить локальный контроль, но и увеличить показатели общей выживаемости.

##### **1.4.1 Прогностические классы злокачественных глиом головного мозга**

Согласно данным RTOG, в исследование которой вошло 1578 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, в трех испытаниях с 1974 по 1989 г. создана модель классификации RPA (Recursive partitioning analysis) (таблица 1), в которой выделено 6 прогностических классов, включающих в себя возраст, объем резекции, функциональное состояние больного) [22,23]. Общее состояние больного оценивалось при помощи индекса Карновского, который позволяет достаточно детально оценивать функциональные возможности организма (Таблица 2).

При использовании шкалы Карновского, общий статус определяется в процентах — от 100% при полной (нормальной) активности до 0% (смертельный исход) с градациями в 10%.

**Таблица 1. Прогностические классы злокачественных глиом головного мозга.**

Класс	Морфология	Возраст	Индекс Карновского	Объем операции	Медиана выживаемости
I	АА	<50лет	>90%	ТУ	59
II	АА	>50лет	>70%	СТУ	37
III	АА	<50лет	>70%	ТУ\СТУ	18
	ГБ	<50лет	>90%		
IV	АА	>50лет	>70%	ТУ\СТУ	11
	ГБ	<50лет	<90%		
	ГБ	>50лет	>70%		
V	ГБ	>50лет	>70%	СТУ\биопсия	9
	ГБ	>50лет	<70%		
VI	ГБ	>50лет	<70%	биопсия	4.5

**Таблица 2. Оценка общего состояния пациента по шкале Карновского.**

Шкала (индекс) Карновского (активность в %)	
Состояние нормальное, жалоб нет	100
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.  Нормальная активность с усилием.	90  80
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.  Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.	70  60
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.  Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе – медицинской.	50  40
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит.  Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение.  Умиравший.	30  20  10

Классификация получила широкое распространение, и в настоящее время прогнозирование результатов, создание новых методов лечения рассматриваются на основе RPA классификации [19,22,23].

Медиана выживаемости в зависимости от принадлежности к выделенному классу RPA находилась в диапазоне от 4,6 до 58,6 месяцев, различия между классами были достоверны [58,59]. В дальнейшем RTOG опубликовала 3и 5-летние результаты лучевой терапии злокачественных глиом, основываясь на модели RPA. При этом одно-, 2-х и 3-х летняя выживаемость больных, относящихся к III классу RPA, составила 20%и 14%, IV — 7% и 4% и в V/VI — 1% и 0% соответственно [175]. В 2010 г. в Anderson Cancer Centre (США) была модернизирована первичная классификация RPA. Авторами было предложено выделение 3 прогностических групп III, IV и V+VI. Объединение V+VI группы модели RPA было оправдано, так как показатели общей выживаемости в этих группах были одинаковыми [147]. Измайлов Т.Р, проанализировав в своем исследовании результаты лечения 559 пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, показал достоверное влияние на эффективность проводимой адьювантной терапии таких прогностических факторов, как возраст больных, индекс Карновского и степень злокачественности. На основе полученных данных им была разработана адаптированная модели классификации RPA и создан алгоритм лечения пациентов со ЗГ, который позволил выделять группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом заболевания [23].

Актуальным остается вопрос изучения эффективности применения лучевой (химиолучевой терапии) у пациентов старшей возрастной группы (более 50лет). Наиболее показательны данные, которые приводит А.С Балканов [7],это продолжительность жизни после комбинированного лечения, которая составляет не более 6-8 месяцев. Адьювантная лучевая терапия больных с глиомой головного мозга IV степени злокачественности приводит к увеличению продолжительности жизни и показателей однолетней, двухлетней и трёхлетней выживаемости пожилых пациентов только в режиме

гиперфракционирования дозы облучения, продолжительность жизни больных старше 60 лет составила при стандартном фракционировании -  $10,2 \pm 5,3$  месяцев; гипофракционировании -  $9,8 \pm 3,4$  месяцев; гиперфракционировании -  $14,8 \pm 8,4$  месяцев ( $p < 0,05$ ).

Другим не менее важным прогностическим фактором является объём хирургического лечения. Так основная проблема заключается в способности новообразований к инфильтративному росту, с прорастанием в зоны мозга с высокой функциональной значимостью, что делает радикальное удаление затруднительным [197]. Однако именно это свойство определяет лечебную тактику, выбор метода и способ хирургического вмешательства.

Нерешенной остается проблема целесообразности максимального радикализма при удалении глиальных опухолей, что, в свою очередь, неизбежно влияет на сроки рецидивирования, динамику и глубину неврологического дефицита и, как следствие, на качество жизни [64]. В связи с этим одна из важнейших задач нейроонкологии – сохранение качества жизни пациентов, при максимальном удалении опухолевого субстрата [131]. Многочисленные исследования показали, что тотальное и субтотальное удаление опухоли мозга является одним из первоочередных прогностических факторов, способствующих увеличению показателей выживаемости пациентов [35].

Применение микрохирургической техники, современных методов интраоперационной визуализации опухоли позволяет увеличить степень резекции контрастируемой опухоли до 100% в функционально незначимых областях головного мозга [29]. Вместе с тем, более агрессивная хирургическая тактика при удалении опухоли также повышает риск неврологических нарушений, которые, в свою очередь, приводят к ухудшению качества жизни [53].

Целью операции в нейроонкологии является достижение максимального удаления опухоли с наименьшим возможным послеоперационным неврологическим дефицитом. Даже радикальное оперативное вмешательство

не позволяет вылечить пациента из-за инфильтративного роста опухоли и наличия опухолевых клеток в зоне перифокального отека. Выживаемость пациентов при проведении только хирургического лечения не превышает 6 месяцев [9, 10].

Основная цель хирургической операции — максимально возможное удаление опухоли, компенсация состояния больного, точный гистологический диагноз. Операция обеспечивает улучшение качества жизни и увеличивает продолжительность жизни для отдельных пациентов. Она может нивелировать имеющиеся у больного неврологические выпадения и задержать развитие новых [78]. Теоретически хирургическая резекция опухоли может удалить слабо оксигенированные и устойчивые к облучению опухолевые клетки; слабо васкуляризированные области в самой опухоли, изолированные от внутривенных и внутриартериальных способов лечения, и опухолевые клетки, устойчивые к различным видам лечения [78]. Наряду с этим удаление опухоли уменьшает количество неопластических клеток, что может изменить клеточную кинетику и обеспечить большую чувствительность клеток опухоли к химиотерапии [52,53].

Основными принципами хирургии глиом являются точный топографо-анатомический диагноз (КТ и МРТ до операции), костно-пластическая трепанация, рациональный доступ к опухоли вне проекции функционально важных зон мозга с применением навигационных систем, картографирование функциональных зон мозга, интраоперационной нейросонографии, использование хирургического дезинтегратора опухоли для ее удаления, дренирование ложа опухоли впервые 2 дня послеоперационного периода[78].

Объем удаления опухоли может варьировать от биопсии (при высокодифференцированных, медленно растущих опухолях, а также при опухолях, расположенных в функционально важных зонах), до тотального удаления опухоли. Степень удаления опухоли оценивают в процентах от ее объема: тотальное- 95%, субтотальное от 75 - 50% и менее, а также

стереотаксическая биопсия, которая применяется лишь для морфологического подтверждения опухолевого субстрата[64].

Впечатление хирурга об объёме удаления опухоли может быть в значительной степени неточным, вследствие чего объективная оценка проводится по данным послеоперационной нейровизуализации. МРТ с контрастным усилением выполнено через 48—72 ч после операции. Выявлено достоверное влияние радикальности оперативного вмешательства на отдаленные результаты лечения больных со злокачественными супратенториальными глиомами при тотальном и частичном удалении опухоли [71]. Р.Р.Шакиров,2009 [75] установил, что неврологический дефицит, социальная дезадаптированность у больных глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности прямо пропорциональны объему удаленной опухоли.

Между тем известно, что степень радикальности удаления глиом определяет эффективность последующей адъювантной терапии больных злокачественными глиомами головного мозга и улучшает показатели общей и безрецидивной выживаемости. Наиболее показательны данные, которые приводит К.П. Гайдаенко [13,14]. Так больные, у которых произведено максимально возможное удаление опухоли (90-100%), годовая общая выживаемость составила 70,64%, 2 года - 39,92% , 3 года - 23,95%. При частичном удалении опухоли годовая общая выживаемость достигнута лишь у 58,62%, двухлетняя - у 35,17% , трехлетняя - у 17,58%. Использование щадящей хирургической тактики субтотального удаления глиальных опухолей с сохранением функционально важных областей головного мозга позволило достичь статистически значимой ( $p=0,01$ ), положительной динамики качества жизни больных в основной группе [65,81,170].

Резюмируя данный раздел, можно сделать следующий вывод: использование классификации RPA для лечения пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, позволяет определить оптимальную тактику введения данного контингента пациентов.

## 1.4.2 Роль временного интервала до начала проведения лучевой терапии

Отдельного внимания заслуживает вопрос о сроках начала лучевой терапии, после проведённого хирургического лечения [24,29].

При злокачественных опухолях (Grade III-IV) ЛТ следует начинать в сроки от 2 до 4 недель после операции [158]. В ряде случаев, при очень быстро растущих опухолях, лечение допустимо начинать через 2-3 дня после операции при хорошем состоянии пациента [6,7]. Annekatrin Seidlitz et al. [173] при исследовании 369 больных с гистологически подтверждённым диагнозом злокачественная глиома головного мозга отметил, что медиана начала лучевой терапии составила 27 дней, диапазон варьировал от 11 до 112 дней. Исследование показало, что нет достоверного влияния на продолжительность интервала между оперативным вмешательством и началом лучевой терапии. Автор делает вывод, что короткие задержки в начале проведения лучевой терапии не критичны для пациентов. К аналогичному заключению пришли исследователи RTOG [175], которые выбрали четыре группы пациентов, распределив их с учетом временного интервала от хирургического вмешательства до начала лучевой терапии, в промежутке менее 2-х недель, от 2 до 3 недель, от 3 до 4 недель, более 4 недели (но не более 6 недель). Согласно результатам их исследования, явного снижения выживаемости, при задержки начала лучевой терапии отмечено не было. Средняя продолжительность жизни составила неожиданно и значительно больше в группе с интервалом > 4 недель, чем в интервале >2 недель, 12,5 месяцев по сравнению с 9,2 месяцев ( $p=0,0001$ ) соответственно. Аналогичные данные были получены Т.Р. Измайловым с соавторами [25] при исследовании 475 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Авторы отметили, что начало лучевой терапии оказало влияние на общую выживаемость только в группе V класса модели RPA. У пациентов, которым курс лучевой терапии был начат раньше месяца после проведённой операции, вероятность летального исхода оказалась в 5,5 раз выше, по сравнению с больными, у которых лучевая терапия

была начата спустя 4 недели после хирургического вмешательства. Так оптимальными сроками начала лучевой терапии, с их точки зрения, являются 4—6 недели после хирургического удаления опухоли для пациентов V класса модели RPA, а для больных I—IV классов — до 4 недели после его проведения.

Но не в одном исследовании не отмечено влияние временного интервала и варианта планирования лучевой терапии на показатели общей и безрецидивной выживаемости, таким образом, вопрос остается открытым и требует более тщательного изучения.

### **1.5. Роль химиопрепаратов как радиомодификаторов**

Химиотерапевтическое лечение - важная составляющая комплексного лечения глиобластом. Многие авторы высоко оценивают ее эффективность [10,11,18,59,195]. У большинства зарубежных и отечественных исследователей химиолучевое лечение вызывает пристальный интерес, как наиболее перспективное направление, дающее надежды на улучшение результатов лечения [2,8,60,67,92,141,144,157].

Пилотные исследования по изучению эффективности применения химиотерапии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга начались в конце 70-х годов [177]. Незначительной группе пациентов были назначены препараты нитрозомочевины с положительным клиническим эффектом. Доказательством в пользу этого служат результаты большого мультицентрового исследования, проведенного специалистами ВТСГ (Brain Tumor Cooperative Group) [189], включившего в себя 358 пациентов, в котором оценивалась возможность применения препаратов нитрозомочевины одновременно с лучевой терапией у пациентов с анапластическими астроцитомами. Показатели медианы выживаемости у пациентов, которым была проведена лучевая терапия одновременно с химиотерапией, были значительно выше и составили 51 неделю в сравнении с 36 неделями у пациентов, которым была проведена лучевая терапия в самостоятельном варианте.

Наиболее значимых успехов в лечении глиобластом за последние десятилетия удалось добиться за счет включения в схему лечения нового препарата – Темозоломида [42,49]. Темозоломид - алкилирующий агент, разрушающий опухолевые клетки путем формирования Об-метилгуанина в ДНК, которая активизирует Тимин (Т) в течение следующего цикла репликации ДНК, являясь небольшой по размерам липофильной молекулой, Темозоломид легко проникает через гематоэнцефалический барьер и накапливается в тканях опухоли в концентрациях, достаточных для реализации противоопухолевой активности, что особенно важно при лечении опухолей ЦНС. Кроме того, Темозоломид обладает способностью подавлять в опухолевой клетке активность ряда ферментов, ответственных за репарацию ДНК, приводя к несоответствию в последовательных циклах репликации ДНК, в конечном итоге приводя к гибели опухолевых клеток, как отмечают многие исследователи [94,96,123,186]. В многочисленных исследованиях было показано, что Темозоломид пересекает гематоэнцефалический барьер и достигает более высоких концентраций внутри опухоли по сравнению с другими цитотоксическими препаратами [13,14,124,125,126,160]. Темозоломид впервые был открыт в Великобритании в 1984 году, показав свою эффективность при лечении рецидива глиобластомы, возникшего после комбинированного лечения. Отечественные и зарубежные исследования показали улучшение результатов лечения, а также существенный рост выживаемости этих больных при применении Темозоломида во время лучевой терапии и после её завершения [51,54,55,56,57,74,174]. В 2004 г. в исследовании III фазы, проведенной Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и Национальным институтом рака Канады (NCIC), получены результаты, указывающие на увеличение медианы выживаемости у больных глиобластомой, которые получали лучевую терапию и одновременно, а затем и адъювантно, принимали Темозоломид [175]. Преимущество химиолучевой терапии отмечено во всех клинических прогностических подгруппах, включая больных 60–70 лет [164].

Наиболее значимым фактором, позволяющим предсказать результат лечения и эффективность Темозоломида, было открытие метилированного промотора MGMT[133,134,135,171].

Определение метилирования гена MGMT позволило выделять подгруппу больных, которым применение Темозоломида позволило обеспечить наибольшую выживаемость [42,43,49,77,120]. С момента получения результатов исследования комбинированный режим, включающий проведение лучевой терапии с ежедневным приемом Темозоломида (75 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь с 1 по 40-й дни лучевой терапии) с последующими 6 циклами Темозоломида в адьювантном режиме (150–200 мг/м<sup>2</sup>/сут внутрь 1–5-й дни каждые 28 дней), стал стандартом лечения злокачественных глиом [80,84, 85,112,173,178,179,200].

Таким образом, несмотря на имеющийся выбор лекарственных средств, обладающих радиосенсибилизирующими свойствами при лечении злокачественных глиом, не все противоопухолевые препараты подтвердили свою высокую клиническую эффективность. Большая часть из перечисленных цитостатиков или значительно повышает токсичность, или обладает более низкой в сравнении Темозоломидом эффективностью [178,179]. Этот факт позволил Темозоломиду сохранить в клинической практике ведущие позиции в стандартах ХЛТ пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

Подводя итог данному разделу, посвященному химиотерапии злокачественных глиом головного мозга, стоит отметить применение химиотерапии в комбинированных схемах лечения нейроонкологического пациента может быть весьма перспективным, если подходить индивидуально к отдельно взятому случаю.

Однако роль Темозоломида и техники лучевой терапии в комплексном лечении пациентов со злокачественными глиомами головного мозга не определена, что требует более детального и тщательного изучения.

## **1.6 Лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга**

Лучевое лечение на сегодняшний день является одной из важных составляющих в лечении пациентов со злокачественными глиомами головного мозга [27,30,163]. Общие принципы лучевой терапии злокачественных глиом головного мозга в настоящее время включают в себя проведение лучевой терапии после оперативного вмешательства, с подведением суммарных доз не менее 60 гр. на оставшуюся опухоль и на зону субклинического распространения [183,185,192].

Мета-анализ 6 рандомизированных исследований, включающих 758 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, показал, что послеоперационная ЛТ улучшает общую и безрецидивную выживаемость [140]. Многие исследователи значительное внимание уделяют выбору объема облучения и подведению суммарной дозы при проведении лучевой терапии, так долгое время стандартом считалось облучение всего головного мозга. Но как показали исследования Шапиро в 1989г [174] с 571 пациентом, проведение лучевой терапии с включение визуализируемой по МРТ исследованию опухоли и зоны клинического распространения (2.0 см) с подведением суммарной очаговой дозы в 60гр не менее эффективно, чем облучение всего головного мозга. Дальнейшее изучение этой проблемы проводилось в направлении изменения клинических отступов. По данным анализа пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, пролеченных с различным подходом к отступу для клинического объема (уменьшение отступа до 5 и 10 мм), было выявлено, что сокращение отступов для СTV не влияет на структуру прогрессии и не увеличивает риск маргинальных рецидивов [104].

Попытка улучшить результаты лечения пациентов с глиомами в последующие годы состояла в поиске альтернативных режимов фракционирования дозы облучения. Наибольший интерес представляют работы по изучению режима фракционирования у первичных пациентов со злокачественными глиомами.

Наиболее часто применяется традиционный режим фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр на ложе удаленной (остаточной) опухоли [146].

Наряду с традиционными методами проведения лучевой терапии в настоящее время при лечении злокачественных глиом головного мозга все чаще стали использовать варианты гипофракционирования [159]. Результаты этих исследований, проведенных до 2002 года, представлены и обобщены в систематических обзорах N. Laperriere с соавторами [143]. Авторами был сделан вывод об отсутствии научных доказательств улучшения результатов лечения этой категории пациентов, с учетом использования режимов гипофракционирования, ускоренного фракционирования и гиперфракционирования, в том числе и с эскалацией дозы до 81,6Гр при РОД 1,2гр, подводимых 2 раза в сутки [15, 16]. Так Т. И. Измайлов [28], обобщая свой опыт лечения 396 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, приходит к выводу, что стандартный режим фракционирования с РОД 2гр. у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности предпочтительнее использовать при первоначальном ИК 60–100 %, при этом подведение радикальных доз (60–62 Гр при Grade 4 и 54–56 Гр при Grade 3) у пациентов с первоначальным ИК не менее 80–100 % . Кроме того, традиционный режим фракционирования с РОД 2 гр. может быть рекомендован при наличии глиомы Grade 3 с учетом принадлежности пациента к классам I–III RPA. Режим фракционирования с РОД 3гр является методом выбора при первоначальном низком функциональном состоянии (ИК 30–50 %), СОД-эквивалентный режим с СОД более 54 гр. полностью адекватен, при классах IV–V RPA.

К аналогичным выводам пришли и А.В. Карташев с соавторами [29,30]. Проведя анализ лечения 65 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, которым был проведен курс послеоперационной лучевой терапии с разовой очаговой дозой 3Гр. до суммарной очаговой дозы 51 Гр. (при этом биологически изоэффективная доза по критерию толерантности

нормальной ткани головного мозга составила 63 Гр по расчетам линейно-квадратичной модели). Так согласно их данным, ускоренная лучевая терапия позволила сократить пребывание пациента в стационаре на 3 недели без ухудшения результатов лечения [29]. Интенсификация лечения у данного контингента пациентов не сопровождалась существенным возрастанием числа и степени тяжести токсических реакций и осложнений. Однако, данные не достоверны ( $p > 0,05$ ). Так что вопрос на сегодняшний день остается открытым и дискуссионным и требует дальнейшего изучения.

Не менее важным компонентом в лечении злокачественных глиом головного мозга является и выбор техники лучевой терапии. Так возможности облучения опухолей головного мозга за последние десятилетия очень сильно видоизменились в плане совершенствования техники и используемых методик. В последнее время в литературе значительное внимание уделяется совершенствованию лучевого компонента в комбинированном лечении опухолей головного мозга [66,82,86,88,98,109].

Около 15 лет назад для облучения опухолей головного мозга использовались только гамма - терапевтические аппараты для дистанционного облучения, основной проблемой при их применении являлось облучение значительной площади здоровых тканей. Для решения данной проблемы в последнюю четверть века явилось создание специализированных комплексов облучения внутричерепных мишеней узкими пучками на базе серийного медицинского ускорителя электронов, используемого в режиме высокоэнергетического тормозного излучения порядка 6 и 18 МэВ. Был разработан метод трёхмерного (3D) планирования и конформного облучения с применением в заданном объёме тканей подвижного и многопольного облучения полями сложной конфигурации [165,169,181,188], создающими дозное распределение, при котором заданная изодозная поверхность максимально приближается к поверхности планируемого объёма мишени [104,105,132,138], что позволяет существенно уменьшить изодозную нагрузку на здоровые органы и ткани [79,104,]. Так I.A.Awad с соавторами

[82], сравнив 2 группы пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, в зависимости от методики проведенной лучевой терапии, они не получили убедительных данных о преимуществах конформной лучевой терапии по сравнению с конвенциональной, отметив, что основное преимущество конформной лучевой терапии в уменьшении нагрузки на здоровые ткани мозга. Данные же, которые приводит В.В. Синайко [66,68], свидетельствуют о повышении 1,2-х и 3-х летней выживаемости при применении методики конформной лучевой терапии с 36.7% до 54; с 6.5% до 14% и с 4.3% , до 14% соответственно (P=0.049).

Таким образом, применение лучевой терапии как одного из компонентов комплексной терапии вносит весомую лепту в увеличение показателей общей выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Вопрос о вкладе конформной лучевой терапии в показатели увеличения общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга остаётся открытым и до конца не изученным.

### **1.6.1 Лучевые повреждения у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга**

За последние десятилетия отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни больных со злокачественными глиомами, для которых все более значимыми становятся как ранние, так и поздние последствия лучевого и химиолучевого лечения [34]. Токсичность центральной нервной системы после облучения определяется тремя фазами: ранние (спустя дни и недели), замедленные (1-6 месяцев после ЛТ) и поздние (более чем через 6 месяцев после окончания ЛТ). Так к ранним лучевым повреждениям для нейроонкологических пациентов относят: усталость, головную боль, сонливость, нарушения когнитивных функции (выражающихся в виде нарушения познавательных функций, замедления обработки информации и, как следствие, снижение внимания, нарушение памяти) [182,190].

Основными проявлениями поздних лучевых осложнений являются усугубление неврологического дефицита, судороги, прогрессирующее изменение личности, индуцированные опухоли, радионекроз [105].

В Yoshii [169] в своем исследовании доказали, что распространённость и глубина морфологических изменений мозга после облучения зависит не только от возраста, разовой и суммарной дозы полученной окружающими и опухолевыми тканями, но и от размеров зоны облучения. Авторами было отмечено, что чем больше размеры зоны облучения, тем чаще наблюдаются симптомы лучевых повреждений мозга и снизить их количество можно благодаря внедрению конформной лучевой терапии. К аналогичному выводу в своем исследовании приходит Говорина Е.В[16]. Согласно ее заключению применение высокоточного планирования при проведении лучевой терапии с минимальным вовлечением окружающих тканей позволит уменьшить риск лучевых повреждений мозга.

В настоящее время изучение лучевых повреждений проводится в направлении оценки неврологических изменений, нарушении когнитивных функций головного мозга (способности понимать, познавать, изучать, осознавать, воспринимать и перерабатывать внешнюю информацию) [37,38]. При поражении левого полушария возможно развитие апраксии, афазии, аграфии (неумение писать), акалькулии (неумение считать), алексии (неумение читать), буквенная агнозия (не узнавание букв), нарушается логика и анализ, математические способности, угнетается произвольная психическая деятельность. Поражение правого полушария проявляется визуально – пространственными нарушениями, невозможностью рассматривать ситуацию в целом, нарушается схема тела, ориентация в пространстве, эмоциональная окраска событий, способность фантазировать, мечтать, сочинять. Лобные доли мозга играют важную роль почти во всех когнитивных процессах – память, внимание, воля, выразительность речи, абстрактное мышление, планирование [50]. Височные доли обеспечивают восприятие и обработку звуков, запахов, зрительных образов, интеграцию данных со всех сенсорных анализаторов,

запоминание, опыт, эмоциональное восприятие мира. Повреждение теменных долей мозга дает разнообразные варианты когнитивных нарушений – расстройство пространственной ориентации, алексию, апраксию (неспособность выполнять целенаправленные действия), аграфию, акалькулию, нарушение ориентации лево – право. Затылочные доли – это зрительный анализатор, их функции – поля зрения, цветоощущение и узнавание лиц, образов, цветов и взаимосвязь объектов с цветовой гаммой. Поражение мозжечка вызывает мозжечковый когнитивный аффективный синдром с притуплением эмоциональной сферы, расторможенным неадекватным поведением, нарушениями речи – снижением беглости речи, появление грамматических ошибок. Для оценки выраженности нарушения когнитивных функций, динамики когнитивных нарушений терапии многие авторы используют краткую шкалу MMSE (Mini-mental State Examination), впервые опубликованную в 1975 году [114].

В литературе имеется мало доказательств проявления нейрокогнитивных нарушений, индуцированных облучением у взрослых. Необратимые когнитивные нарушения были впервые выявлены у пациентов, перенёсших облучение всего мозга D=3-6Гр [34,101,122], в последствие было установлено, что когнитивная дисфункция часто была еще и до начала лучевого лечения [61]. Немногочисленные исследования зарубежных авторов показали ее улучшение после проведения лучевой терапии из-за противоопухолевого эффекта [106,107,108,167]. В некоторых исследованиях был проведен сравнительный анализ, оценивающий когнитивные функции у пациентов, перенесших лучевую терапию, и без проведения лучевой терапии, при этом в данных исследованиях не отмечено никаких различий [37,38,127,128,137]. Это подтверждают и данные исследования Bodensohn [90], в которое вошло 44 пациента со злокачественными глиомами головного мозга, получившими курс лучевой терапии. Оценка выраженности когнитивных нарушений проводилась во время и после проведенной лучевой терапии. В результате проведенных исследований выраженных изменений когнитивных функции после проведенной лучевой

терапии отмечено не было. Аналогичные выводы получены S. Ladislav [142]. Он, проанализировав в своем исследовании 11 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, которым была проведена конформная лучевая терапия, не отметил выраженных когнитивных нарушений после проведенной лучевой терапии. Исследования проведенные V.W. Corn and all. [99] также не отметили нарушений в когнитивном статусе у пациентов, после проведенной лучевой терапии. Согласно их выводам ухудшение когнитивных показателей данной категории пациентов связано только с рецидивом опухоли после проведенного лечения, а при отсутствии продолженного роста отрицательной динамики не отмечается.

Таким, образом, тема динамики нейрокогнитивных нарушений при проведении лучевой терапии как одного факторов при оценке выраженности лучевых изменений остается нераскрытой, а вопрос влияния объема вовлекаемых здоровых тканей на выраженность лучевых повреждений до конца нерешенным.

Подводя краткое резюме обзору литературы, необходимо подчеркнуть, что для детальной оценки эффекта от проведенного лечения необходимо использовать значительный набор показателей. С учетом неоднозначности заключений о влиянии уровня планирования при проведении комплексной терапии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга на общую выживаемость возникает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы. Не до конца изучен вопрос влияния известных прогностических факторов при различных методиках планирования лучевой терапии. Не ясна роль комбинации химиотерапии, а в частности Темозоломида, с различными вариантами планирования при проведении лучевого лечения. Большинство работ, посвященных изучению послеоперационной лучевой терапии, подтверждают её эффективность, тем не менее, в них не учитывается методика планирования.

Единичные публикации о влиянии лучевой терапии с учетом лучевых повреждений после ее проведения на качество жизни пациентов не позволяют в

полной мере судить о ее эффективности у данной категории больных. Все вышесказанное и определило актуальность настоящего исследования.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В основу настоящей работы положены результаты комплексного лечения 186 пациентов с диагнозом злокачественные глиомы головного мозга, находившихся на стационарном лечении с 2004г. по 2015 год в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ ЧОКОД).

### **2.1. Дизайн исследования**

Критерии включения в исследование:

- Возраст более 18 лет,
- Первичные больные со злокачественными глиомами головного мозга с обязательным морфологическим подтверждением,
- 1-4 прогностический класс, согласно классификации RPA.

Критерии исключения:

- 5 прогностический класс, согласно классификации RPA,
- Наличие лабораторного, инструментального рецидива злокачественной глиомы головного мозга, после проведённого лечения,
- Пациенты с индексом Карновского менее 70%
- В исследование не включались пациенты с врождёнными или приобретёнными задержками в психофизическом развитии, с акустическо-гностическими и акустическо-мнестическими расстройствами, а также семантической и сенсорной афазией, затруднявшими проведение тестирования.

Для анализа информации источником исследования была использована первичная медицинская документация: истории болезни стационарного больного, амбулаторные карты, технологические карты лучевой терапии.

Подробный дизайн исследования представлен на рисунке 1



**Рис. 1 Дизайн комплексного лечения пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.**

Лечение всех пациентов осуществлялось исходя из международных рекомендаций и принятых в клинике стандартов лечения.

## **2.2. Клиническая характеристика исследованных больных**

В процессе ретроспективного анализа 186 историй болезней пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, были сформированы 2 основные группы пациентов в зависимости от техники проводимой лучевой терапии: первую группу (n-90) составили пациенты, которым была проведена 2-D конвенциональная лучевая (химиолучевая терапия) на гамма терапевтических аппаратах с источником излучения Co-60, во вторую группу (n-96) вошли пациенты, которым проведена 3-D конформная лучевая (химиолучевая терапия) на медицинских линейных ускорителях с энергией излучения 6-20МэВ. Формирование групп производилось с учетом критериев включения и исключения из исследования.

### **2.2.1. Распределение пациентов по полу**

В настоящем исследовании из 186 человек – 98 мужчин (52,7%) и 88 женщин (47,3 %).

Анализ сопоставимости групп по полу представлен в таблице 3.

**Таблица 3. Анализ сопоставимости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от пола.**

пол	Количество человек		Процентное соотношение	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Мужской	42	56	46,7%	58,3%
Женский	48	40	53,3%	41,7%

Как следует из таблицы 3 среднее соотношение мужчин к женщинам в каждой из исследуемых групп было приблизительно равным (1:1). Таким образом, пациенты обеих групп были сопоставимы по полу ( $p=0,11$ ).

### 2.2.2. Распределение пациентов по возрасту

Средний возраст всех пациентов составил 50.03 года (стандартное отклонение 11,77), медиана возраста – 53,0 года. Возрастная характеристика групп, включенных в данное исследование, отражена в таблице 4, согласно данным которой следует, что большинство обследованных пациентов в исследуемых группах находились в возрасте от 40 до 69 лет, что составило приблизительно 86% от общего количества пациентов. Пациентов других возрастных группы насчитывалось около 14%.

**Таблица 4. Распределение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга по возрастному признаку.**

Возраст	I группа		II группа		Всего	
	Абс.ч.	Отн.,в %	Абс.ч.	Отн.,в %	Абс.ч.	Отн.,в %
20-29	8	8,9%	4	4,2%	12	6,5%
30-39	6	6,7%	16	16,7%	22	11,8%
40-49	22	24,4%	16	16,7%	38	20,4%
50-59	35	38,9%	31	32,3%	66	35,5%
60-69	16	17,8%	28	29,2%	44	23,7%
70-79	3	3,3%	1	1,0%	4	2,0%
Всего	90	100%	96	100%	185	100%

Минимальный возраст пациентов со злокачественными глиомами головного мозга был 18 лет, максимальный – 72 года. Средний возраст пациентов в I группе составил 50.83 года (стандартное отклонение 12.16), медиана возраста – 53,0 года, во II группе составила 51.21 лет (стандартное отклонение 11.46),

медиана – 53 года. Пациенты обеих группы были сопоставимы по возрасту ( $p=0,48$ ) с учетом характера распределения.

Согласно данным классификации RPA, в рамках проводимого исследования все пациенты, как в группе с проведением 2-D конвенциональной ЛТ(ХЛТ), так и в группе с проведением 3-D конформной ЛТ (ХЛТ) дополнительно были поделены на две возрастные группы до 50 лет и старше 50 лет. Возрастные показатели более подробно представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Распределение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от возраста.**

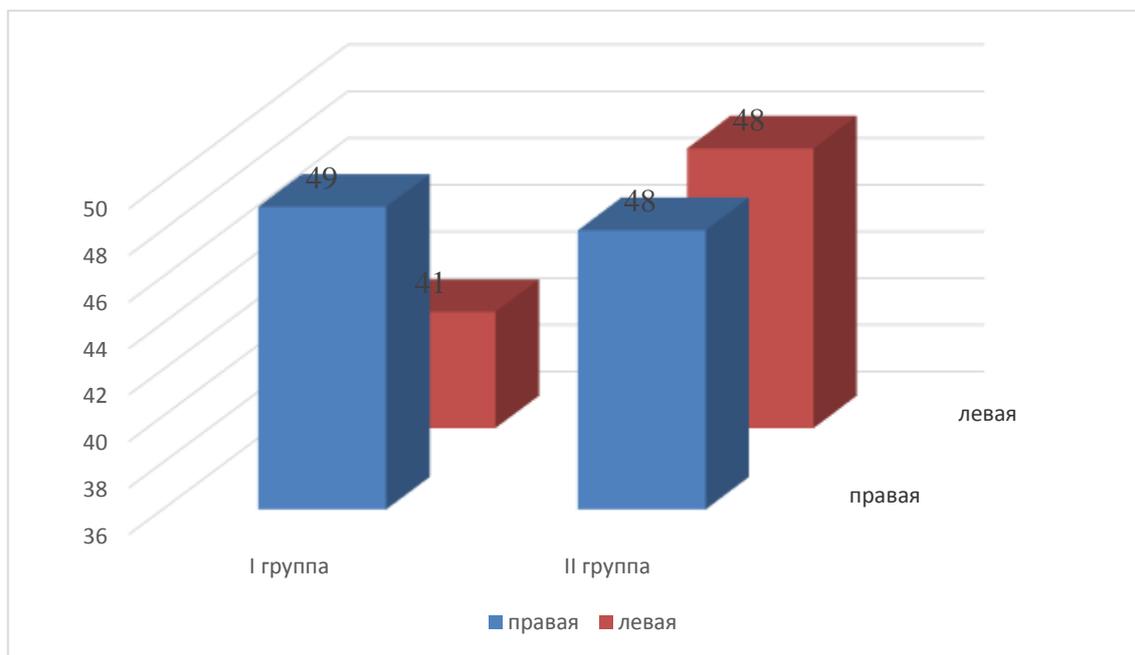
Группа	До 50 лет	После 50 лет
	Абс.ч.(%)	Абс.ч.(%)
I группа	37(41,1%)	53 (58,9%)
II группа	38(39,6%)	58(60,4%)

Исходя из данных, приведенным в таблице 5, в обеих группах преобладали пациенты более старших возрастных групп. При сравнении групп по возрасту статистической разницы не было выявлено ( $p=0,83$ ).

### **2.2.3. Распределение пациентов по локализации очага**

Локализация опухолевого процесса является немаловажным фактором при оценке результатов лечения пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Анализируя пациентов по данному критерию, мы можем более точно сопоставить динамику неврологических изменений с клиническими проявлениями опухолевого процесса, более детально оценить показатели общей выживаемости. Таким образом, для выявления сопоставимости групп, по данному критерию, был проведен анализ с учетом локализации опухоли, как со стороны поражения, так и расположения ее в головном мозге.

С учетом локализации опухоли в правом и левом полушарии головного мозга пациенты распределились согласно данным, проиллюстрированным на рисунке 2.



**Рис.2 Распределение пациентов в зависимости от локализации опухолевого процесса.**

Из рисунка 2 видно, что соотношение в группах по локализации опухоли в головном мозге одинаково, группы полностью сопоставимы ( $p=0,54$ ).

Нами были изучены исследуемые группы с учетом локализации опухолевого процесса согласно топографическим ориентирам, данные более подробно представлены в таблице 6.

Наиболее часто процесс локализовался в теменной, височной и лобной долях, как в группе с проведением 2-D конвенциональной, так и 3-D конформной ЛТ (ХЛТ). По локализациям процесса группы были так же сопоставимы ( $p=0,45$ ). Таким образом, при анализе сопоставимости групп по локализации опухолевого процесса, его топографического расположения достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено.

**Таблица 6. Распределение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от топографического расположения опухолевого процесса.**

Локализация опухолей	I группа (%), абс.ч.	II группа (%), абс.ч.
Теменная	20,0%(18)	20,8%(20)
Височная	20% (18)	31,2%(30)
Затылочная	5,6%(5)	7,3%(7)
Лобная	20,0%(18)	13,5%(13)
Лобно-теменная	7,8%(7)	7,3%(7)
Теменно- височная	8,9%(8)	5,2%(5)
Теменно-затылочная	11,1%(10)	9,4%(9)
Височно–затылочная	3,3%(3)	-
Лобно- височная	1,1%(1)	3,1%(3)
Теменно-височно-затылочная	2,2%, (2)	2,1% (2)

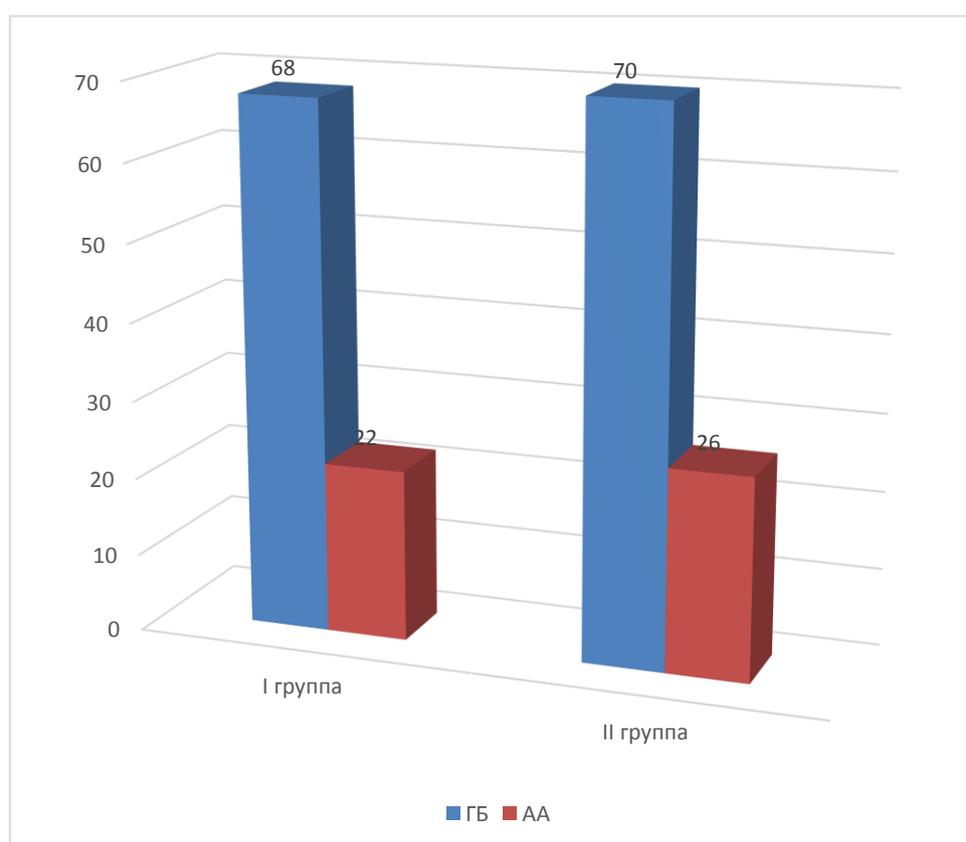
#### 2.2.4. Распределение пациентов по гистологическому варианту опухоли

Немаловажным фактором в прогнозе заболевания и оценке отдаленных результатов является гистологическое строение опухоли, что оценивалось нами в исследуемых группах.

Для выполнения поставленных задач в соответствии с принципами доказательной медицины использовались современные классификации ВОЗ.

Распределение пациентов по данным гистологического заключения было следующим: в подавляющем большинстве случаев преобладали пациенты с глиобластомами, как в группе с проведением 2-D конвенциональной ЛТ (ХЛТ) (75,6%), так и в группе с проведением 3-D конформной ЛТ (ХЛТ) (72,9%).

Рисунок 3 описывает распределение пациентов обеих групп по гистологическому варианту опухоли.



**Рис. 3 Распределение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от гистологического заключения.**

По гистологическому варианту опухоли группы были сопоставимы ( $p=0,68$ ).

Таким образом, по основным прогностическим факторам возрасту, полу, гистологическим вариантам опухоли достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено ( $p>0,05$ ).

Группы сопоставимы и могут использоваться для статистического анализа.

## **2.3. Методы обследования**

### **2.3.1 Методы инструментального исследования**

Всем пациентам до начала лучевой терапии проводилось нейроофтальмологическое и неврологическое обследование с контрольными исследованиями в процессе и после окончания лучевой терапии (химиолучевой) терапии, далее в динамике непосредственно после окончания ЛТ (ХЛТ) и спустя 1,3 и 6 месяцев.

С целью оценки распространенности опухолевого процесса, уточнения размеров и объема остаточной опухоли после хирургического лечения и через 3-6 месяцев после окончания лучевой терапии большинству пациентам проводилось МРТ исследование головного мозга на магнитно-резонансном томографе (МРТ) Ge Signa 1,5Т с контрастным струйным усилением.

Для оценки эффективности проведённой терапии D.R Macdonald [155] в начале 90 годов, было предложено такое понятие как посттерапевтический эффект, включающий в себя полный ответ, истинную и псевдопрогрессию, а так же радиационное поражение.

Для выставления полного ответа необходимы следующие критерии:

- отсутствие визуализируемых по МРТ новых поражений в головном мозге;
- полное исчезновение всех фрагментов накапливающих контраст;
- отсутствие применения глюкокортикоидов;
- клиническое улучшение или стабильная картина.

Частичный ответ (стабилизация) включает в себя:

- 50% уменьшение всех очагов, накапливающих контраст;
- отсутствие в головном мозге новых опухолевых поражений;
- применение глюкокортикоидов;
- стабильная клиническая картина или улучшение;

Прогрессирование заболевания выставляется:

- появление новых опухолевых очагов в головном мозге,
- клиническое ухудшение и (или) увеличение на 25%,
- очагов накапливающих контраст поражений.

Немаловажную роль в оценке посттерапевтического эффекта играет такое понятие как псевдопрогрессия – изменения, развившиеся в течение 1-3 месяцев после проведённой лучевой терапии, обусловленные сосудистыми изменениями с увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера, и как следствие увеличение пост контрастного усиления. При этом, по данным МРТ исследования головного мозга с контрастным усилением, у пациентов отмечается проходящее увеличение размеров опухолевого очага, накапливающего контраст, но при оценке общего и неврологического статуса пациента- стабильная клиническая картина [71,155].

Так как большинству пациентов с глиобластомами было проведено химиолучевое лечение, то для оценки динамики после проведённой терапии использовались критерии RANO (Response Assessment in Neurooncology criteria), которые учитывали сроки, прошедшие после начала химиотерапии.

Согласно данным RANO о прогрессии опухоли сроке < 12 недель после химиолучевой терапии возникали новые накапливающие зоны вне поля облучения. При исследовании пациентов сроком > 12 недель после химиолучевой терапии отмечалось 25% увеличение накапливающей зоны, появление новых участков усиления вне поля облучения, значительное увеличение T2/FLAIR поражений при стабильных или возрастающих дозах глюкокортикоидов [71].

Приведенные выше шкалы RANO и McDonald во многом схожи. Поэтому расчеты показателей объективного ответа опухоли на проведенное лечение, в соответствии с другими критериям шкал будут сопоставимы друг с другом.

### **2.3.2. Материалы и методы клинического исследования**

Для определения глубины лучевых повреждений после проведения лучевой терапии оценивались следующие показатели:

- ✓ Неврологический статус до и после лучевой (химиолучевой) терапии.
- ✓ Выраженность когнитивных нарушений по данным опросника MMSE.

Оценка динамики MMSE проводилась:

- Через 4-6 недель после операции, непосредственно перед началом лучевой (химиолучевой) терапии.
- Непосредственно после завершения курса лучевой (химиолучевой) терапии и через 3 месяца.

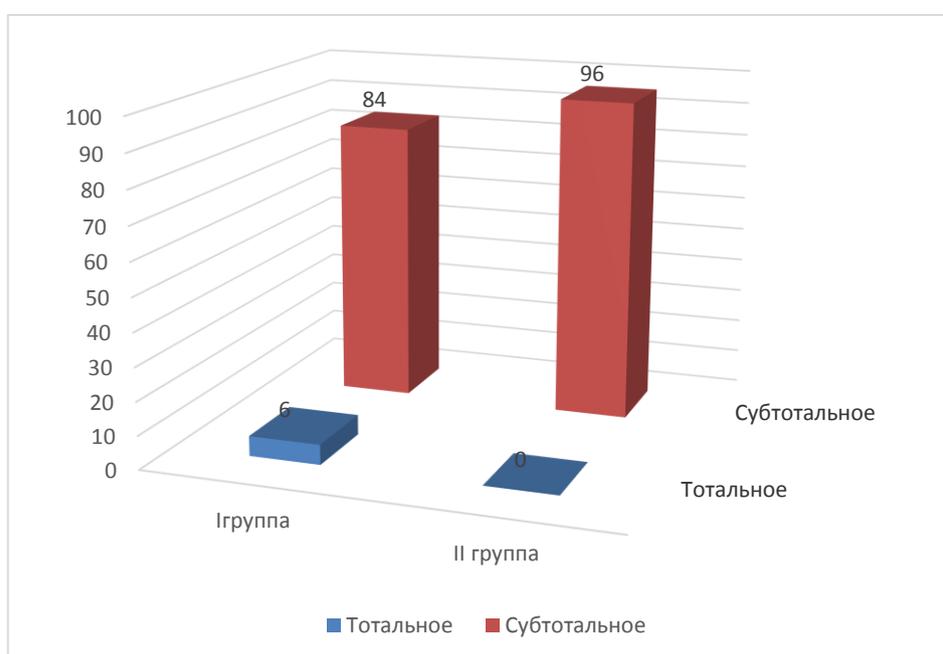
Динамика неврологического статуса проводилась всем пациентам до начала лучевой (химиолучевой) терапии, непосредственно после ее завершения и через 1-3-6 месяцев.

### **2.3.3. Хирургические вмешательства, как этап комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга**

На первом этапе всем пациентам с подозрением на злокачественное образование головного мозга (по данным клинической картины - постоянная головная боль, судороги, эпилептические припадки- неврологического осмотра и данных КТ или МРТ исследования с контрастным усилением) было проведено хирургическое удаление опухоли с обязательным проведением не позднее 72 часов после операции диагностического КТ (МРТ) исследования головного мозга с контрастным усилением с целью исключения послеоперационного кровоизлияния с образованием гематомы, оценки остаточной опухоли. На этапе нейрохирургического лечения объем оперативного вмешательства был различным, степень радикальности удаления

опухоли оценивалась в процентах от ее объема: тотальное - удаление не менее 95% объема опухолевого субстрата, субтотальное, объем удаления опухоли составляет от 75 - 50%. Объем удаления опухоли оценивался визуально непосредственно нейрохирургом, в ходе операции и по данным КТ и МРТ исследований после проведенной операции, в сроки не позднее чем 3 дня после проведенного хирургического вмешательства.

Рисунок 4 отражает анализ структуры пациентов групп в зависимости от методики хирургического лечения.



**Рис. 4 Распределение пациентов в исследуемых группах по объему оперативного вмешательства.**

В обеих исследуемых группах преобладали пациенты, с субтотальной резекцией опухолевого субстрата- 84 пациентов (93.3%) в I группе и 96 больных (100%) (p=0.04). Тотальное удаление было выполнено только в группе с проведением конвенциональной ЛТ у 6 пациентов (6.7%).

По данному фактору отмечена достоверная статистическая разница между исследуемыми группами (p=0,01).

### 2.3.3. Временной интервал до начала лучевой терапии

Вторым этапом специального лечения было адъювантное радиотерапевтическое или химиорадиотерапевтическое лечение, оптимальными сроками начала которого является интервал до 30 дней после операции.

В зависимости от продолжительности временного интервала от хирургического лечения до начала курса лучевой (химиолучевой) терапии все пациенты со злокачественными глиомами головного мозга были разделены на следующие подгруппы представленные в таблице 7.

**Таблица 7. Распределение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от сроков начала проведения лучевой (химиолучевой) терапии.**

время до начала лучевой терапии	0-20 дней Абс.ч.(%)	20-30 дней Абс.ч.(%)	30-40 дней Абс.ч.(%)	Более 40 дней Абс.ч.(%)
I группа	21(23,3%)	27(30,0%)	24(26,7%)	18(20,0%)
II группа	4(4,2%)	36(37,5%)	29(30,2%)	27(28,1%)

Исходя их данных, представленных в таблице, большинство пациентов, как в группе с проведением 2-D конвенциональной ЛТ, так и в группе с проведением 3-D конформной ЛТ, начинали лучевую (химиолучевую терапию) не позднее 30 дней от момента проведения операции ( $p=0,02$ ).

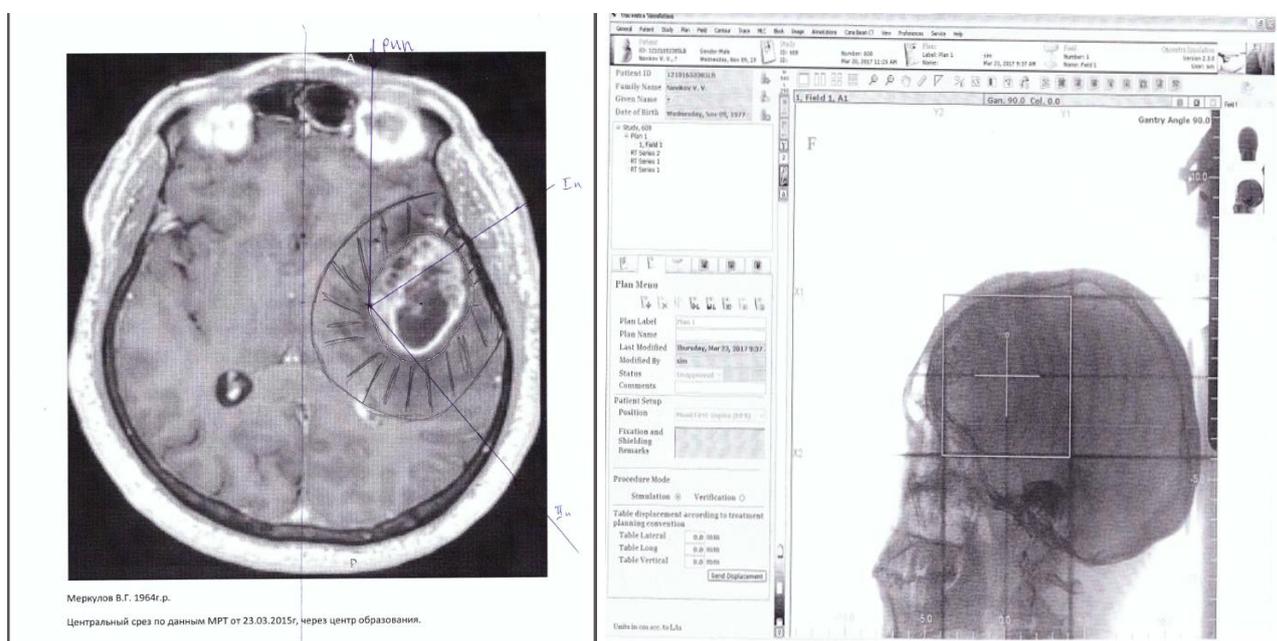
### 2.3.4. Методики лучевой терапии

#### 2.3.5. 2-D конвенциональная лучевая терапия

Предлучевая подготовка 90 пациентов первой группы с проведением 2-D конвенциональной лучевой терапии включала в себя изготовление поперечных срезов по данным, полученным при компьютерной томографии. В

объём облучения включалась зона накопления контрастного вещества и патологического сигнала (GTV) и отступом не менее 2.0см для обозначения клинического объема облучения- CTV.

Топографическая разметка опухолевого процесса с вынесением изоцентров полей облучения на кожу пациента до начала лечения с необходимой последующей коррекцией выполнялась на рентген-диагностическом аппарате Simulator SLS фирмы Philips, который полностью имитирует параметры облучения (рисунок 5).



**Рис. 5 Разметка зоны облучения для проведения 2-D конвенциональной лучевой терапии пациентам со злокачественными глиомами головного мозга.**

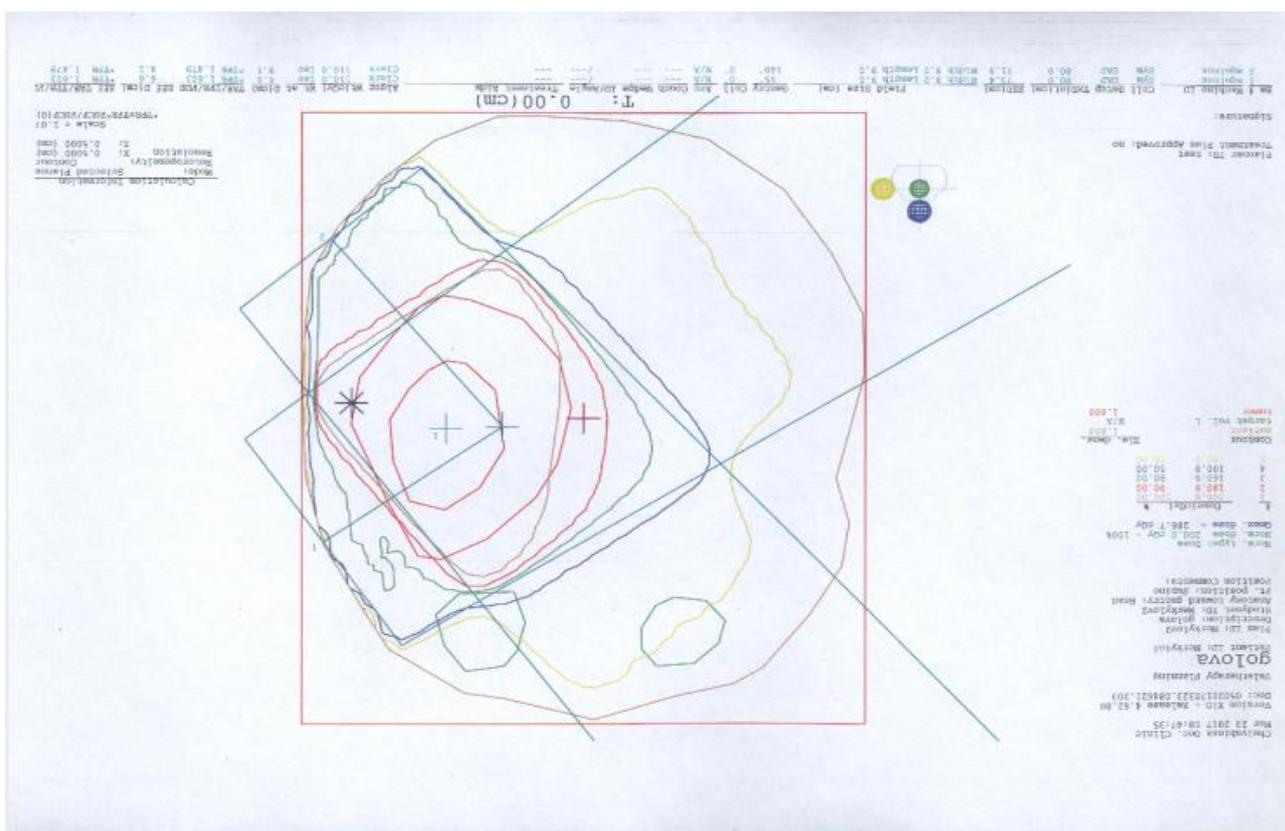
Лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox с энергией излучения 1,25 МэВ, максимум ионизации - 0,5см, РИП – 75см, активность источника ( $Co^{60}$ ) .

Программа облучения включала в себя два последовательных этапа облучения. Облучение проводилось только в традиционном режиме фракционирования.

На первом этапе облучение проводилось с 2-х встречных полей (размеры полей колебались от 16-14 x 10-8 см), с разовой очаговой дозой - 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40Гр. В поле облучения включалась остаточная опухоль, ложе удаленной опухоли и зона перифокального отека с обязательным отступом от видимых границ поражения в 2.0 см.

На втором этапе облучение проводилось так называемыми «локальными полями», которые использовались с целью уменьшения объема облучения нормальных тканей. Чаще всего выбирались поля под углами (размерами в среднем 8 x 8 см), с подведением суммарной дозы 60 Гр.

Составление суммарной карты изодоз, времени сеанса облучения осуществлялось планирующей системой «Гамма план» (рисунок 6).



**Рис. 6** Распределение дозных полей при 2-D конвенциональной лучевой терапии злокачественных глиом головного мозга.

### **2.3.6. 3-D конформная лучевая терапия**

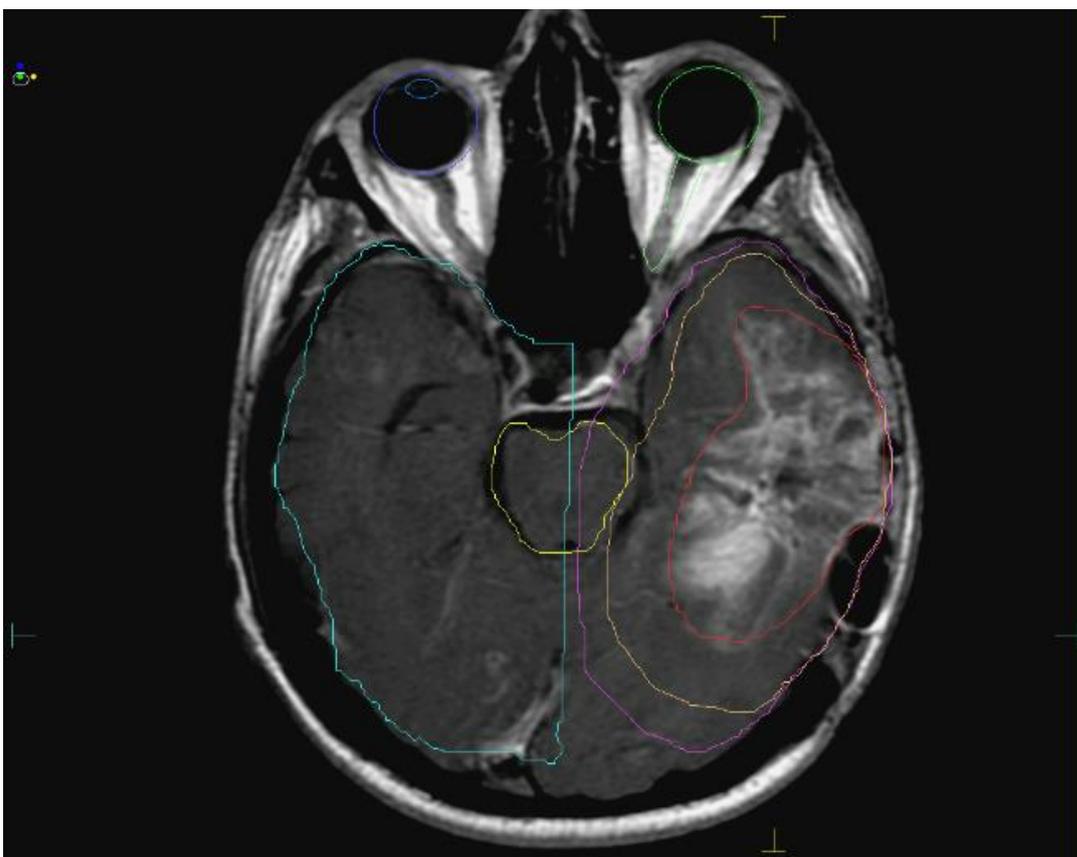
Подготовка к лучевой терапии 96 пациентов второй группы (с проведением конформной лучевой терапии) осуществлялась следующим образом: на этапе предлучевой подготовки каждому пациенту изготавливалась индивидуальная маска из термопластического полимера с обязательным использованием подголовника для более точной укладки и максимального комфорта пациента во время проведения сеанса лучевой терапии (рисунок 7).



**Рис.7 Изготовление индивидуальной фиксирующей маски для проведения 3-D конформной ЛТ.**

Далее пациентам проводилась КТ разметка на 64-срезовом компьютерном томографе (МСКТ) Toshiba Aquilion 64 и магнитно-резонансном томографе (МРТ) Ge Signa 1,5T с контрастным струйным усилением, с занесением всех полученных изображений на планирующую систему Focal (полностью интегрированную платформу с отдельными модулями для процедуры совмещения изображений, оконтуривания пациента, виртуальной симуляции и просмотра планов облучения).

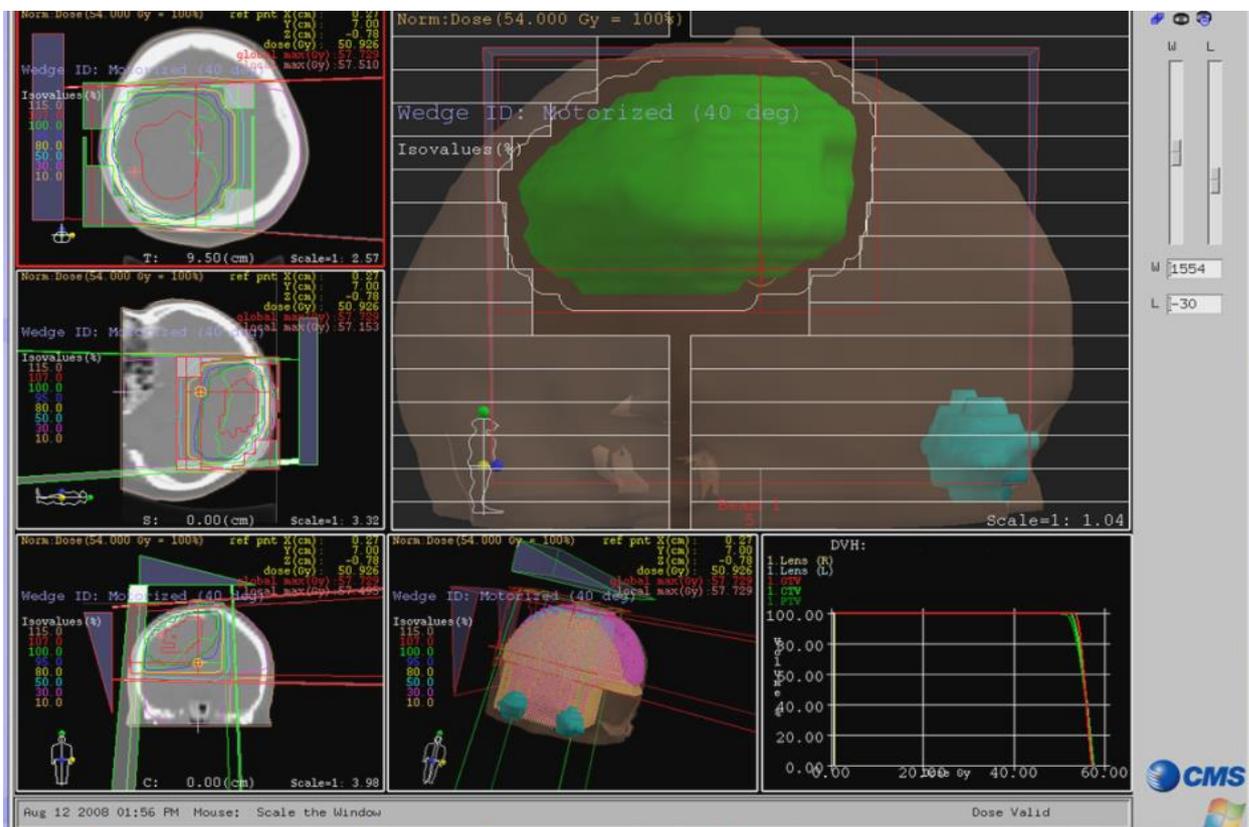
- В GTV (определяемый объем опухоли) включалась зона накопления контраста при МРТ исследовании в режиме T1.
  - CTV1 (клинический объем мишени) включал GTV + зону перифокального отека (определяемая по МРТ в режиме T2 и Flair) с отступом не менее 2,0 см от границ GTV.
  - Клинический объем CTV2 включал GTV с отступом 1,5 см.
- Отступ для PTV (планируемый объем мишени) составлял 3 мм (рисунок 8)



**Рис.8 Определяемый объем облучения при проведении 3-D конформной лучевой терапии.**

Дозиметрическое планирование осуществлялось на планирующей системе XiO (комплексная программа для 3D/IMRT/VMAT планирования облучения с использованием современных алгоритмов расчета дозного распределения фотонов и электронов), с занесением всех полученных данных в единую информационно - управляющую систему Mosaiq (рисунок 9) - специальную информационную систему, обеспечивающую оптимизацию работы всего

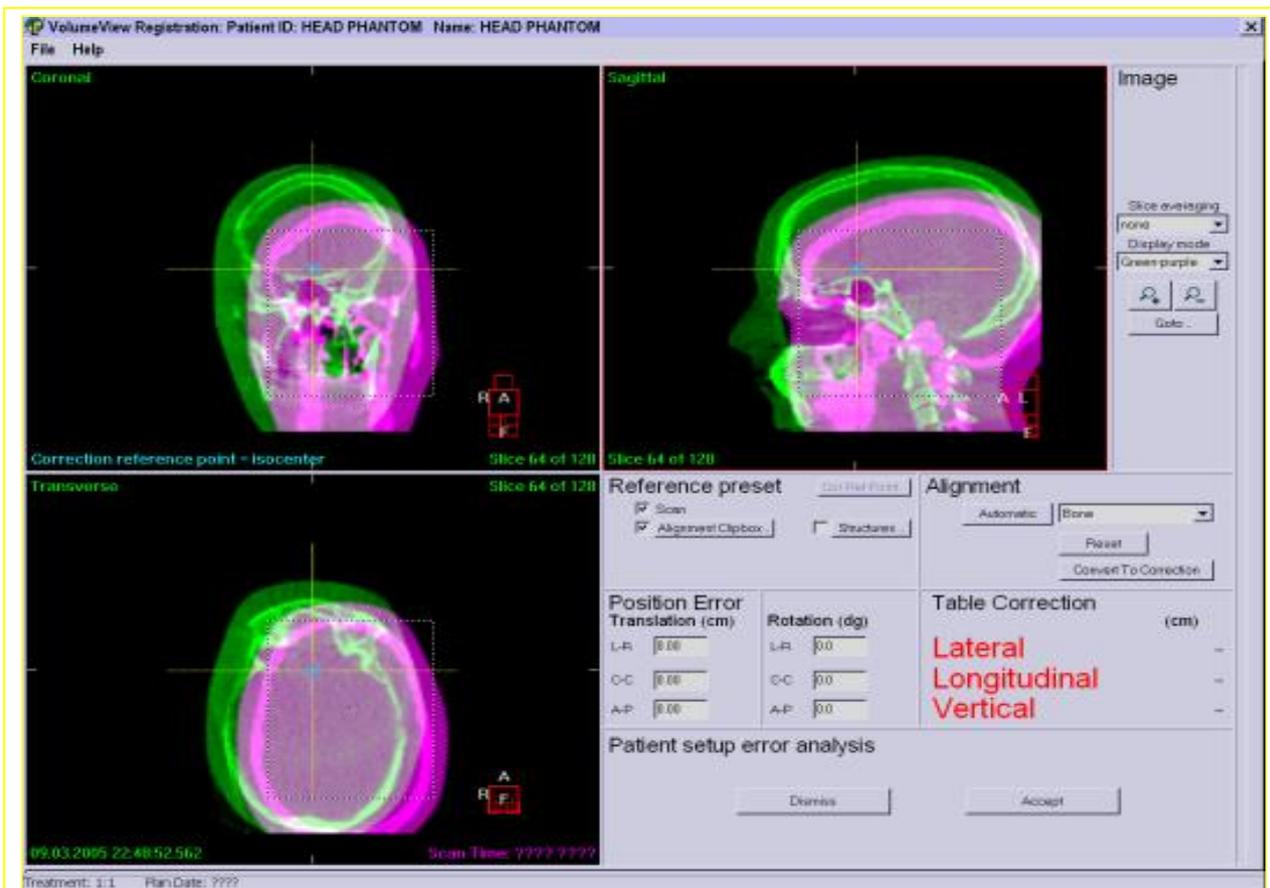
онкологического отделения с использованием единого пользовательского интерфейса. С помощью этой системы все данные радиационной терапии, параметры облучения и прочие лечебные протоколы доступны для специалистов в едином пользовательском интерфейсе.



**Рис.9 Планирование 3-D конформной лучевой терапии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.**

Всем пациентам перед началом первого сеанса, а в дальнейшем не реже 1 раза в неделю, с целью контроля, проводилась портальная визуализация XVI (Xray Volume Imaging), позволяющая получать послойное рентгеновское изображение в трех проекциях. Автоматически происходит совмещение по костным структурам разметочной КТ с результатами рентгеновского изображения в режиме реального времени, с последующим вынесением центров облучения на фиксирующую маску (рисунок 10). Облучение пациентов с злокачественными глиомами головного мозга проводилось на линейном ускорителе Elekta Synergy (фотонное облучение, с энергией 6-18МэВ) с разовой

дозой 2Гр, ежедневно в течение 5 дней (с понедельника по пятницу, с перерывом в субботу и воскресенье), до подведения суммарной дозы в 40Гр на объём PTV1, с последующим уменьшением объёма облучения до PTV2 и доведением суммарной дозы до 60Гр.



**Рис. 10** Портальная визуализация при проведении 3D конформной лучевой терапии.

### 2.3.7. Химиотерапевтическое лечение

В группе пациентов с ГБ в 69.6% случаях (96 пациентов) была проведена химиолучевая терапия препаратом Темозоломид в дозе  $75\text{мг}/\text{м}^2$  перед каждым сеансом облучения, в течение всего курса лучевой терапии. В 30.4% (42 пациентам) было проведено только лучевое лечение. В 30 случаях из-за отсутствия Темозоломида в диспансере, 12 пациентов имели противопоказания к проведению химиолучевой терапии такие как:

1. Количество тромбоцитов  $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ .
2. Повышение уровня АЛТ, АСТ выше 40МЕ.

Перед началом лечения нами оценивался общий статус пациента (по шкале Карновского), уточнялась тяжесть сопутствующей патологии, анализировались данные клинических и биохимических исследований крови.

Уточнение данных клинического и биохимического исследования крови проводили не более чем за 72 часа до начала лечения.

Через 4 недели после завершения лучевой терапии проводился 1-й цикл адъювантной химиотерапии Темозоломидом в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 день, в последующем через каждые 28 дней 5 дневного цикла выполнялись еще 5 циклов монокимиотерапии Темозоломидом в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, с обязательным МРТ контролем через каждые 3 цикла, для оценки динамики и исключения опухолевой прогрессии.

Распределение пациентов с глиобластомами в обеих исследуемых группах с учетом применения Темозоломида показаны в таблице 8.

**Таблица 8. Распределение пациентов с глиобластомами в зависимости от применения Темозоломида.**

Группы	Количество человек		Процентное соотношение	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Лучевая терапия	24	18	35,3%	25,7%
Химиолучевая терапия	44	52	64,7%	74,3%

Группы с учетом применения Темозоломида были сопоставимы ( $p=0,22$ ). В соответствии с задачами исследования проведен анализ результатов общей выживаемости пациентов в зависимости от прогностических факторов, применения химиотерапии, а так же сравнительный анализ неврологических нарушений в динамике, до начала лечения, непосредственно после окончания лучевой (химиолучевой терапии), и в ходе дальнейшего диспансерного наблюдения.

## **2.4. Методы статистической обработки результатов**

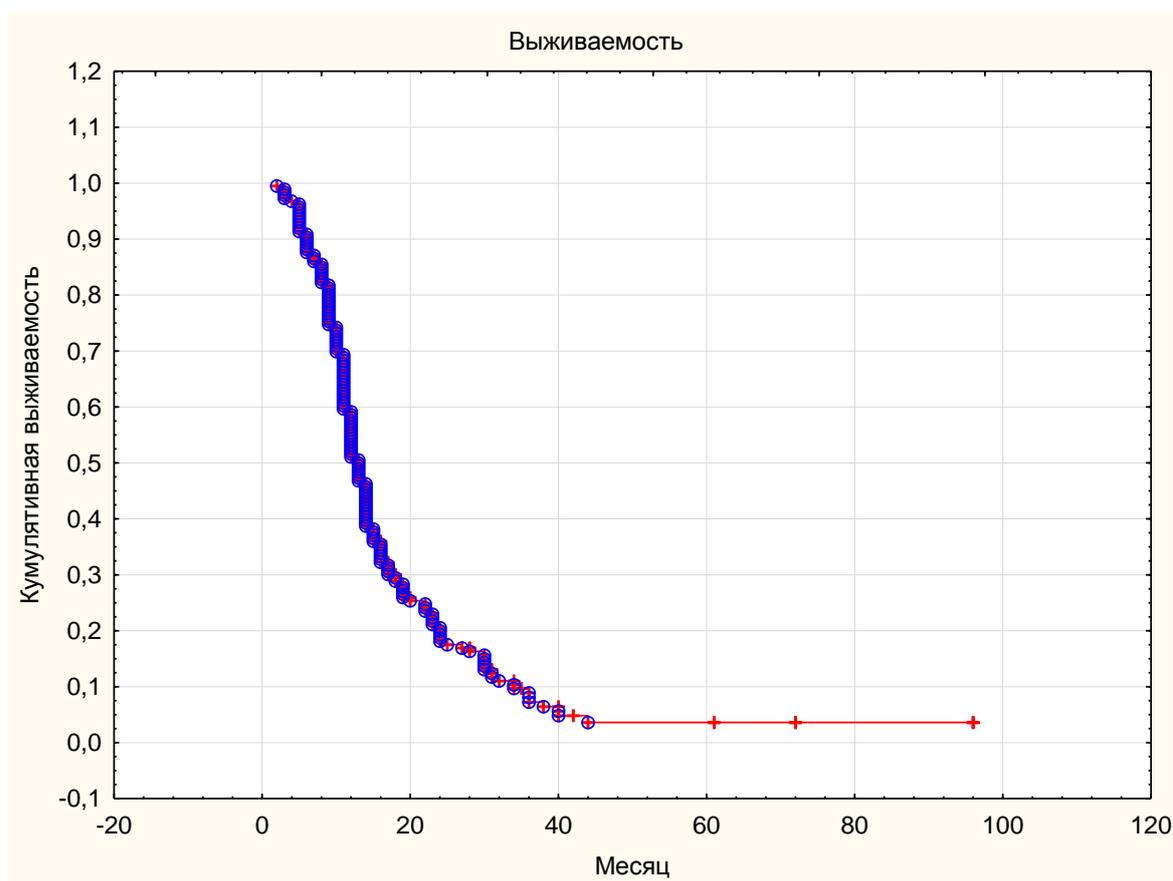
Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM, USA). Основными критериями сравнительной оценки эффективности комплексной терапии при лечении пациентов со злокачественными глиомами были показатели общей выживаемости, одно, двух и трехлетней общей выживаемости (время от момента начала лечения до смерти от любой причины), рассчитанные по методу Каплана-Майера, отображенные кривой Каплана-Майера, сравнение данных двух групп выполняли согласно критерию Log-rank. Через 1-6 месяцев после проведенного лечения прослежены лучевые повреждения. Статистическая значимость коэффициента корреляции определялась критериями Мани Уилсона. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Подводя итог главе «Материалы и методы исследования», необходимо отметить, что все исследуемые группы были сопоставимы между собой по полу, возрасту, морфологическому признаку и годны для проведения статистического анализа. Лечение данной категории пациентов проводилось в нашей клинике, исходя из современных стандартов и рекомендаций, с применением оборудования для проведения лучевой терапии, отвечающим всем требованиям безопасности и эффективности на сегодняшний день.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

В процессе нашего исследования одной из задач явилась оценка общей выживаемости после проведенной комплексной терапии, как наиболее значимого показателя проведенного лечения. Проводя сравнение результатов по данному критерию, мы можем объективно судить об эффективности проведенного лечения.

Медиана общей выживаемости всех пациентов составила - 13 месяцев (рисунок 11). Показатели однолетней выживаемости составили 51,1 %, 2-х летней - 18,1% ; 3-х- летней - 7,3% соответственно ( $p=0.03$ ).

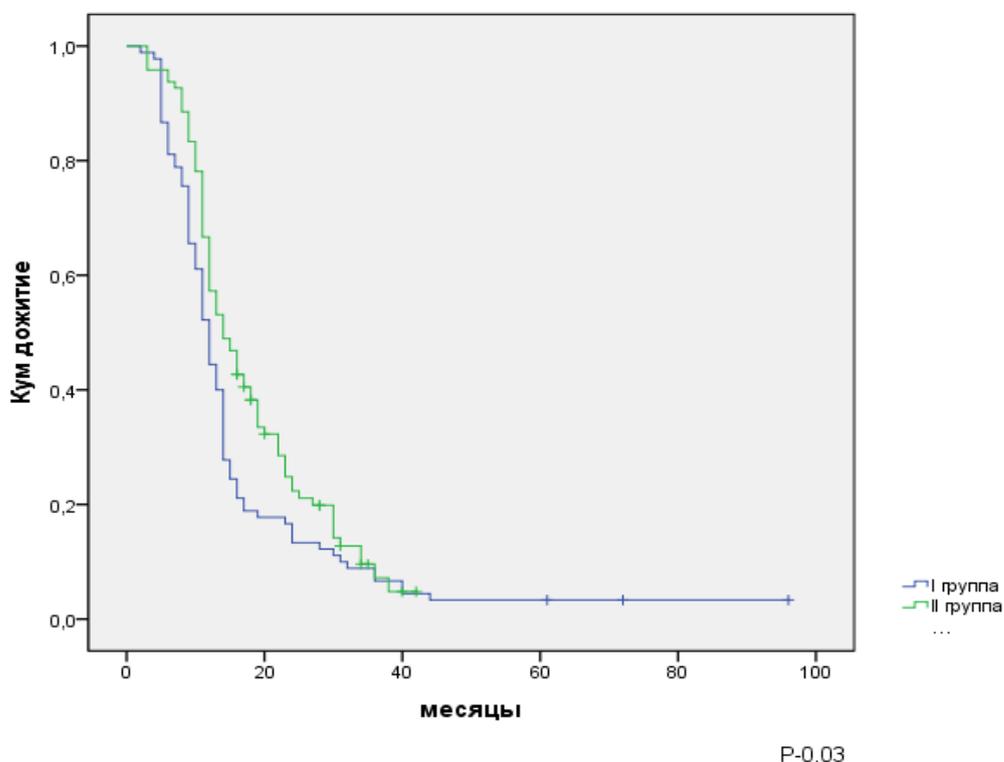


**Рис. 11 Показатели общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.**

Основной целью данного исследования была оценка эффективности различных методик лучевой терапии для оптимизации подходов в лечении и

улучшении результатов лечения у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Оценка непосредственного эффекта от проведенной терапии проводилась в нашей клинике в соответствии со стандартными процедурами, описанными выше. Анализ эффективности проведенной терапии оценен на основании изучения общей, однолетней, 2-х летней и 3-х летней выживаемости, а также результатов лечения с учетом прогностических факторов (возраст, объем хирургического лечения, гистологии, временного интервала до начала лучевой терапии). Проведено непосредственное изучение неврологического статуса, выраженности когнитивных нарушений после проведенного лечения.

При оценке показателей общей выживаемости в представленных группах в зависимости от методики проведенной лучевой терапии были получены следующие данные: медиана общей выживаемости в I группе составила 12 мес., во II группе 14 месяцев ( $p=0.03$ ), более подробно данные отражены на рисунке 12.



**Рис. 12** Общая выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от уровня планирования при проведении лучевой (химиолучевой) терапии.

С учетом того, что максимальный срок от момента начала лечения до смерти пациента в исследуемых группах не превышал 40 месяцев, нами были оценены показатели одногодичной, двухлетней и трехлетней общей выживаемости (таблица 9).

**Таблица 9. Распределение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в группах исследования, в зависимости от общей выживаемости с учетом проведения лучевого (химиолучевого) лечения.**

Общая выживаемость	I группа	II группа	P
одногодичная	44,4%	57,3%	0,05
двухлетняя	13,3%	22,4%	0,02
трехлетняя	6,7%	7,2%	0,03

Показатели 1 -летней общей выживаемости в обеих исследуемых группах незначительно отличались друг от друга и составили 44,4% и 57,3% соответственно ( $p=0,05$ ). Наибольшее количество пациентов, проживших двухлетний срок оказалось в группе, где было проведено комплексное лечение с применением методики 3-D конформной лучевой терапии (химиолучевой) 22,4% против 13,3% пациентов группы с применением 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапии ( $p=0,02$ ). Показатели трехлетней выживаемости не значительно отличались как в I группе, так и во II группе и составили 6,7% и 7,2% ( $p=0,03$ ).

Таким образом, суммируя все выше сказанное, мы можем сделать вывод, что показатели общей выживаемости у пациентов со ЗГ головного мозга были выше при применении 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии в комплексном лечении, по сравнению с пациентами, которым проведена 2-D конвенциональная ЛТ (ХЛТ).

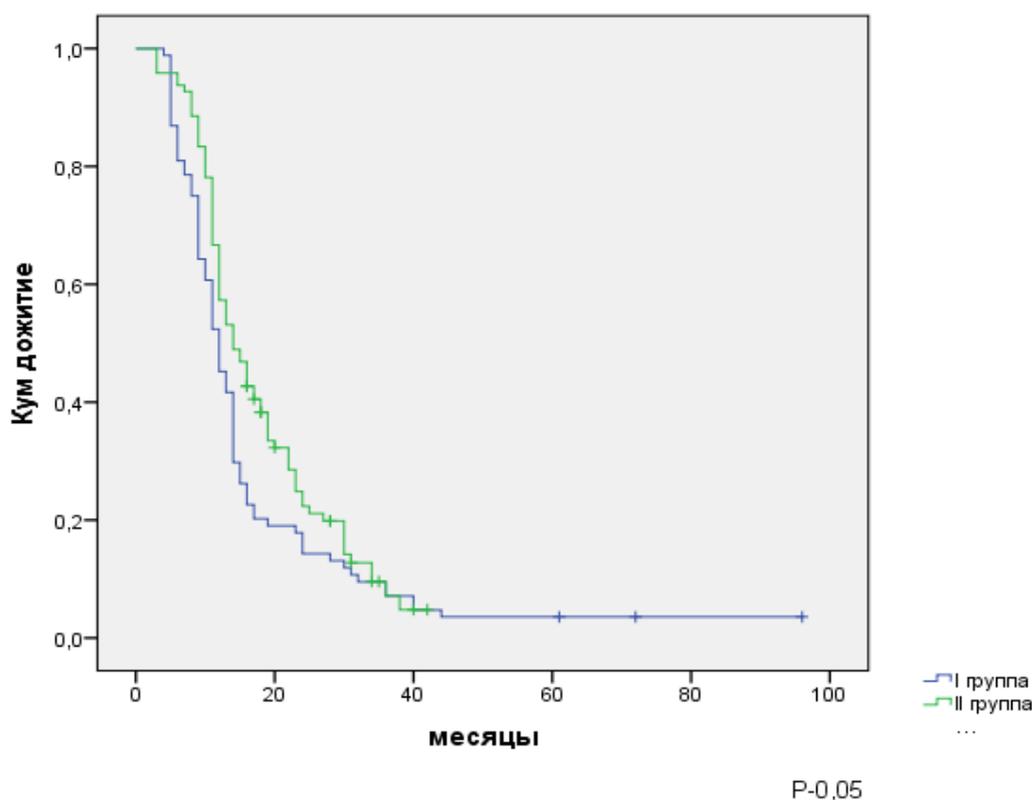
## **ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕТОДИКИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С УЧЕТОМ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ**

С учетом поставленных задач нами рассмотрена современная классификация RPA [22,23,24,25,26,27,58,59] с учетом использования различных вариантов компонента лучевой (химиолучевой) терапии в комплексном лечении пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Так, согласно данной классификации, основными прогностическими факторами, влияющими на прогноз и продолжительность жизни данной категории пациентов являются: морфологическая характеристика опухолевого процесса, возраст, степень радикализма хирургического лечения [173], но вопрос влияния уровня планирования лучевой терапии на данные прогностические факторы до конца не изучен и требует более тщательного рассмотрения. Также известно, что ЗГ быстрорастущие опухоли, и на результаты лечения может повлиять интервал до ЛТ, но данные неоднозначны, [6,7,173] поэтому в наше исследование был включен этот параметр.

Доказано, что объем хирургического вмешательства, оказывает воздействие как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения [13]. На наш взгляд, весьма интересным представляется изучение влияния объема хирургического вмешательства на общую выживаемость в комплексном лечении ЗГ с послеоперационной лучевой терапией.

В исследуемых группах выделены наиболее многочисленные подгруппы пациентов, которым выполнено субтотальное удаление опухоли, с анализом данных общей выживаемости.

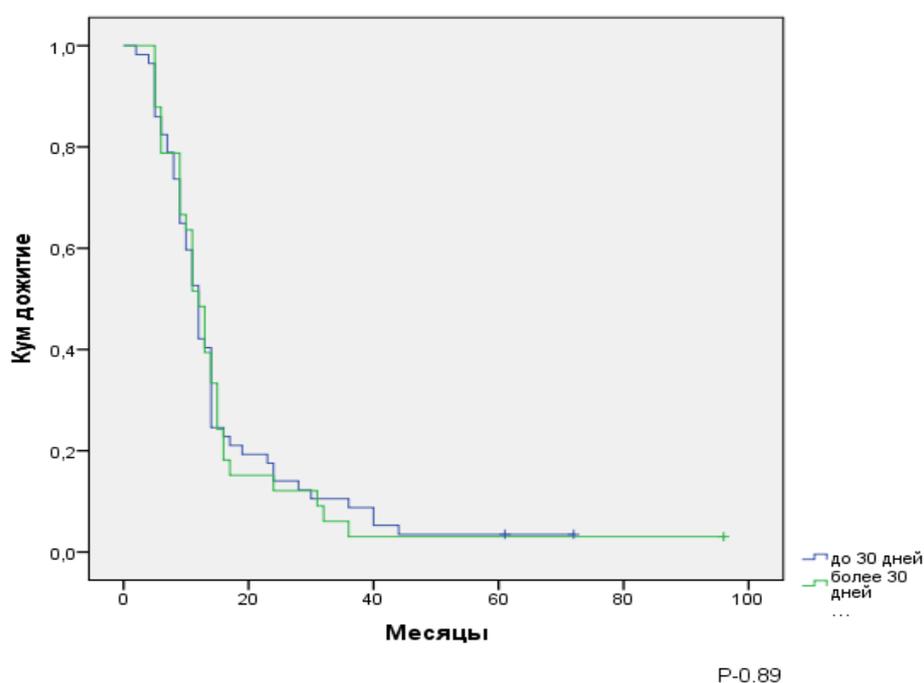
При анализе данных была получена прямая корреляция непосредственной эффективности лечения от объема удаленной опухоли и методики проводимой лучевой терапии. Данные отражены на рисунке 13.



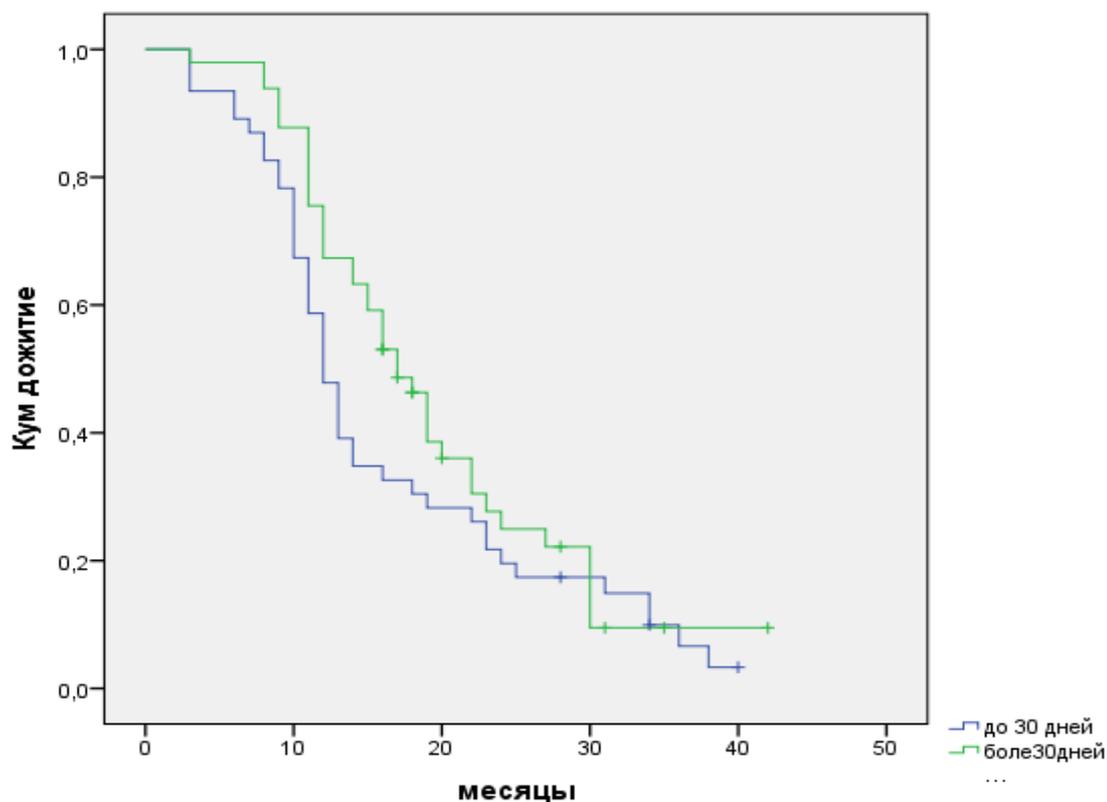
**Рис. 13 Показатели общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в исследуемых группах с учетом хирургического лечения.**

При субтотальном удалении опухоли у больных в I группе медиана выживаемости составила 12 месяцев, когда как во II группе она была существенно выше и составила 14 месяцев ( $p=0.05$ ). Показатели 1-летней выживаемости были незначительно лучше в группе с проведением 3-D конформной ЛТ (ХЛТ) и составили 57,3% против 45,2% пациентов группы, которым проведена 2-D конвенциональная ЛТ (ХЛТ) ( $p=0.05$ ). Показатели 2-х летней выживаемости так же были лучше у пациентов II группы 22,4% и 14,3% соответственно ( $p=0.04$ ). А вот показатели 3-х летней выживаемости не отличались в обеих исследуемых группах и составили 7,1% и 7,2% соответственно ( $p=0.04$ ). Говорить о достоверных результатах при сравнении тотального и субтотального методов хирургического лечения затруднено, в виду малочисленности пациентов в обеих группах.

Другим немаловажным фактором является время до начала лучевой терапии. Многие исследователи отмечают, что оптимальным сроком начала лучевой (химиолучевой) терапии после проведённого хирургического вмешательства является временной интервал от 2 до 4 недель [158], а при быстро растущих опухолях лечение допустимо начинать через 2-3 дня после операции [7], но данные неоднозначны, поэтому в наше исследование был включен этот параметр. Нами проанализирована взаимосвязь между временем прошедшим от хирургического лечения, до начала ЛТ (ХЛТ) и показателями общей выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. В зависимости от продолжительности временного интервала от хирургического лечения до начала курса лучевой терапии все пациенты ретроспективно были разделены на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с интервалом до начала лучевой терапии до 30 дней, во 2 – после 30 дней.



**Рис. 14 Показатели общей выживаемости пациентов I группы в зависимости от интервала до начала лучевой терапии.**



P-0.18

**Рис. 15 Показатели общей выживаемости пациентов II группы в зависимости от интервала до начала лучевой терапии.**

Согласно полученным данным медиана общей выживаемости во II группе была выше у больных, которым лучевая (химиолучевая) терапия была проведена в срок более 30 дней, по сравнению с пациентами с ранним началом лучевого (химиолучевого) лечения и составила 17 и 12 месяцев, но данные не достоверны ( $p=0.18$ ). В I группе нами также не отмечено достоверного увеличения показателей ОВ как при более раннем начале ЛТ (ХЛТ), так и в более поздние сроки. Медиана ОВ для обеих подгрупп составила 12 месяцев ( $p>0,05$ ).

С учетом неоднозначности полученных результатов, нами было принято решение провести более детальный анализ данного фактора, поэтому все пациенты были разделены на 4 подгруппы: в интервалах до 20 дней до начала ЛТ (ХЛТ) после хирургического лечения, в сроки от 20 до 30 дней, с 30 до 40

дней, в 4 подгруппу вошли пациенты, проведение ЛТ (ХЛТ) у которых начиналось не ранее 40 дней после проведенной операции.

Среднее значение 32.29, стандартное отклонение 17.07, показатели общей выживаемости данных подгрупп отражены в таблице 10.

**Таблица 10. Показатели общей выживаемости в зависимости от временного интервала до начала лучевой (химиолучевой) терапии.**

группы	Показатели выживаемости				
	До 20 дней	20-30 дней	30-40 дней	> 40дней	P
I группа	11 мес.	12 мес.	11 мес.	13 мес.	0,77
II группа	13 мес.	12 мес.	15 мес.	17 мес.	0,75

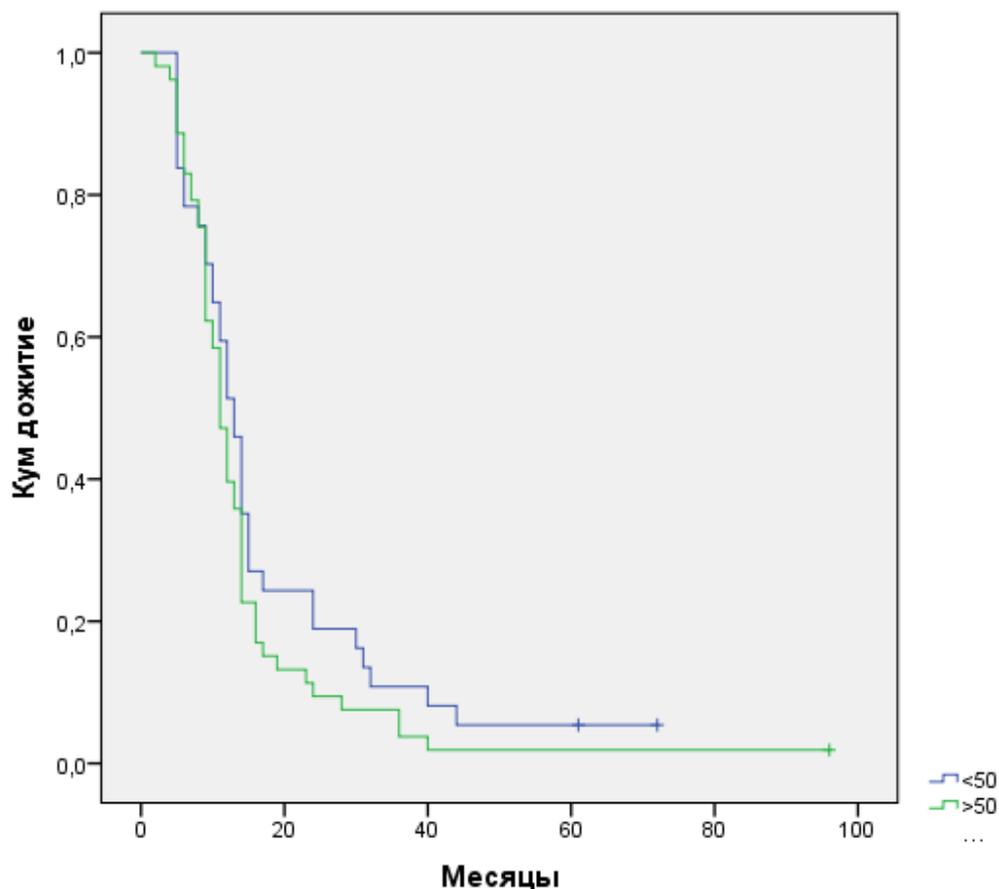
Исходя из данных таблицы 10 не установлено статистически значимых различий увеличения медианы ОВ как у пациентов I группы ( $p=0,77$ ), так и II группы ( $p=0,75$ ), при более раннем начале ЛТ (ХЛТ) и в отдаленные сроки.

Таким образом, можно утверждать, что временной интервал от операции до начала лучевой (химиолучевой) терапии не имеет практической значимости и не влияет на результат лечения.

Актуальным остается вопрос изучения эффективности применения лучевой (химиолучевой терапии) у пациентов в зависимости от возраста. Так прогноз у пациентов старшей возрастной группы (более 50лет) менее благоприятен в сравнении с молодыми пациентами [22].

Нами была проанализирована взаимосвязь возраста пациентами с результатами лечения.

Показатели общей выживаемости пациентов I группы представлены на рисунке 16



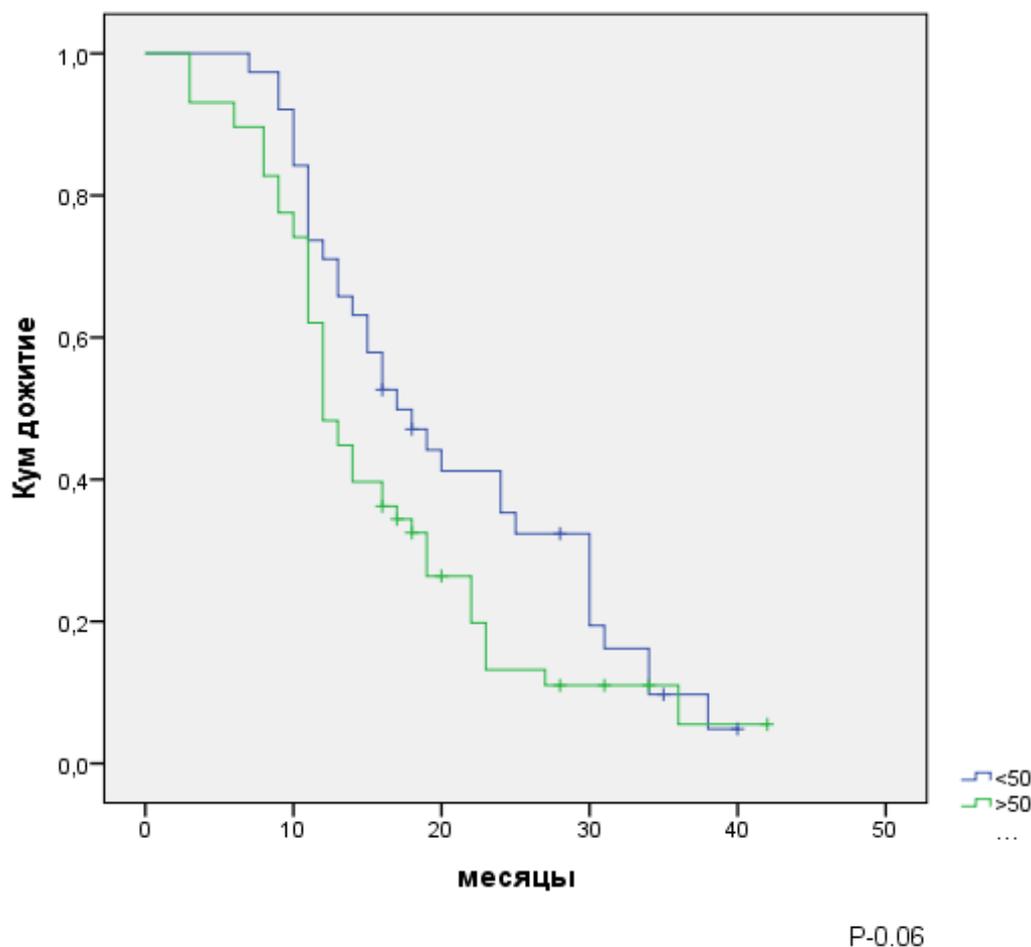
P=0.18

**Рис. 16 Показатели общей выживаемости у пациентов I группы в зависимости от возраста.**

Нами отмечено, незначительное увеличение показателей общей выживаемости в группе пациентов с проведением 2-D конвенциональной ЛТ (ХЛТ) в возрастной подгруппе до 50 лет, по сравнению с более старшей возрастной группой 13 и 11 месяцев соответственно ( $p=0.18$ ). Показатели однолетней выживаемости составили 31,8% и 44,3% ( $p=0.82$ ); 2-х летней выживаемости 18,9% и 9,4% соответственно ( $p=0.64$ ), 3-х летняя выживаемость 8,8% против 3,8% ( $p=0.26$ ).

В результате анализа комплексного лечения пациентов группы с проведением 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии в зависимости от возраста установлено следующее: медиана общей выживаемости была выше у пациентов в I подгруппе в сравнении со II подгруппой составила 17 и 12

месяцев соответственно ( $p=0,66$ ), показатели представлены на рисунке 17.



**Рис. 17 Показатели общей выживаемости у пациентов II группы в зависимости от возраста.**

Показатели однолетней выживаемости были значительно выше у пациентов более молодого возраста и составили 71,1% против 48,3% в более старшей возрастной группе ( $p=0,74$ ). Аналогичная динамика прослеживается и в показателях 2-летней выживаемости 35,3% и 13,2% соответственно ( $p=0,66$ ). Схожая картина и в показателях трёхлетней выживаемости 5,1% и 5,5% ( $p=0,43$ ).

Но, несмотря на большую выборку пациентов, в обеих сравниваемых группах данные недостоверны ( $p>0,05$ ).

Таким образом, мы можем сделать вывод, что в целом применение лучевой терапии наиболее эффективно у молодых пациентов, в сравнении со

старшей возрастной группой. Данные выводы отражены и в следующих клинических примерах.

### **Клинический пример №1:**

*Пациент Р., 37 лет, диагноз при поступлении: Глиобластома левой височной области головного мозга после КПТЧ, субтотального удаления опухоли (01.11.2011).*

*Гистологическое заключение №9440/3 от 07.11.11: глиобластома.*

*С учетом морфологического заключения, удовлетворительного общего статуса пациенту был проведён послеоперационный курс конформной ДЛТ фотонами с E=6 МВ на ложе удалённой опухоли, остаточную опухоль, зону субклинического распространения с РОД=2 Гр до СОД=40 Гр с последующим локальным облучением остаточной опухоли + 1,5см до СОД=60 Гр. Лечение проведено на фоне радиомодификации препаратом Темозоломид в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, РД=180 мг (5 раз в неделю); за 1 час до сеанса ДЛТ с 1 по 40 дни ДЛТ*

*МРТ контроль от 21.02.12: В данной области определяется объёмное образование с неровными нечёткими контурами, интенсивно неоднородно, по периферии накапливающее контраст, размерами 37x28x24.*

*С 03.2012г. по 09.2012г. пациенту проведено 6 циклов МХТ Темозоломидом в стандартных дозах. Перенес удовлетворительно, в неврологическом статусе без отрицательной динамики.*

*При МРТ в контроле сентябре 2012г - стабилизация: появление опухолевой прогрессии не отмечено*

*Далее находился на учете у онколога по месту жительства. Через 6 месяцев после проведённого лечения отмечено резкое ухудшение общего состояния, появление тяжелой неврологической симптоматики.*

*Пациент осмотрен онкологом в ЧОКОД, с учетом общего состояния (индекс Карновского менее 30), выраженного неврологического дефицита - проведение специальных методов лечения противопоказано, рекомендована симптоматическая терапия по месту жительства. Смерть констатирована на 17 месяце наблюдения.*

## **Клинический пример №2:**

*Пациент А., 51 год, госпитализирован в радиотерапевтическое отделение ЧОКОД 19.06.2012г. с диагнозом: Глиобластома правой височной области головного мозга. После КПТЧ, субтотального удаления опухоли (18.04.2012).*

*Гистологическое заключение № 7787-89/2012: мультиформная глиобластома.*

*Неврологический статус при поступлении: в сознании, контактен, ориентирован во времени и месте, несколько заторможен. Команды выполняет правильно. Зрачки D=S. Птоз справа. Легкий левосторонний гемипарез. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных симптомов, гипертензионного синдрома нет.*

*С 26.06.12 по 10.08.12 проведён послеоперационный курс конформной ДЛТ в традиционном режиме фракционирования на ложе удалённой опухоли правой височной области, зону субклинического распространения (+ 2,0 см) до СОД=40 Гр с последующим локальным облучением остаточной опухоли с краем безопасности 1,5 см до СОД=60 Гр, на фоне радиомодификации Темозоломидом. Лечение перенес удовлетворительно; лучевая и токсическая реакции – не выражены. В неврологическом статусе стабилизация*

*МРТ головного мозга 10.09.12: состояние после оперативного лечения по поводу глиобластомы височной доли. МР-картина продолженного роста (в правой лобно-височно-теменной области объемное образование 60x50x65 мм).*

*Пациент осмотрен химиотерапевтом, радиотерапевтом. С учетом данных МРТ, стабильного общего и неврологического статуса пациенту рекомендовано проведение 6 циклов монокимиотерапии Темозоломидом.*

*С 08.2012г. по 12.2012г. пациенту проведено 5 циклов МХТ Темозоломидом в стандартных дозах. В неврологическом статусе по окончании 5цикла отмечена выраженная отрицательная динамика. Пациент осмотрен в ЧОКОД - в проведении специальны. методов лечения с учетом тяжести общего состояния отказано - рекомендовано проведение симптоматической*

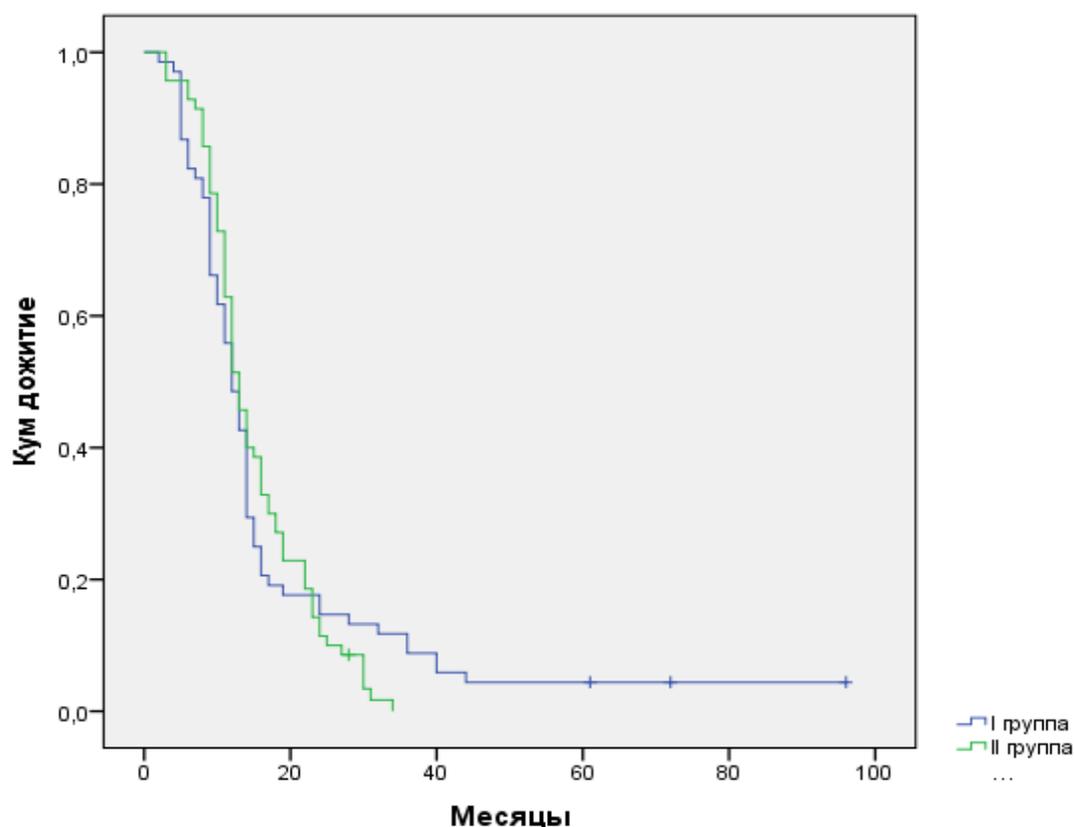
*терапии по месту жительства. Смерть зафиксирована через 8 месяцев после окончания специального лечения.*

Приведенные клинические примеры говорят о том, что возраст оказывает наиболее значимое влияние на результаты лечения, а значит у молодых пациентов мы можем говорить о проведении более радикальных программ лечения с обязательным использованием современных методик лучевой терапии в комбинации с химиотерапией.

Не менее значимым фактором при планировании лечения и прогноза заболевания является морфологическое строение опухоли, но не смотря на то, что глиобластомы и анапластические астроцитомы объединены в одну группу (злокачественные глиомы головного мозга), они имеют разный прогноз и чувствительность к проводимому лечению, в том числе и послеоперационной лучевой терапии. Так отдаленные результаты комплексного лечения у данной категории пациентов, согласно мнению многих авторов, достоверно выше у больных с анапластическими астроцитомами в сравнении с глиобластомами [6,44,83]. В связи с чем проведено сравнение групп пациентов отдельно с глиобластомами и анапластическими астроцитомами с учетом техники проведенного лучевого лечения.

В исследуемых группа преобладали пациенты с ГБ в I гр. – 73,5% (n=61), во II гр. – 70,3% (n=71), пациенты с АА составили в I гр. – 26,5% (n=22), во II гр. – 29,7% (n=30).

В соответствии с представленными на рисунке 18 данными медиана общей выживаемости у пациентов с ГБ для обеих групп составила 12 и 13 месяцев (p=0.08). Практически одинаковые значения отмечены и в показателях однолетней выживаемости, которая составила 48,5% и 51,4% соответственно. Показатели 2-х летней выживаемости составили 14,7% и 11,4%. Трехлетняя выживаемость достигнута у пациентов I группы и составила 8,8%. Несмотря на то, что имеется существенная разница между двумя сравниваемыми группами, статистически различия не подтверждаются (p>0.05).



P=0.80

**Рис.18 Общая выживаемость пациентов с глиобластомами головного мозга.**

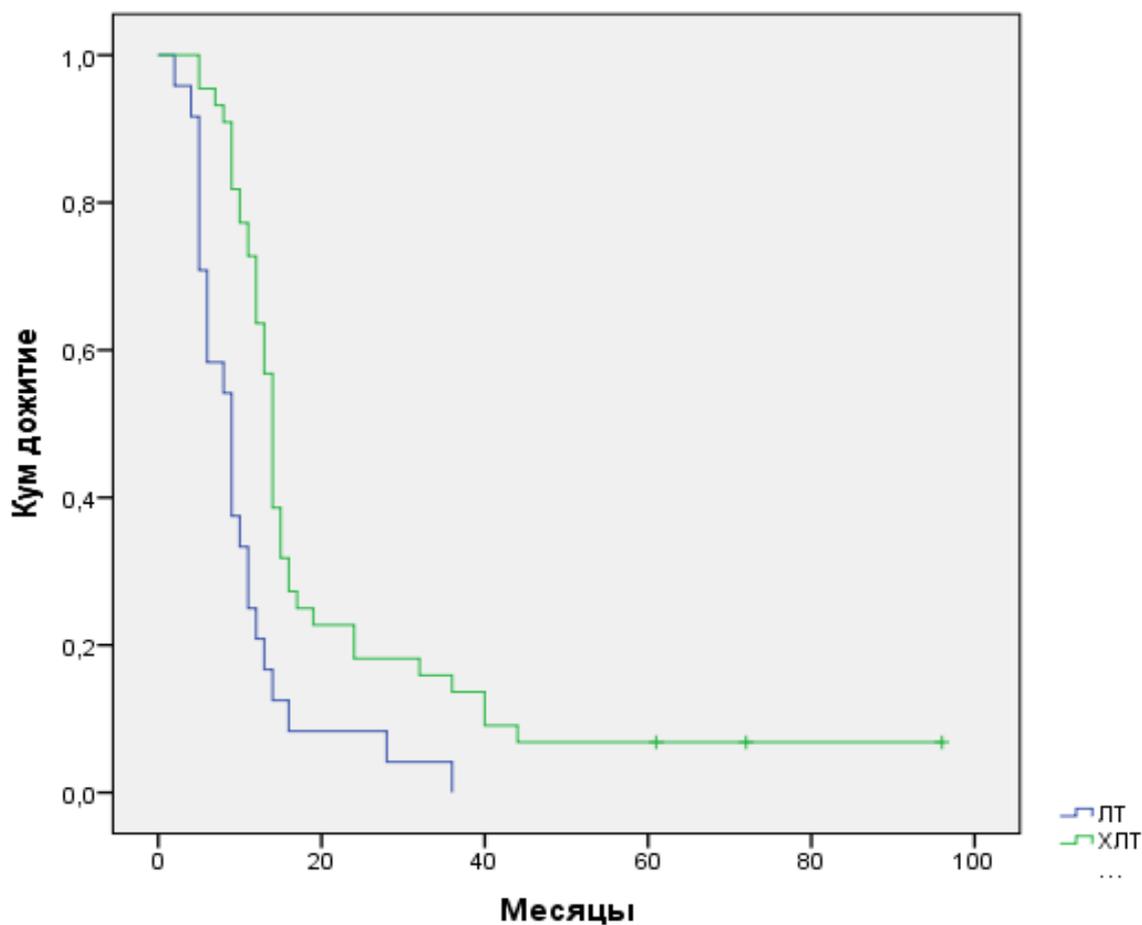
Неудовлетворительные итоги лечения глиом высокой степени злокачественности заставляют искать новые варианты лечения, в настоящее время в комплексном лечении глиом активно используется Темозоломид - алкилирующий препарат 2-го поколения имидазотетразинов, позволяющий увеличить показатели общей и безрецидивной выживаемости [51,54,55,56,57,74,174].

Не менее интересным, на наш взгляд, является изучение влияния варианта лучевой терапии и Темозоломида на показатели выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

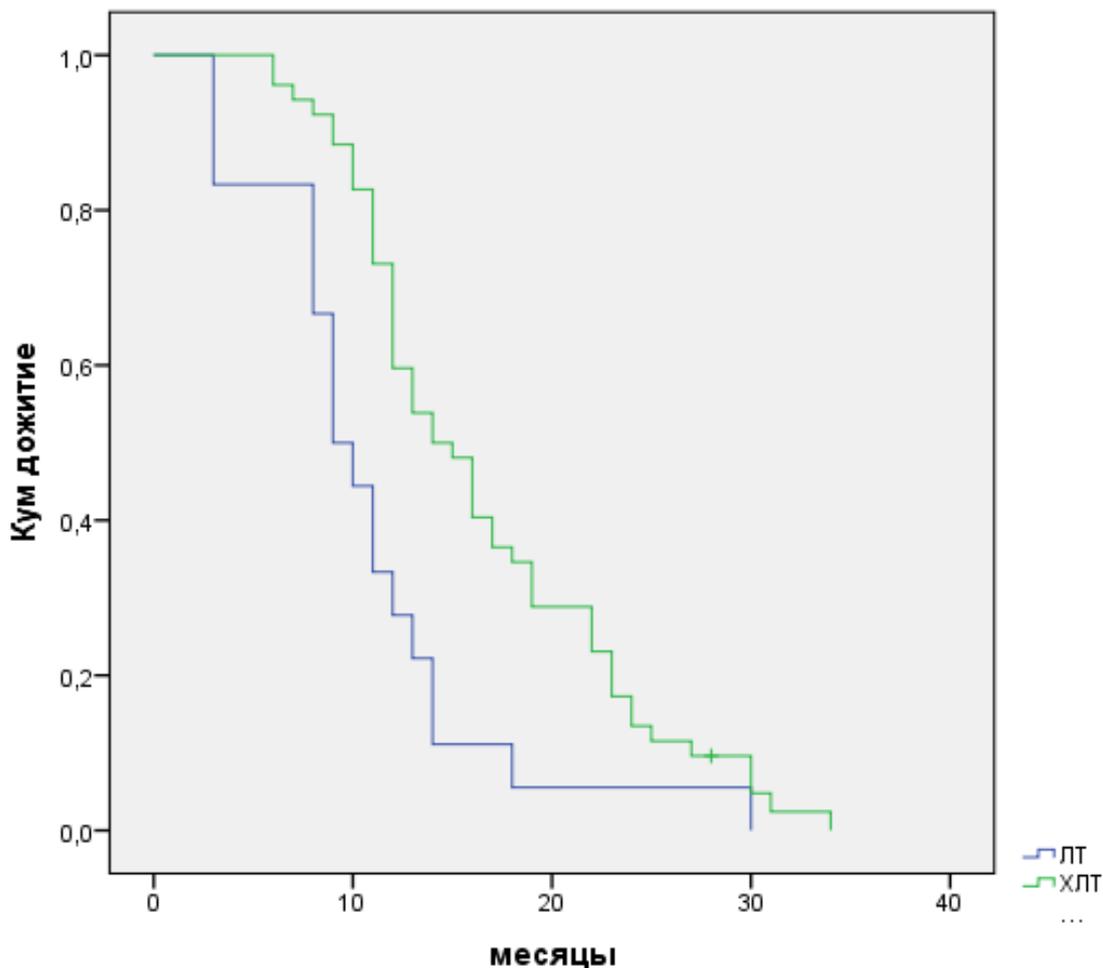
Так, в соответствии с задачами исследования, мы изучили общую выживаемость у пациентов с ГБ с учетом применения Темозоломида в дозе 75мг\м<sup>2</sup> ежедневно, за 40 минут до проведения сеанса лучевой терапии непрерывно на протяжении всего курса лучевого лечения.

По окончании курса химиолучевой терапии через 4 недели пациентам проводился 1-й цикл монокимиотерапии Темозоломидом адьювантно в дозе  $150\text{мг}/\text{м}^2$  с 1 по 5 дни непрерывно, в дальнейшем через постоянные интервалы в 28 дней проводились еще 5 аналогичных циклов в дозе  $200\text{мг}/\text{м}^2$ , с 1 по 5 день.

В группе с проведением 2-D конвенциональной лучевой терапии Темозоломид использован у 64,7% (44) пациентов, в группе с проведением 3-D конформной лучевой терапии в 74,3% (52) пациентов соответственно. Показатели ОВ в исследуемых группах отражены на рисунках 19,20.



**Рис. 19 Общая выживаемость пациентов I группы с учетом применения Темозоломида.**



P=0.002

**Рис. 20 Общая выживаемость пациентов II группы с учетом применения Темозоломида.**

При анализе данных, полученных в результате проведенного исследования, было отмечено, что среди больных с ГБ (как в группе пациентов которым проведена 2-D конвенциональная ХЛТ, так в группе пациентов с проведением 3-D конформной ХЛТ) медиана общей выживаемости была достоверно выше после химиолучевой терапии с Темозоломидом в сравнении с данным показателем среди больных, получивших облучение без химиотерапии - 14 и 9 месяцев соответственно. Нами получены достоверные изменения и в показателях одно,2-х и 3-х летней выживаемости в обеих сравниваемых группах ( $p=0.002$ ), данные отражены в таблице 11.

**Таблица 11. Распределение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в группах исследования в зависимости от общей выживаемости.**

Общая выживаемость	I группа		II группа		P
	ЛТ	ХЛТ	ЛТ	ХЛТ	
Одногодичная	20,8%	63,6%	27,8%	59,6%	0,03
Двухлетняя	4,2%	18,2%	4,6%	13,5%	0,05
Трехлетняя	-	13,6%	-	-	0,01

Сравнительный анализ эффективности применения препарата Темозоломида и стандартного курса лучевой терапии подтвердил литературные данные о преимуществе химиолучевой терапии в лечении злокачественных глиом головного мозга. При этом, как ожидалось, увеличение общей выживаемости у пациентов, с учетом применения более современных методик лучевой терапии, а в частности использование конформной терапии, не отмечено. Вероятнее всего, рассматривая пациентов с морфологическим диагнозом глиобластома, мы можем говорить только о непосредственном влиянии Темозоломида, как препарата увеличивающего общую выживаемость, без учета техники лучевого компонента, что подтверждают следующие примеры.

***Клинический пример № 3:***

*Пациент Б., 47 лет, находился на стационарном лечении во 2 радиологическом отделении ЧОКОД с 19.12.07 по 02.02.2008 года с диагнозом: Глиобластома правой лобной доли, после хирургического лечения 06.12.07. Гистологическое заключение № 232130: Глиобластома.*

*С 20.12.2007 по 02.02.2008 проведен курс конвенциональной лучевой терапии на аппарате Theratron Equinox, в режиме традиционного фракционирования с РОД=2Гр до СОД-40Гр на ложе опухоли и зону отека (не менее 2,0см от края опухоли) и локально на ложе опухоли +1.5 см до СОД - 60 Гр на фоне радиомодификации препаратом Темозоломид- 140 мг ежедневно в течение всего курса лучевой терапии. По окончании курса лучевой терапии пациенту проведено еще 6 циклов монокимиотерапии Темозоломидом адъювантно в стандартных дозах.*

*При МРТ контроле по окончании 3 и 6 циклов монокимиотерапии Темозоломидом отмечена стабилизация процесса. В неврологическом статусе без отрицательной динамики.*

*В дальнейшем пациент находился на динамическом наблюдении по месту жительства. При регулярных осмотрах отмечалось постепенное усугубление неврологической симптоматики, общего состояния, но от проведения дообследования с дальнейшим проведением второй линии терапии пациент отказался. Пациент умер от прогрессирования заболевания через 16 месяцев после лечения.*

#### **Клинический пример № 4:**

*Пациентка С., 45 лет, находилась на стационарном лечении во 2 радиологическом отделении общего профиля Челябинского Окружного Онкологического Диспансера с 08.08.11 по 27.09.11 с диагнозом: Глиобластома левой теменной доли после хирургического лечения (19.07.11).*

*Гистологическое заключение №18286-91: Глиобластома.*

*С 10.08.11 по 27.09.11 проведён послеоперационный курс конформной ДЛТ фотонами с E=6 МВ на остаточную опухоль, ложе удалённой опухоли, зону субклинического распространения (2,0см) с РОД=2 Гр до СОД=40 Гр с последующим локальным облучением остаточной опухоли + 1.5 см до СОД=60 Гр. Лечение проведено на фоне радиомодификации препаратом Темозоломид в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, РД= 140 мг; ежедневно за 1 час до сеанса ДЛТ с 1 по 40 дни ДЛТ, СД=4900 мг.*

*С 27.10.11 по 02.11.11 проведён 1 цикл монокимиотерапии - Темозоломидом в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> - 5 дней приёма. Лечение проведено на фоне дегидратационной терапии, переносила удовлетворительно. Токсическая реакция не выражена.*

*МРТ контроль головного мозга (25.11.11): МР-картина внутримозговой опухоли теменной доли слева. Признаки латеральной дислокации срединных структур. Положительная динамика по сравнению с МРТ от 23.06.11 за счет уменьшения отечных изменений и дислокации срединных структур.*

*С 30.11.11 по 12. проведены 2-6 циклы монокимиотерапии – Темозоломидом в дозе 2000 мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5 дни 28 дневного цикла.*

*При МРТ контроле головного мозга от 01.11.12: МР-картина внутримозговой опухоли теменной доли слева. Положительная динамика по сравнению с МРТ от 25.08.11 за счет уменьшения отечных изменений и размера образования.*

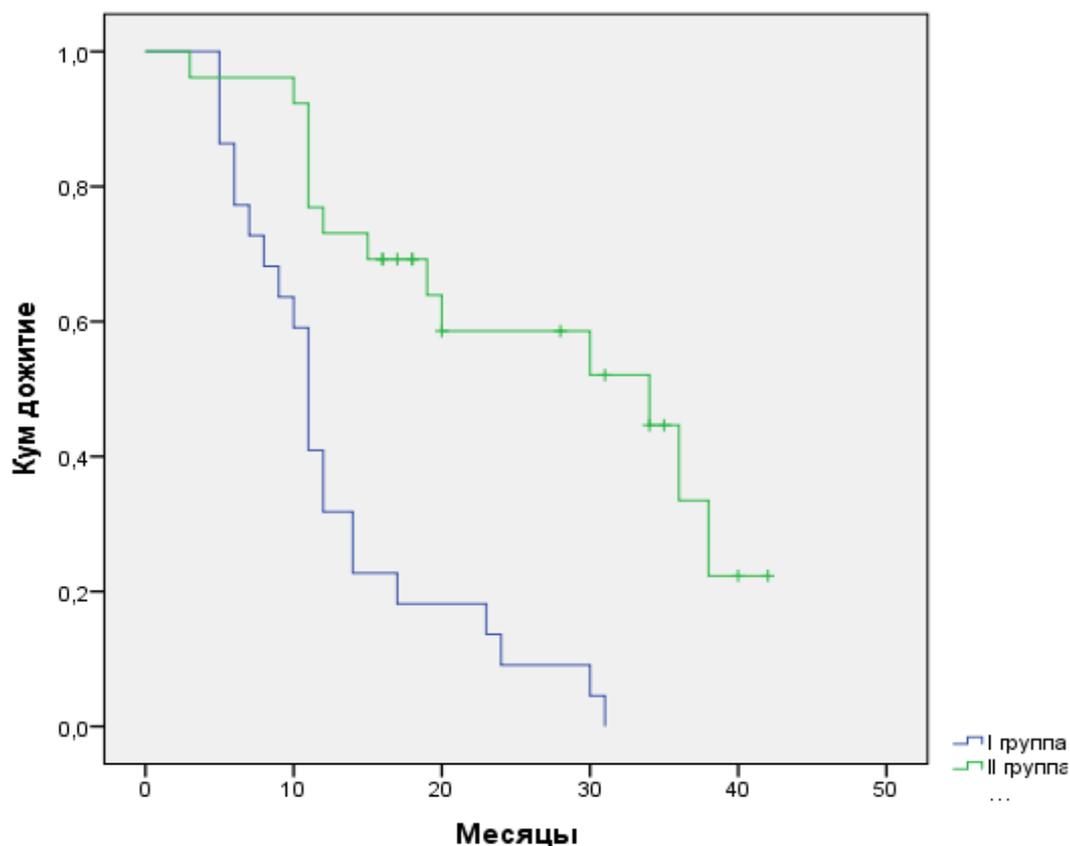
*По окончании монокимиотерапии Темозоломидом отмечена стабилизация опухолевого процесса.*

*В дальнейшем пациентка на прием не являлась. 31.05.2013 года констатирована смерть. Общая продолжительность жизни составила 17 месяцев.*

*Рассматривая результаты лечения у пациентов с анапластическими астроцитомами, необходимо отметить, что прогноз и результаты лечения у них значительно выше, чем у пациентов с глиобластомами [24].*

*В рамках исследования проведен ретроспективный анализ общей выживаемости пациентов с анапластическими астроцитомами в зависимости от уровня планирования.*

*Полученные данные изображены на рисунке 21.*



P-0.01

**Рис. 21 Общая выживаемость пациентов с анапластическими астроцитомами.**

Отмечено увеличение медианы ОВ у больных, которым выполнена 3-D конформная ЛТ, по сравнению с пациентами с проведением 2-D конвенциональной ЛТ, медиана ОВ составила 34 мес. и 11 мес., 1-летняя выживаемость 73,1% и 31,8%, 2-х летняя 58,6% против 17,1% соответственно, трехлетняя выживаемость достигнута только у пациентов II группы и составила 33,5%. Различия статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

Исходя из полученных данных, можно сделать следующее заключение, что в комплексном лечении пациентов с анапластическими астроцитомами головного мозга, применение методики 3-D конформной ЛТ, достоверно улучшает отдаленные результаты лечения, по сравнению с 2-D конвенциональной.

## ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ЛУЧЕВЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Кроме увеличения продолжительности жизни пациентов со злокачественными глиомами головного мозга все более значимыми становятся поздние последствия лучевого и химиолучевого лечения, среди которых наиболее частым и наиболее тягостным для больных и родственников является нарушение когнитивных функций. Кроме того, оценка неврологического статуса после проведённой терапии, включая оценку когнитивных функций, может считаться важным критерием эффективности лечения.

Так в рамках настоящего исследования нами был проведен анализ динамики неврологического статуса как одного из компонентов, отражающего лучевые повреждения после проведенного лечения, во временные интервалы от 1 до 6 месяцев по окончании лучевой (химиолучевой) терапии. У большинства больных 54,3% (101 пациент) в обеих исследуемых группах не отмечено неврологических изменений, как до начала лучевой (химиолучевой) терапии, так и после проведённого лечения. В 36,6% (68 пациентов) основным проявлением грубого неврологического дефицита при поступлении было появление очаговой симптоматики в виде нарушения двигательных функций: парезов верхних и нижних конечностей выраженностью от 2 до 4 баллов и пирамидной недостаточности. У 17 больных (36,6%) при неврологическом осмотре до начала лучевой (химиолучевой терапии) выявлены очаговые изменения, без проявления двигательных нарушений: гемианопсия, афазия и т.д., а также умеренно выраженные когнитивные нарушения.

Таким образом, с учетом неврологического статуса нами были сформированы 3 основных подгруппы пациентов:

- 1 группа – пациенты, с отсутствием неврологических нарушений,
- 2 группа - пациенты с очаговой симптоматикой в виде двигательных нарушений,
- 3 группа - пациенты с очаговой симптоматикой без двигательных нарушений, с когнитивными изменениями.

Более подробно данные групп отражены в таблице 12.

**Таблица 12. Показатели неврологического статуса в исследуемых группах.**

Неврологический статус	I группа		II группа		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие неврологических нарушений	42	46,7%	59	61,5%	101	54,3%
Очаговая симптоматика с двигательными нарушениями	42	46,7%	26	27,0%	68	36,6%
Очаговая симптоматика без двигательных нарушений, когнитивные изменения	6	6,6 %	11	11,5%	17	9,1%

Так в группе с проведением 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапии 42 пациентов (46,7%), согласно заключению невролога, отсутствовали неврологические нарушения, как до начала лучевой (химиолучевой) терапии, так и после нее. У 42 пациентов (46,7%) при поступлении отмечались двигательные нарушения, в 6,7% (6 пациентов) случаев у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга определялись другие очаговые неврологические нарушения.

Распределение пациентов группы с проведением 3-D конформной ЛТ (ХЛТ) было следующим: у 59 пациентов зафиксировано отсутствием неврологических нарушений (61,5%) как до начала лучевой (химиолучевой) терапии, так и после ее завершения, у 26 пациентов (27,1%) при поступлении отмечены явления пареза, прочие неврологические нарушения зафиксированы в 11 случаях (11,5%).

Динамика неврологического статуса после проведенного лечения группы пациентов с использованием 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапии представлена в таблице 13.

**Таблица 13. Динамика неврологического статуса у пациентов группы 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапии.**

Неврологический статус до лучевой терапии	Неврологический статус после лучевой терапии						Всего	
	Без динамики		Положительная динамика		Отрицательная динамика			
	N	%	N	%	n	%	N	%
Отсутствие неврологических нарушений	–	–	–	–	–	–	42	46,6%
Очаговая симптоматика с двигательными нарушениями	26	28,9%	14	15,6%	1	1,1%	42	46,7%
Очаговая симптоматика без двигательных нарушений, когнитивные изменения	5	16,1%	1	6,7%	0	0%	6	6,7%

При изучении показателей таблицы 13, была отмечена стабилизация в неврологическом статусе после проведенной лучевой терапии у большинства пациентов со злокачественными глиомами головного мозга (45%). Стойкое клиническое улучшение, проявляющиеся в виде уменьшение выраженности очаговой симптоматики, проявляющейся в виде парезов, отмечено в 15,6 % среди исследуемых пациентов, уменьшение выраженности гемианопсии, моторной афазии в 6.7%. И лишь в одном случае (1,1%) наблюдалась отрицательная динамика после проведенного лечения, спустя 6 месяцев после окончания лечения, в виде усугубления двигательных нарушений. Критерий достоверности ( $p < 0.05$ ).

Показатели динамики неврологического статуса после проведения конформной лучевой терапии отражены в таблице 14.

**Таблица 14. Динамика неврологического статуса при проведении 3-D конформной ЛТ (ХЛТ) у пациентов со ЗГ головного мозга.**

Неврологический статус до лучевой терапии	Неврологический статус после лучевой терапии						Всего	
	Без динамики		Положительная динамика		Отрицательная динамика			
	n	%	N	%	N	%	N	%
Отсутствие неврологических нарушений	–	–	–	–	–	–	59	61,5%
Очаговая симптоматика с двигательными нарушениями	18	18,8%	7	7,3%	–	–	26	27,0%
Очаговая симптоматика без двигательных нарушений, когнитивные изменения	10	10,4%	3	1,0%	0	0%	11	11,5%

В группе пациентов с проведением 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии группе у 29,2% пациентов отмечена стабилизация в неврологическом статусе, в 8,3% отмечалась положительная динамика после проведенного лечения. Данные статистически достоверны ( $p < 0.05$ ).

Оценивая лучевые повреждения в данном исследовании с позиции динамики неврологического статуса, мы пришли к выводу, что проведение лучевой терапии в целом положительно влияет на пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, приводя к уменьшению грубого неврологического дефицита, по сравнению с исходным уровнем.

Несмотря на преимущественно ретроспективный характер исследования, 45 пациентов группы с проведением конформной лучевой терапии получали лучевое лечение под наблюдением исследователя, что позволило лично зафиксировать клинические проявления эффектов облучения на неврологический статус пациентов, и более детально изучить вопрос о характере неврологических нарушений после проведенной конформной лучевой терапии с оценкой выраженности когнитивных нарушений как одного из факторов, отражающих лучевые повреждения у 45 пациентов с злокачественными глиомами головного мозга до начала лучевой терапии и непосредственно после ее окончания, спустя 1 и 3 месяца соответственно.

Нами был проведен анализ когнитивного статуса, изучена динамика показателя среднего значения в зависимости от возраста, морфологии и локализации опухолевого процесса согласно критериям MMSE [114].

Также в рамках исследования была изучена доза, полученная гиппокампом (структуры, отвечающей за память) при проведении лучевой терапии при различных локализациях опухолевого процесса.

Проведена оценка динамики показателей MMSE и опухолевых динамик по данным МРТ заключения.

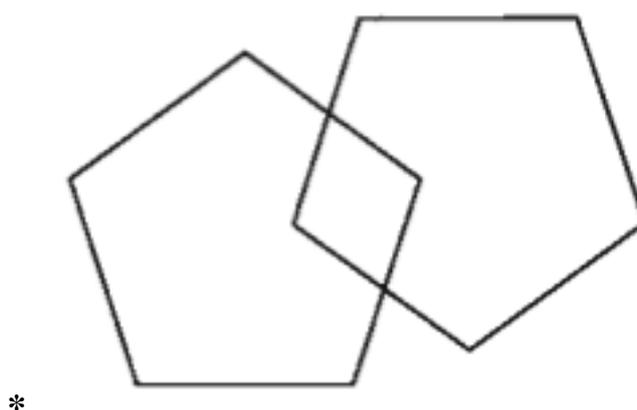
Показатели MMSE включают в себя следующие критерии:

- оценку внимания,
- оценку короткой и долговременной памяти,
- оценку зрительно-пространственной ориентации и слухового восприятия,
- оценку каллиграфии.

Более подробно краткая шкала оценки когнитивного статуса представлена на рисунке 22.

Все параметры оценивали по 5 бальной системе (от 0 до 5) с начислением за каждый правильный ответ по 1 баллу с последующим сложением всех результатов и максимальным значением показателя MMSE в 30 баллов.

<b>Проба</b>	<b>Оценка</b>
1.Ориентировка во времени: назовите дату (число, месяц, год, день недели, время года)	0 – 5
2.Ориентировка в месте: где мы находимся? (страна, область, город, клиника, этаж)	0 – 5
3.Восприятие: повторите три слова: карандаш, дом, копейка	0 – 3
4.Концентрация внимания и счет: серийный счет ("от 100 отнять 7") - пять раз либо: произнесите слово "земля" наоборот	0 – 5
5.Память: припомните 3 слова (см. пункт 3)	0 – 3
6.Речь: показываем ручку и часы, спрашиваем: "как это называется?". Просим повторить предложение: "Никаких если, и или но"	0 – 3
Выполнение 3-этапной команды: "Возьмите правой рукой лист бумаги, сложите его вдвое и положите на стол"	0 – 3
Чтение: "Прочтите и выполните"	
1. Закройте глаза	0 – 2
2. Напишите предложение	
3. Срисуйте рисунок (*см. ниже)	0 – 1
<b>Общий балл:</b>	<b>0-30</b>



\*

**Рис. 22** Краткая шкала оценки когнитивного статуса (MMSE).

1. **Ориентировка во времени:** мы просили пациента полностью назвать сегодняшнее число, месяц, год и день недели. Максимальный балл (5) давали, если больной самостоятельно и правильно называл число, месяц и год. Если приходилось задавать дополнительные вопросы (если больной называет только число спрашивали: "Какого месяца?", "Какого года?", "Какой день недели»), то при этом ставили только 4 балла. Каждая ошибка или отсутствие ответа снижала оценку на один балл.

2. **Ориентировка в месте:** задавался вопрос: "Где мы находимся?". Если пациент отвечал не полностью, мы задавали дополнительные вопросы. Больной должен назвать страну, область, город, учреждение, в котором происходит обследование, номер комнаты (или этаж). Каждая ошибка или отсутствие ответа снижала оценку на один балл.

3. **Восприятие:** проводилась следующая инструкция: "Повторите и постарайтесь запомнить три слова: карандаш, дом, копейка" (слова должны произноситься максимально разборчиво со скоростью одно слово в секунду), правильное повторение слова больным оценивалось в один балл для каждого из слов.

4. **Концентрация внимания:** мы просили последовательно вычитать из 100 по 7, так как это описано в 2.1.3.е. Достаточно пяти вычитаний (до результата "65"). Каждая ошибка снижала оценку на один балл.

5. **Память:** пациент должен вспомнить слова, которые заучивались в п.3. Каждое правильно названное слово оценивается в один балл.

6. **Речь:** Показывая ручку, мы спрашивали: "Что это такое?", аналогично - часы. Каждый правильный ответ оценивается в один балл.

Просили пациента повторить вышеуказанную сложную в грамматическом отношении фразу. Правильное повторение оценивается в один балл.

Устно давалась команда, которая предусматривала последовательное совершение трех действий. Каждое действие оценивалось в один балл.

Так же в рамках исследования давались три письменных команды; пациента просили прочитать их и выполнить. Команды были написаны достаточно крупными печатными буквами на чистом листе бумаги.

Правильное выполнение второй команды предусматривало, что пациент самостоятельно писал осмысленное и грамматически законченное предложение.

При выполнении третьей команды пациенту предлагали образец (два пересекающихся пятиугольника с равными углами), который он должен был перерисовать на бумаге. Если при перерисовке возникали пространственные искажения или не соединение линий, выполнение команды считалось неправильным. За правильное выполнение каждой из команд давался один балл.

Критерием отсчета результатов MMSE, согласно рекомендация RTOG (2013-2014г), является сумма 23 балла, если данный показатель ниже, мы можем говорить о значительных нарушениях когнитивных функций. При этом снижение более чем на 3 балла по MMSE считается выраженным ухудшением когнитивных функций.

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24 – 27 баллов – незначительно выраженные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – когнитивные нарушения легкой степени выраженности;

11 – 19 баллов – когнитивные нарушения умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая степень когнитивных нарушений.

Среднее значение показателя MMSE составило  $25.9 \pm 4.45$  баллов (от 11 до 30) до начала лечения;  $26.1 \pm 4.3$  баллов (от 11 до 30) – к моменту окончания ЛТ;  $25.76 \pm 3.77$  баллов (от 12 до 30) через 1 месяц после окончания ЛТ и  $25.98 \pm 3.85$  баллов (от 12 до 29) через 3 месяца после ЛТ соответственно ( $p=0,57$ ).

Данные исследования более подробно представлены в таблице 15.

**Таблица15. Общие показатели когнитивного статуса пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.**

Показатели MMSE	Медиана	Среднее значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка среднего
До ЛТ	27баллов	25.87 балла	4.450	0.663
После ЛТ	28 баллов	26.13 балла	4.325	0.645
Через 1 месяц после ЛТ	27 баллов	25.76 балла	3.767	0.562
Через 3 месяца после ЛТ	27 баллов	25.98 балла	3.846	0.573

При исследовании показателей данной группы статистически значимых различий по данному показателю не выявлено ( $p=0.08$ ).

Не отмечено достоверного влияния морфологической формы опухоли на динамику когнитивных функций в процессе ЛТ (таблица 16).

**Таблица16. Показатели когнитивного статуса у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга с учетом морфологии.**

Морфология	средний показатель MMSE до ЛТ	средний показатель MMSE после ЛТ	средний показатель MMSE через 1 месяц после ЛТ	средний показатель MMSE через 3 месяца после ЛТ
АА	26,36± 4,63 балла (от 11 до 30 баллов)	26,71 ± 4,795 балла (от 11 до 30 баллов)	26,00± 4,243 балла (от 12 до 28 баллов)	26,64± 4,396 балла (от 12 до 29 баллов)
ГБ	25,65 ± 4.42 балла (от 14 до 30 баллов)	25,87 ± 4,15 балла (от 15 до 30 баллов)	25,65± 3,6балла (от 15 до 30 баллов)	25,68± 3,6балла (от 15 до 29 баллов)
Значимость	$p=0,603$	$p=0,347$	$p=0,594$	$p=0,120$

Следует отметить, что средний показатель MMSE как у больных с АА, так и у больных с ГБ до начала лечения превышал 23 балла, достигая максимального значения в 30 баллов. Тяжелые нарушения когнитивных функций (значение MMSE 11 баллов) были отмечены лишь у 1 пациента с локализацией опухоли в лобно – теменно - височной области.

В рамках исследования было оценено влияние возраста на динамику когнитивных нарушений после проведенного лечения. Согласно заключению исследователей RTOG, значимым показателям для оценки динамики когнитивных нарушений являются возрастные критерии до 60 и старше [107,127]. В таблице 17 отражены показатели когнитивных функций в зависимости от возраста пациентов.

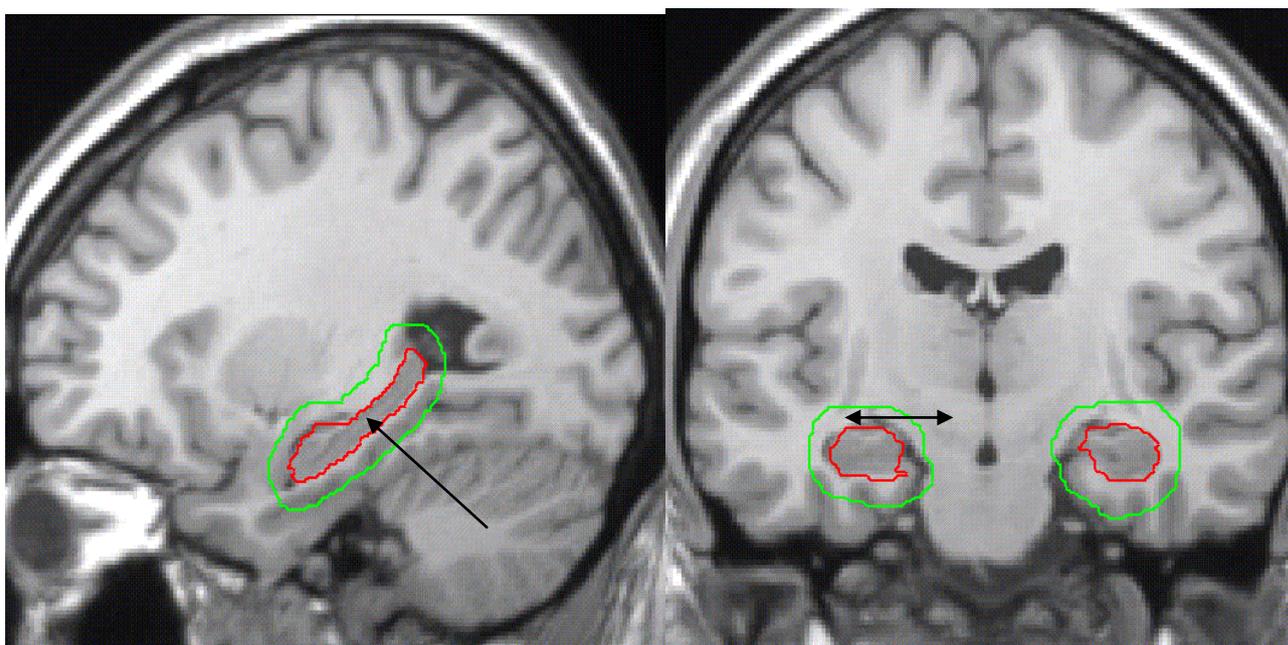
**Таблица 17. Показатели когнитивных нарушений у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от возраста.**

возраст	средний показатель MMSE до лечения	средний показатель MMSE после лечения	средний показатель MMSE через 1 месяц после лечения	средний показатель MMSE через 3 месяца после лечения
До 60 лет	25,59± 5,25 баллов (от 11 до 30баллов)	26,06± 5,37 баллов (от 11 до 30баллов)	25,47± 4,57 баллов (от 12 до 29 баллов)	25,59± 4,88 баллов (от 12 до 29баллов)
Более 60 лет	26,04± 3,97 баллов (от 14 до 30баллов)	26,18± 3,65 баллов (от 15 до 30 баллов)	25,93± 3,26 баллов (от 15 до 30баллов)	26,21± 3,13 баллов (от 16 до 29 баллов)
Значимость	p=0,220	p=0,401	p=0,868	p=0,756

При сравнительном исследовании среднего показателя у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в возрастных группах до и после 60 лет нами не отмечено ухудшение в показателе когнитивных функций, как в группе до 60 лет, так и в более старшей возрастной группе ( $p < 0.05$ ).

Установлено, что важное влияние на когнитивные функции и прежде всего память, оказывает облучение такой структуры, как гиппокамп - парная структура, расположенная в медиальных височных отделах полушарий. Гиппокамп является частью лимбической системы головного мозга (обонятельного мозга). Гиппокамп участвует в механизмах перехода кратковременной памяти в долговременную, генерирует тета-ритм при удержании внимания.

Контурирование гиппокампа в процесс подготовки к лучевой терапии отражено на рисунке 23.



**Рис. 23 Контурирование гиппокампа при проведении конформной лучевой терапии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.**

Для более детального анализа в рамках проводимого исследования была рассчитана доза, полученная гиппокампом при различных локализациях опухолевого процесса, данные дозой нагрузки наиболее детально отражены в таблице 18.

**Таблица 18. Показатели дозой нагрузки на гиппокамп у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.**

локализация	максимальная доза	минимальная доза	средняя доза
лобная область	39Гр	5 Гр	20 Гр
височная область	60 Гр	18 Гр	32 Гр
теменная область	29 Гр	3 Гр	10 Гр
затылочная область	26 Гр	10 Гр	16 Гр
Лобно - теменная область	27 Гр	11 Гр	17 Гр
Теменно височная область	40 Гр	12 Гр	24 Гр
Теменно- затылочная область	26 Гр	10 Гр	16 Гр
Лобно-височная область	39 Гр	29 Гр	36 Гр

Максимальную дозу в 60Гр получили пациенты со злокачественными глиомами головного мозга с локализацией опухоли в височной области, у пациентов с локализацией опухоли в теменной области доза полученная гиппокампом составляла не более 29 Гр, при расположении опухоли в лобной доли доза на гиппокамп не превышала 39Гр.

В этой связи закономерно было бы ожидать наличие различий в состоянии когнитивных функций у пациентов с различной локализацией опухоли и, соответственно, различным риском облучения гиппокампа. Однако после завершения лучевой (химиолучевой) терапии не отмечено значимых изменений когнитивных функций в зависимости от локализации опухолевого процесса (таблица 19).

**Таблица 19. Показатели когнитивных нарушений у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от локализации опухоли.**

Локализация опухолевого процесса	средний показатель MMSE до лечения	средний показатель MMSE после лечения	средний показатель MMSE через 1 мес. после лечения	средний показатель MMSE через 3 мес. после лечения
Теменная доля (n-7)	28,57 ± 1,397 балла	27,86 ± 1,773 балла	27,57± 1,512 балла	27,43± ,782балла
Височная доля (n-17)	25,06 ± 4,145 балла	26,35± 3,872балла	25,88± 3,140 балла	25,88± 1,822 балла
Затылочная доля (n-3)	28,33 ± 1,155 балла	27,00± 2,000балла	26,00± 1,732 балла	27,67 ± 1,882 балла
Лобная доля (n-4)	27,75± 1,258 балла	28,75± 0,957 балла	27,25 ±,500 балла	27,75± 1,629балла
Лобно- теменная область(n-4)	27,75± ,957 балла	28,25± 0,957балла	27,25± ,500 балла	27,75± 1,629балла
Теменно височная область (n-3)	22,33± 10,017 балла	22,00± 9,849 балла	22,67 ±9,452 балла	22,67± 5,364 балла
Теменно- затылочная область(n-4)	23,75± 4,573 балла	22,50± 4,435балла	23,50±4,435 балла	23,25± 1,797 балла
Лобно-височная область(n-2)	27,50± 0,707 балла	26,50± 0,707 балла	26,50± 0.707 балла	27,50± 1,500 балла
Теменно- височно- затылочная область(n-1)	14,00± 0 балла	15,00± 0 балла	15,00±0 балла	16,00± 0 балла
Значимость	p=0,094	p=0,246	p=0,417	p=0,084

MMSE очень чувствительный показатель, поэтому мы смогли сформировать 3 подгруппы пациентов: стабилизация показателя MMSE, отрицательная динамика в виде снижения на 1-2 балла (но не более 3-х баллов) от исходного уровня и положительная динамика (увеличение на 1-2 балла), более подробно данные отражены в таблице 20.

**Таблица 20. Показатели динамики MMSE у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.**

Показатели динамики MMSE						Всего(n)	
Без динамики		Положительная динамика		Отрицательная динамика			
Абс.ч	(%)	Абс.ч.	(%)	Абс.ч.	(%)	Абс.ч.	(%)
16	35,5%	14	31,1%	15	33,4%	45	100%

Очень часто лучевые повреждения симулируют продолженный рост опухоли, при этом дифференциальная диагностика между ними представляет собой сложную проблему.

В настоящей работе мы попытались разобраться в данном вопросе, проведя сравнение когнитивных нарушений и динамики опухолевого роста по данным МРТ исследований в динамике через 6 месяцев после окончания лучевой терапии. Для оценки посттерапевтического эффекта при МРТ исследовании были использованы критерии Macdonald, RANO [155]

Сопоставив данные показателей MMSE и данных МРТ контроля, была получена корреляция между показателем MMSE и продолженным ростом опухоли, выявленным при проведении МРТ исследования головного мозга (таблица 21).

У 15 (33.3%) пациентов с отрицательной динамикой MMSE в 12 (80%) случаях зафиксирован продолженный рост опухоли при МРТ-контроле в сроки от 1 до 3 месяцев после окончания лучевой (химиолучевой) терапии. Данные статистически достоверны ( $p=0,001$ ).

**Таблица 21. Показатели динамики когнитивных нарушений в зависимости от опухолевой прогрессии.**

Показатели MMSE	Динамика показатели опухолевой прогрессии по данным МРТ исследования								Всего	
	полный ответ		частичный ответ		стабильное течение		прогрессирующее заболевание			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Без динамики	–	–	–	–	17	54,8%	0	0%	16	35,6%
Положительная динамика	–	–	–	–	11	35,5%	3	20,0%	14	31,1%
Отрицательная динамика	–	–	–	–	3	9,7%	12	80,0%	15	33,3%

Таким образом, наши данные показали, что проведение лучевой терапии не оказывает, значимого влияния на когнитивные функции. Скорее всего, в развитие когнитивных нарушений вносит вклад сама опухоль, при продолженном росте которой отмечаются когнитивные нарушения, появляющиеся намного раньше, чем выявленная при МРТ исследование отрицательная динамика. Ниже приведены клинические примеры, подтверждающие данные выводы.

***Клинический пример №5:***

*Пациент П., 47 лет, с 18.06.2015 по 05.08.2015 находился на стационарном лечении в Челябинском окружном онкологическом диспансере с диагнозом: Глиобластома колена мозолистого тела, после хирургического лечения (29.05.15).*

*Неврологический статус при госпитализации: ориентирован, контактен. Анизокория S > D. Левосторонний нижний монопарез до 4 баллов проксимально. С-м Бабинского с 2-х сторон. Координаторные пробы*

*выполняет с интенциональным дрожанием с рук. В позе Ромберга устойчив. Чувствительных нарушений менингеальных симптомов нет. MMSE 30 баллов.*

*С 22.06.15 по 04.08.15 проведен курс 3D-ДЛТ на ложе опухоли мозолистого тела с отступом до 2,0 см и включением зоны отёка с РОД=2,0 Гр до СОД=40Гр. и дополнительно 20Гр за 10 фракций на ложе опухоли (зона накопления контраста в режиме T1) с отступом до 1,5 см до СОД=60Гр, на фоне приема Темозоломида в дозе 75мг/м<sup>2</sup> ежедневно (РД=160мг, СД= 6160мг). Лечение перенес удовлетворительно, отмечен регресс очаговой неврологической симптоматики, MMSE после окончания лучевой терапии 30 баллов.*

*При МРТ контроле головного мозга в динамике через 1 месяц: в веществе ствола мозолистого тела определяется постоперационный кистозный дефект 2,4x3,6x2,6см с накоплением контраста по периферии с перифокальными постлучевыми изменениями, заключение: состояние после удаления опухоли мозолистого тела, ХЛТ, признаки умеренной смешанной гидроцефалии*

*При оценке неврологического статуса сохраняется явление легкого левостороннего гемипареза, MMSE 30баллов.*

*Через 3 месяца после проведённой лучевой терапии на фоне проводимой химиотерапии Темозоломидом отмечено незначительное ухудшение когнитивных функций (MMSE-28баллов), нарастание явлений левостороннего гемипареза, при МРТ контроле головного мозга (16.11.15) в веществе ствола мозолистого тела определяется область постоперационных кистозных изменений неправильной формы с четкими контурами 2,4x3,6x2,6см с накоплением контраста по периферии с перифокальными постлучевыми изменениями, заключение: состояние после удаления опухоли мозолистого тела, ХЛТ, нельзя исключить продолженный рост опухоли.*

*С целью дообследования пациенту проведено ОФЭКТ исследование головного мозга с Метионином, что подтвердило отсутствие продолженного роста опухоли.*

*С учетом данных дообследования была выставлена псевдопрогрессия заболевания, было рекомендовано продолжение ХТ, до 6 циклов. Пациент жив по настоящее время, социально адаптирован, при активном динамическом наблюдении в неврологическом статусе стабилизация показатели MMSE через 6 и 9 месяцев 29-30 баллов соответственно.*

***Клинический пример №6:***

*Пациент Б., 38 лет, находился на стационарном лечении в ЧОКОД с 11.11.13г. с диагнозом: Астроцитарная глиома Grade 3-4 левого бокового желудочка, левого таламуса. После хирургического лечения 17.10.13г.*

*Из анамнеза: МРТ головного мозга (26.09.13г.): образование в левом боковом желудочке с распространением на левый таламус, размерами 47x50x49 мм. 17.10.2013г. в нейрохирургическом отделении МНИОИ им. П. А. Герцена выполнена операция: микрохирургическое удаление опухоли заднего рога левого бокового желудочка, левого таламуса ИОФД. Наружное вентрикулярное дренирование. Гистологическое заключение №8249-53/13: Глиобластома. Неврологический статус при поступлении: дезориентирован во времени, личности, частично месте. Эйфоричен. Критика снижена. ЧМН-правосторонняя гемипарез. Рlса справа. Язык по средней линии. Парезов нет. Синдром Бабинского с 2-х сторон. Нарушения чувствительности нет. Гипертензионного, менингеальных синдромов нет. MMSE 27 баллов.*

*С 15.11.13 по 27.12.2013 проведен курс конформной ДЛТ на ложе опухоли левого бокового желудочка и левого таламуса + 2,0 (с учетом зоны отека + область желудочков) до СОД=40 Гр, с последующим облучением ложа опухоли + 1,5 см до СОД= 60 Гр на фоне радиомодификация препаратом Темозоломида в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> (РД= 150 мг) ежедневно за 1 час до сеанса ДЛТ. Перенес удовлетворительно в неврологическом статусе стабилизация (показатели MMSE-27балов).*

*При динамическом наблюдении пациента спустя 3 месяца после приведённой лучевой терапии, на фоне проводимой адьювантной терапии Темозоломидом, было отмечено ухудшение неврологического статуса, появление выраженных*

*когнитивных нарушений (MMSE 11 баллов). При МРТ исследовании головного мозга в динамике (20.01.14) было выявлено увеличение размеров образования до 53x29мм.*

*Осмотрен радиологом, химиотерапевтом - было рекомендовано продолжение химиотерапии Темозоломидом до 6 циклов. Но, несмотря на проводимое лечение, пациент умер. Срок жизни после проведённой терапии составил 13 месяцев.*

Подводя краткое резюме данному разделу, можно сделать следующие выводы: при появлении продолженного роста опухолевого процесса по данным МРТ исследования головного мозга (с контрастным усилением), но отсутствии неврологического дефицита, у данной категории пациентов, вероятнее всего, мы можем говорить о псевдопрогрессии опухоли, для подтверждения которой необходимо проведение дополнительных методов исследования — таких как ПЭТ-КТ с метионином и при отрицательных результатах исследования рекомендовано только динамическое наблюдение. Если по данным МРТ имеются изменения, говорящие о продолженном росте опухолевого процесса на фоне усугубление неврологической симптоматики (по сравнению с исходными показателями неврологического статуса как до начала, так и после проведения лучевой или химиолучевой терапии), то данной категории пациентов показано проведение более агрессивных схем лучевой терапии с использованием нейтронной или стереотаксической лучевой терапии, с дополнительным проведением стандартных схем химиотерапии. Таким образом, сопоставление динамики неврологического статуса с результатами дополнительных методов нейровизуализации может являться важным критерием в постановке диагноза: рецидив злокачественной глиомы головного мозга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные глиомы являются наиболее распространёнными среди всех первичных опухолей головного мозга [48]. Средняя продолжительность жизни пациентов со злокачественными глиомами головного мозга составляет 12 мес., 1-годичная выживаемость не превышает 68 %, 2-летняя – 27 %, 3-летняя – 4,3 % [45]. В настоящее время «золотой стандарт» в лечении данной категории пациентов — проведение хирургического лечения, с последующим проведением лучевой терапии на фоне радиомодификации Темозоломидом и проведением по окончании ее дополнительно 6 циклов химиотерапии Темозоломидом адъювантно. Вместе с тем нерешенной остаётся проблема развития лучевых осложнений, которые могут значительно ухудшать не только результаты комплексной терапии, но и качество жизни пациентов. Данное исследование было проведено с целью сравнительного анализа результатов многокомпонентного лечения с послеоперационной конформной и конвенциональной лучевой или химиолучевой терапией пациентов со злокачественными глиомами головного мозга для снижения риска когнитивных нарушений.

При выполнении данной работы мы поставили перед собой следующие задачи: сравнить общую выживаемость пациентов со злокачественными глиомами, получивших 3-D конформную, 2-D конвенциональную лучевую и химиолучевую терапию; изучить результаты общей выживаемости у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга при применении 3-D конформной, 2-D конвенциональной лучевой и химиолучевой терапии с учетом известных прогностических факторов; изучить динамику неврологического статуса пациентов, получивших 3-D конформную, 2-D конвенциональную лучевую и химиолучевую терапию. А также оценить когнитивные нарушения у пациентов, получивших 3-D конформную лучевую и химиолучевую терапию и выявить факторы, влияющие на динамику когнитивных нарушений. Сопоставить динамику когнитивных нарушений с динамикой объективного нейровизуального контроля.

Для реализации и решения задач нами было проведено ретроспективное изучение результатов комплексной терапии пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Исходя из поставленных целей настоящей работы, произведен анализ результатов лучевого лечения результатов комплексного лечения 186 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, получивших лечение в период с 2004 по 2015 гг. в ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер». Для проведения данного анализа использована медицинская документация с 2004 по 2015 гг. Источником информации явились амбулаторные карты поликлиники, истории болезни стационарного больного, технологические карты лучевой терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ ЧОКОД)

С учетом задач и целей данного исследования все пациенты были разделены на две группы: I группа (n=90) – пациенты которым проведена 2-D конвенциональная ЛТ, II группа (n=96) – с проведением 3-D конформной ЛТ. Соотношение мужчин и женщин было приблизительно 1:1. Средний возраст пациентов составил- 50.2 года (стандартное отклонение 11.94), медиана возраста – 52,0 года. Большинство пациентов находились в возрастных интервалах от 30 до 50 лет, т.е. значительный контингент составили лица трудоспособного возраста.

Группу пациентов 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапии составили 90 пациентов, 58,3%(n=42) из них составляли мужчины и 46,7%(n=48) женщины. Средний возраст составил 50.83 года. По возрастному критерию большинство пациентов от 40 до 59 лет. Преобладала правосторонняя локализация опухолевого процесса с преобладанием в теменной, височной и лобной долях. По морфологическому заключению преобладали пациенты с глиобластомами 75.6%(n=68). В большинстве случаев пациентам была проведена субтотальная резекция опухоли (93,3%), тотальное удаление было проведено у лишь у 6 пациентов, что составило 6.7% от общего числа больных.

В группу с проведением 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии вошло 96 пациентов. Средний возраст данной группы пациентов - 50.7 лет, из них женщин 41,7%(n=40) и 58,3% мужчин(n=56). Соотношение правосторонней и левосторонней локализации было равным и составило 1:1. Согласно топографическим ориентирам подавляющее большинство пациентов группы с проведением 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии было с расположением опухоли височной и теменной долях. Морфологическое соотношение между пациентами с ГБ и АА примерно 2:1(у 70 пациентов морфологическая верификация показала наличие клеток глиобластомы, в 26 случаях диагностирована анапластическая астроцитома). Во II группе у всех пациентов (в 100% случаев) было проведено субтотальное удалением опухоли.

С учетом начала лучевой терапии все пациенты как I, так и II группы были разделены на 4 временных интервала, с преобладанием сроков от 20 до 30 дней в обеих сравниваемых группах.

Пациентам I группы дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма терапевтической установке «Theratron Equinox», пациентам II группы проведен курс конформной лучевой терапии на линейном ускорителе электронов «Elekta Synergy». Всем пациентам со злокачественными глиомами головного мозга подведена суммарная очаговая доза 60Гр, в традиционном режиме фракционирования, в течение 5 дней с интервалом между сеансами облучения не менее 24 часов. В определяемый объем опухоли, включалась зона накопления контраста при МРТ исследовании в режиме T1 с обязательным отступом от видимых границ опухоли не мене 2.0см.

В группе пациентов с глиобластомами дополнительно проводилась химиолучевая терапия препаратом Темозоломидом в дозе 75мг/м<sup>2</sup> перед каждым сеансом облучения, с последующим проведением 6 циклов адьювантно.

При сравнении обобщенных данных каждой группы отмечена сопоставимость по гистологическому строению опухоли, возрасту, полу.

Статистических различий между группами по этим показателям нами выявлено не было.

Оценка выживаемости проводилась путем построения кривых дожития по методу Каплана – Майера. Сравнение достоверности различий проводили при помощи Log-rank test. Результаты обрабатывались с помощью прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 20.0(IBM, USA).

Наиболее важным, на наш взгляд, является анализ общей выживаемости пациентов, благодаря которому мы можем наиболее адекватно оценить эффективность проведенного лечения. Сравнивая обе группы пациентов по данному показателю, были получены следующие результаты: медиана ОБ в I группе составила 12 мес., а во II группе. – 14 мес., 1, -летняя общая выживаемость 44,4% и 57,3% соответственно. При анализе данных 2-х летней выживаемости, отмечено достоверное увеличение ОБ во II группе по сравнению с I-й 22,4 % против 13,3% ( $p < 0.05$ ). Изучая показатели 3-х летней выживаемости, нами отмечено незначительное увеличение ОБ у пациентов с проведением конформной ЛТ, по сравнению с пациентами которым проведена конформная лучевая терапия 6,7% и 7,2% соответственно ( $p = 0,03$ ).

Исходя из поставленных задач, нами была проведена оценка влияния на результаты лечения пациентов со злокачественными глиомами головного мозга таких важных прогностических факторов, как морфологический вариант опухоли, возраст и пол, а также объем хирургического вмешательства с учетом влияния на них варианта лучевой терапии.

Так у пациентов с глиобластомами не выявлено достоверного увеличения общей выживаемости при применении 2-D конвенциональной лучевой терапии по сравнению с 3-D конформной лучевой терапией ( $p = 0.08$ ), медиана общей выживаемости для обеих групп составила 12 и 13 мес. Практически аналогичные значения отмечены в показателях общей однолетней выживаемости 48,5% и 51,4%, соответственно ( $p > 0.05$ ). Двухлетняя выживаемость в группе с проведением конвенциональной лучевой терапии составила 48,5 и 51,5% у пациентов получившим курс конформного лечения;

3-х летняя выживаемость достигнута только у пациентов 1 группы и составила 8,8% ( $p>0.05$ ).

Дополнение Темозоломида в схему лечения пациентов с глиобластомами, как описано многими авторами [51,54,55,56,74|34|35|56|64], принесло улучшение результатов, так медиана общей выживаемости пациентов с глиобластомами была достоверно выше после проведения химиолучевой терапии с Темозоломидом в обеих группах, в сравнении с пациентами, получивших облучение без химиотерапии: 14 и 9 месяцев соответственно ( $p<0,05$ ). Показатели однолетней ОВ также значительно отличались у пациентов глиобластомами при проведении химиолучевой терапии в сравнении только с лучевой терапией и составили 63,8 против 20,8% у пациентов I группы, 59,6% и 27,8% больных II группы ( $p=0,03$ ). Схожая картина отмечается в показателях 2-х летней выживаемости 18,2 % и 4,2%, у пациентов, которым проведена конвенциональная лучевая терапия, аналогичная динамика прослеживается и в результатах лечения пациентов II группы 13,5 против 4,6% соответственно ( $p=0,05$ ). Трёхлетняя общая выживаемость достигнута лишь у пациентов I группы, которым проведена лучевая терапия совместно с применением Темозоломидом и составила 13.6% ( $p=0,01$ ). Таким образом, проведение химиолучевого лечения в сравнении только с лучевой терапией улучшает эффективность лечения и увеличивает общую выживаемость на 5 месяцев, у пациентов с глиобластомами в независимости от методики проведенного лечения.

При изучении данных общей выживаемости у пациентов с морфологическим диагнозом анапластическая астроцитома, в зависимости от применённого варианта лучевой терапии было отмечено, что показатели ОВ были достоверно выше у пациентов с использованием 3D конформной лучевой терапии по сравнению с пациентами, которым проведена 2D конвенциональная лучевая терапия и составили 34 и 11 месяцев соответственно ( $p<0,05$ ). Показатели 1 и 2-х летней выживаемости были также значительно выше у пациентов, которым проведена конформная лучевая

терапия и составили 73,1%-31,8%, 58,6% и 49,1% соответственно. Трехлетняя общая выживаемость прослежена только у пациентов II группы и составила 33,5%. Данные статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). Исходя из выше сказанного, можно сделать вывод, что применение конформной лучевой терапии у пациентов с анапластическими астроцитомами головного мозга, улучшает показатели общей выживаемости, по сравнению с пациентами, которым проведена конвенциональная лучевая терапия.

Так же в рамках проведенного исследования нами оценено влияние на результаты лечения отдельных прогностических факторов, таких как: время до начала ЛТ, объем хирургического вмешательства, возраст пациентов.

Рассматривая результаты комплексной терапии с учетом объема хирургического вмешательства, выделены наиболее многочисленные подгруппы пациентов, которым выполнено субтотальное удаление опухоли. При субтотальном удалении опухоли у больных в группе с проведением конвенциональной ЛТ медиана выживаемости составила 11 месяцев, когда как в группе с проведением конформной ЛТ она была достоверно выше и составила 14 месяцев ( $p < 0,05$ ).

Следующим этапом в проведении комплексной терапии, является радиотерапевтическое лечение, оптимальными сроками начала которого по данным многих исследователей [24,29,158], интервал не более 30 дней после проведенной операции. При анализе данного фактора, мы не получили достоверного различия ( $p = 0,86$ ), как при более раннем начале ЛТ (сроки от 10 до 30 дней), так и отдаленные сроки (более 30 дней).

Принимая во внимание возраст пациента, согласно рекомендациям многих отечественных и зарубежных исследователей, которые отмечали более высокие показатели общей выживаемости, в группах более молодых пациентов [23,24,25], мы разделили всех пациентов в обеих сравниваемых группах на 2 основных подгруппы (до и старше 50 лет). При оценке результатов исследования пациентов группы с проведением конвенциональной лучевой терапии нами не было отмечено достоверного увеличения показателей общей

выживаемости как в возрасте до 50 лет, так и в более старшей возрастной группе, так показатели ОВ составили 13 и 11 месяцев соответственно ( $p=0,18$ ). А вот в группе пациентов, которым проведена конформная ЛТ, было показано увеличение продолжительности жизни у пациентов моложе 50 лет по сравнению с пациентами в возрасте  $> 50$  лет, 17 и 12 месяцев соответственно ( $p=0,66$ ). Таким образом, у пожилых пациентов со злокачественными глиомами головного, возможно проведение облучения только на гамма терапевтических установках, более молодым пациентам рекомендовано проведение конформной лучевой терапии.

На сегодняшний день, помимо показателей общей выживаемости не менее актуальной проблемой является определение качества жизни после проведённого лечения. С учетом распространения заболеваемости злокачественными глиомами головного мозга все большего количества лиц трудоспособного возраста существует проблема их социальной адаптации после проведения комплексной терапии. На первый план в настоящее время выходит оценка уровня качества жизни пациентов до и после проведённой лучевой терапии с учетом показателей неврологического дефицита и когнитивных нарушений у пациентов после проведённого лечения.

Оценка качества жизни пациентов после проведенного лечения в рамках настоящего исследования проведена с учетом динамики лучевых повреждений после проведённой терапии. Неврологический статус - важный компонент, отражающий лучевые повреждения. Для оценки динамики неврологического статуса после проведения комплексной терапии пациенты в обеих сравниваемых группах были разделены на следующие подгруппы: с отсутствием неврологических нарушений до проведения лучевой (химиолучевой) терапии, пациенты с явлениями двигательных нарушений и подгруппа пациентов, включавших в себя другие очаговые неврологические нарушения, без двигательных нарушений. Сопоставление данных динамики неврологического статуса проводилось во временные интервалы от 1 до 6 месяцев после окончания лучевой (химиолучевой) терапии. Так в группе

пациентов с проведение 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапией нами отмечена положительная динамика неврологического статуса после проведения лечения у 28.5%, проявляющая в уменьшении выраженности неврологического дефицита. Лишь в 1% пациентов со злокачественными глиомами головного мозга зафиксирована отрицательная динамика после проведённой терапии в виде усугубления двигательных нарушений.

В группе пациентов 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии результаты были чуть скромнее, так только у 9,4% пациентов со злокачественными глиомами головного мозга отмечена положительная динамика после проведенного лечения. Стабилизация неврологического статуса после проведения конформной лучевой (химиолучевой) терапии отмечена у 29,2% пациентов. Отрицательной динамики в неврологическом статусе у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга после проведённого курса конформной лучевой (химиолучевой) терапии отмечено не было. Данные обеих групп статистически достоверны ( $p < 0.05$ ).

В последнее время зарубежными учеными все больше внимания стало уделяться вопросу динамики выраженности когнитивных нарушений как одному из ведущих показателей качества жизни пациентов после проведения лучевой терапии. В данном исследовании нами проанализированы показатели когнитивных изменений у 45 пациентов, которым проведена 3-D конформная лучевая (химиолучевая) терапия.

Всем пациентам до начала и спустя 1-3 месяца после проведённой ЛТ проводилась оценка выраженности когнитивных нарушений с использованием тестов краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE).

Результат теста получался путем суммации результатов по каждому из пунктов. Максимально значение - 30 баллов. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит.

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;

24 – 27 баллов – незначительно выраженные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – когнитивные нарушения легкой степени выраженности;  
11 – 19 баллов – когнитивные нарушения умеренной степени выраженности;  
0 – 10 баллов – тяжелая степень когнитивных нарушений.

Среднее значение показателя MMSE составило  $25.9 \pm 4.45$  баллов до начала лечения и  $26.1 \pm 4.3$  баллов непосредственно после окончания ЛТ. Через 1 месяц и 3 месяца после завершения курса ЛТ показатели MMSE составили  $25.76 \pm 3.77$  баллов и  $25.98 \pm 3.85$  баллов соответственно.

В процессе исследования нами не получены данные, которые свидетельствовали о достоверном влиянии на динамику когнитивных функций в процессе лучевой (химиолучевой) терапии, в зависимости от морфологической формы - средний показатель MMSE как у больных с АА, так и у больных с ГБ до начала лечения составил 23 - 30 баллов.

Оценивая показатели динамики когнитивных нарушений в зависимости от возраста, нами не отмечена отрицательная динамика как в группе пациентов до 60 лет, так и в более старшей возрастной группе ( $p < 0.05$ ).

Известно, что проведение лучевой терапии и облучение гиппокампа может вызвать когнитивные нарушения. Наш анализ не показал усугубление когнитивных функций как у пациентов, получивших максимальную дозу на гиппокамп в 60 Гр с локализацией опухоли в височной области, так при получении минимальной дозы в 5 Гр при расположении опухоли в лобных долях.

Не менее интересным на наш взгляд стало проведение сопоставления динамики когнитивных функций и данных МРТ исследования головного мозга в динамике через 1-3 месяца после окончания лучевой терапии. Для оценки посттерапевтического эффекта при МРТ исследовании были использованы критерии Macdonald и RANO [155]. У 17 пациентов после окончания ЛТ в сроки от 1 до 3 месяцев стабильными были как когнитивные показатели, так и опухолевый процесс по данным МРТ контроля. В 12 случаях ухудшение когнитивных показателей совпадало с данными МРТ о продолженном росте злокачественных глиом головного мозга. Таким образом, при ухудшении

когнитивных функций вероятнее всего мы должны думать о рецидиве заболевания, а не о поздних лучевых осложнениях на фоне проведенного лечения.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что благодаря внедрению в онкологическую практику высокотехнологичных методик лечения, в частности, применение методики конформной лучевой терапии, позволило не только достоверно улучшить показатели общей выживаемости на 2 месяца, а 1,2-х летней на 13% и 9% соответственно ( $p=0.02$ ), но и улучшить качество жизни данной категории пациентов.

## ВЫВОДЫ

- 1.** Медиана общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга после комплексного лечения составила 14 месяцев. Конформная ЛТ в сравнении с конвенциональной ЛТ увеличила медиану общей выживаемости на 2 месяца, 1-летнюю и 2-х летнюю общую выживаемость на 13% и 9% соответственно ( $p < 0,05$ ).
- 2.** У пациентов с глиобластомой уровень планирования не оказал значимого влияния на показатели выживаемости. Отмечено достоверное увеличение медианы общей выживаемости на 5 месяцев при применении химиотерапии одновременно, как с 2-D конвенциональной, так и 3-D конформной лучевой терапией в сравнении с одной лучевой терапией ( $p = 0,002$ ). Получено достоверное увеличение медианы ОВ у пациентов с анапластическим астроцитомами на 23 месяца, 1-летней ОВ на 41.3% и 2-х летней ОВ – на 41.5% ( $p < 0,05$ ) при проведении 3-D конформной лучевой терапии в сравнении с показателями выживаемости пациентов, получивших 2-D конвенциональную ЛТ.
- 3.** Улучшение неврологического статуса у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга отмечено в 28.5% случаев при проведении 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой терапии) и в 8.3% случаев при проведении 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии. Не получено значимых различий в динамике неврологического статуса в зависимости от уровня планирования.
- 4.** У больных со злокачественными глиомами головного мозга в процессе ЛТ и в сроки от 1 до 3 месяцев после завершения 3-D конформной лучевой или химиолучевой терапии не отмечено достоверного влияния на динамику когнитивных функций таких показателей, как локализация опухоли, возраст пациентов, применения химиотерапии одновременно с облучением и дозы на гиппокамп. Нарастание когнитивных нарушений отмечено у 15 (33.4%) из 45 пациентов, что в 12 (80%) случаях сопровождалось прогрессией по данным нейровизуального контроля.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

- ✓ Всем пациентам со злокачественными глиомами головного мозга должно проводиться комплексное лечение: операция с максимально возможным удалением опухоли с последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии.
- ✓ Начинать лучевую терапию после хирургического лечения рекомендуется в сроки от 20 до 40 дней.
- ✓ Оценка когнитивных функций в процессе лечения и после его завершения в сопоставлении с результатами оценки неврологического статуса и нейровизуального контроля позволяет выявлять прогрессирование заболевания для своевременного начала терапии второй линии.

## Список литературы

1. Абсалямова, О.В. Тенденции в диагностике и лечении злокачественных глиом (по материалам конгресса «Trends in central nervous system malignancies» при поддержке EORTC, ESMO, EANO. Прага, 22–23 марта 2013 Г.)//Современная онкология. – 2013. – № 1. – С. 10-11
2. Аманов, Р.Д. Химиотерапия в лечении больных с неоперабельными супратенториальными злокачественными астроцитарными глиомами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.Д. Аманов. – Москва, 2009. – 22 с.
3. Ананьева, И.И. Глиальные опухоли головного мозга: современные аспекты классификации и основы генетической предрасположенности / И.И. Ананьева, М.С. Малкаров, Н.А. Корсакова [и др.] // Архив патологии. – 2007. – Т. 69, № 1. – С. 54-60.
4. Анохина, Ю.Е. Прогностическая значимость длительности безрецидивного периода у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга / Ю.Е. Анохина, Б.В. Гайдар, Б.В. Мартынов [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. – 2013. – № 2 (42). – С. 44-48.
5. Атмачиди, Д.П. Адьювантная химиолучевая терапия с применением магнитного поля в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.П. Атмачиди. – Ростов-на-Дону, 2009. – 27 с.
6. Бажанов, С.П. Комплексное лечение пациентов со злокачественными глиомами головного мозга супратенториальной локализации / С.П. Бажанов // Саратовский науч.-мед. журн. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 189-194.
7. Балканов, А.С. Злокачественная глиома головного мозга: возрастные особенности, новые подходы к диагностике и лечению : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Балканов. – Москва, 2010. – 40 с.
8. Балканов, А.С. Адьювантное применение Темозоломида и лучевой терапии в режиме гипофракционирования у пациентов с глиобластомой головного мозга /

А.С. Балканов, Н.Н. Петрушина, Р.Г. Савкова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2012. – №27. – С. 34-38

**9.** Балязин, И.В. Методы объективной оценки качества жизни больных злокачественными глиомами головного мозга в динамике их комплексного лечения / И.В. Балязин, И.А. Сафонова // Бюл. Сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 5-9.

**10.** Бенцион, Д.Л. Совершенствование методов адъювантной терапии пациентов с мультиформной глиобластомой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Л. Бенцион. – Уфа, 2011. – 25 с.

**11.** Борисов, К.Е. Таргетная терапия злокачественных глиом: современное состояние проблемы / К.Е. Борисов, Д.Д. Сакаева // Рос. онкологический журн. – 2011. – № 3. – С. 47-53.

**12.** Борисов, К.Е. Темозоломид при злокачественных астроцитарных глиомах / К.Е. Борисов, Д.Д. Сакаева // Рос. онкологический журн. – 2012. – № 1. – С. 41-48.

**13.** Гайдаенко, К.П. Выбор оптимальной тактики химиотерапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.П. Гайдаенко. – Санкт-Петербург, 2011. – 25 с.

**14.** Гайданенко, К.П. Эффективность различных режимов химиотерапии у больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга / К.П. Гайданенко, Р.Ю. Селиверстов, А.Ф. Гурчихин // Рос. нейрохирургический журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. V, спец. вып. – С. 174-175.

**15.** Горбунова, Т.А. Инсультоподобное развитие опухолей головного мозга / Т.А. Горбунова, С.В. Григоров // Рос. нейрохирургический журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. V, спец. вып. – С. 176-177.

**16.** Говорина, Е.В. Радиационные повреждения головного мозга после лучевой терапии опухолей ЦНС. Обзор литературы/ Е.В. Говорина, О.И. Щербенко // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2003. – Т.1, №4. – С.41

**17.** Григоров, С.В. Методы объективной оценки качества жизни больных злокачественными глиомами головного мозга в динамике их комплексного

лечения / С.В. Григоров, И.В. Балязин // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. – 2011. – № 3. – С. 89-92. – (Серия: Естественные науки).

**18.** Гридина, Н.Я. Использование Верапамила и Кетамина при лечении экспериментальных глиом / Н.Я. Гридина, Н.Г. Драгунцова, А.А. Шмелева [и др.] // Рос. нейрохирургический журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. V, спец. вып. – С. 178-179.

**19.** Даценко, П.В. Выбор программ лечения при глиомах высокой степени злокачественности с учетом адаптированной версии классификации RPA / П.В. Даценко, Т.Р. Измайлов, Г.А. Панышин // Онкология. Журн. им. П.А. Герцена. – 2014. – Т. 2, № 6. – С. 19-27.

**20.** Дяченко, А.А. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы) / А.А. Дяченко, А.В. Субботина, Т.Р. Измайлов [и др.] // Вестник РНЦРР МЗ РФ. – 2013. – Т.1, №13. – С.21

**21.** Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.]. – Москва, 2014. – 290 с.

**22.** Измайлов, Т.Р. Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1). Возраст и степень злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Панышин, П.В. Даценко // Сибирский онкологический журн. – 2012. – № 2. – С. 11-17.

**23.** Измайлов, Т.Р. Результаты лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности в зависимости от прогностических факторов / Т.Р. Измайлов, Г.А. Панышин, П.В. Даценко // Вестн. Рос. науч. центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 3, № 12. – С. 3.

**24.** Измайлов, Т.Р. Роль классификации RPA при лечении Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Панышин, П.В. Даценко [и др.] // Вопр. онкологии. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 521-526.

**25.** Измайлов, Т.Р. Роль функционального состояния и классов RPA в выборе режима фракционирования при лечении глиом высокой степени

злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вопр. онкологии. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 369-373.

**26.** Измайлов, Т.Р. Выбор программ лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности / Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Нейрохирургия. – 2013. – № 4. – С. 26-32.

**27.** Измайлов, Т.Р. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время-доза-фракционирование) / Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, С.М. Милюков [и др.] // Вопр. онкологии. – 2013. – Т. 59, № 5. – С. 629-635.

**28.** Измайлов, Т.Р.: новые подходы к лучевой и химиотерапии терапии первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности автореф. дис. ... док. мед. наук / Т.Р. Измайлов. – Москва, 2016. – 44 с.

**29.** Карташев, А.В. Ускоренная послеоперационная химиолучевая терапия больных злокачественными глиомами головного мозга / А.В. Карташев, В.М. Виноградов, В.Е. Олюшин [и др.] // Вопр. онкологии. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 102-104.

**30.** Карташев, А.В. Лучевая терапия опухолей головного мозга / А.В. Карташев, В.М. Виноградов, И.В. Василевкая // Практическая онкология. – 2013. – Т.14, №3. – С. 156-166.

**31.** Киселев, А.М. Комбинированная нейронавигация в хирургии злокачественных опухолей головного мозга/А.М Киселев, И.В. Есин, И.А. Шикунова, В.Н. Курлов, С.Г. Терещенко, Л.Г. Лапаева//Альманах клинической медицины. –2011.– № 25. – С. 58-63.

**32.** Кобяков, Г.Л. Новые стратегии в лечении злокачественных глиом: краткий обзор научных публикаций ежегодного съезда общества нейроонкологии (SNO 2010) в Монреале / Г.Л. Кобяков, А.В. Смолин // Фарматека. – 2011. – № 7. – С. 68-71.

**33.** Коваленко, С.Ю. Задача выживаемости в распределительной математической модели терапии глиомы / С.Ю. Коваленко, А.С. Братусь //

Компьютерные исследования и моделирование. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 749-765.

**34.** Количественный анализ повреждений здоровых органов и тканей при проведении лучевой терапии злокачественных новообразований (Проект QUANTEC). Обзор толерантности нормальных тканей : пер. с англ. / под ред. С.И. Ткачева. – Москва : АМФР, 2015. – 250 с.

**35.** Комплексное лечение первичных злокачественных глиальных опухолей больших полушарий головного мозга / И.В. Балязин-Парфенов, С.В. Григоров, Е.М. Франциянц [и др.]. – Новочеркасск : Изд-во ЛиК, 2014. – 246 с.

**36.** Коршунов, А.В. Химиолучевая терапия с Темозоломидом больных с глиобластомой / А.В. Коршунов, В.И. Борисов, А.В. Голанов [и др.] // Фарматека. – 2008. – №18. – С. 67-72.

**37.** Кривошапкин, А.Л. Нейрокогнитивные расстройства и их регресс при успешном лечении злокачественной глиомы Варолиевого моста / А.Л. Кривошапкин, А.С. Петровская, В.Г. Постнов [и др.] // Сибирский науч. мед. журн. – 2013. – Т. 33, № 3. – С. 12-19.

**38.** Лаврушина, О.М. Нарушения когнитивных функций (памяти, речи, восприятия) / О.М. Лаврушина, А.И. Лушникова // Наука и образование в современной России : региональный и федеральный контекст : материалы международной науч.-практ. конф. АНО СКАИТОН. – Кисловодск, 2014. – С. 94-101.

**39.** Локшина, А.Б. Недементные когнитивные расстройства в пожилом возрасте: современные подходы к диагностике и лечению / А.Б. Локшина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 15. – С. 34-40.

**40.** Лукшина, А.А. Динамика психических нарушений после хирургического лечения глиом височных долей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Лукшина. – Москва, 2011. – 25 с.

**41.** Мацко, Д.Е. Опухоли центральной нервной системы – взгляд клинического патолога / Д.Е. Мацко // Практическая онкология. – 2013. – Т.14, №3. – С. 135-141.

- 42.** Мацко, М.В. Темодал – цитостатик алкилирующего действия. Эффективность у больных со злокачественными глиомами / М.В. Мацко // Вопр. онкологии. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 425-428.
- 43.** Мацко, М.В. Лекарственная терапия опухолей мозга / М.В. Мацко // Практическая онкология. – 2013. – Т.14, №3. – С. 166-175.
- 44.** Мельченко, С.А. Множественные глиомы головного мозга (обзор литературы) / С.А. Мельченко, А.Ю. Улитин, В.Е. Олюшин [и др.] // Рос. нейрохирургический журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2013. – Т. 5, №1. – С. 75-79.
- 45.** Мерабишвили, М.В. Выживаемость онкологических больных / М.В. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2, Ч. I. – 332 с.
- 46.** Мерабишвили, М.В. Выживаемость онкологических больных / М.В. Мерабишвили. – Санкт-Петербург, 2011. – Вып. 2, Ч. II. – 408 с.
- 47.** Мерабишвили, В.М. Анализ выживаемости больных злокачественными новообразованиями головного мозга в Санкт-Петербурге и Архангельской области / В.М. Мерабишвили, А.А. Дьяченко, М.Ю. Вальков // Вопр. онкологии. – 2014. – Т. 60, №2. – С. 34-42.
- 48.** Мерабишвили, В.М. Эпидемиология злокачественных новообразований головного мозга и других отделов ЦНС в северо-западном федеральном округе России / В.М. Мерабишвили, А.А. Дьяченко, М.Ю. Вальков [и др.] // Вопр. онкологии. – 2014. – Т. 60, №1. – С. 32-40.
- 49.** Насхлеташвили, Д.Р. Опыт применения новой формы препарата Темозоломид : расширяя возможности лечения / Д.Р. Насхлеташвили, Т.М. Шарабура // Фарматека. – 2013. – №8. – С. 1-4.
- 50.** Неговора, Е.Н. Динамика нарушений высших корковых функций и личностных расстройств у больных с церебральными глиомами с учетом функциональной асимметрии головного мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Неговора. – Екатеринбург, 2009. – 22 с.

- 51.** Ноздрин, В.М. Темодал в комплексном лечении злокачественных глиом / В.М. Ноздрин, М.М. Шаббаева, В.В. Кутуков // Тюменский мед. журн. – 2010. – № 2. – С. 85-87.
- 52.** Олюшин, В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных / В.Е. Олюшин // Нейрохирургия. – 2005. – №4. – С. 41-47.
- 53.** Олюшин, В.Е. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга / В.Е. Олюшин, М.В. Филатов, А.Ю. Улитин [и др.] // Практическая онкология. – 2013. – Т.14, №3. – С. 175-180.
- 54.** Осинев, И.К. Лучевая терапия с Темодалом у больных злокачественными глиомами головного мозга / И.К. Осинев, М.Н. Нечитайло // Сибирский онкологический журн. – 2008. – №51. – С. 99-100.
- 55.** Осинев, И.К. Химиолучевая терапия злокачественных глиом / И.К. Осинев, М.Н. Нечитайло, Л.И. Мусабаева [и др.] // Пути развития радиологической службы Уральского федерального округа : материалы Рос. науч.-практ. конф. – Челябинск, 2008. – С. 78-79.
- 56.** Осинев, И.К. Химиолучевая терапия больных злокачественными глиомами головного мозга с Темодалом / И.К. Осинев // Сибирский онкологический журн. – 2009. – № S1. – С. 146-147.
- 57.** Осинев, И.К. Химиолучевая терапия в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.К. Осинев. – Томск, 2010. – 26 с.
- 58.** Осинев, И.К. Результаты комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга с учетом факторов прогноза / И.К. Осинев // Сибирский онкологический журн. – 2011. – № S1. – С. 87-88.
- 59.** Осинев, И.К. Влияние факторов прогноза на результаты химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга / И.К. Осинев, Л.И. Мусабаева, Е.Л. Чойнзонов [и др.] // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57, № 4. – С. 13-20.

- 60.** Петров, А.А. Адьювантная химиотерапия в комплексном лечении злокачественных глиом супратенториальной локализации : дис. ... канд. мед. наук / А.А. Петров. – Санкт-Петербург, 2008. – 159 с.
- 61.** Розуменко, В.Д. Показатели качества жизни в оценке эффективности лечения больных с глиальными опухолями полушарий большого мозга / В.Д. Розуменко, А.П. Хорошун // Український нейрохірургічний журн. – 2007. – № 1. – С. 26-31.
- 62.** Ростовцев, Д.М. Эпидемиология злокачественных астроцитом : обзор литературы и собственные данные / Д.М. Ростовцев, И.В. Яковенко, В.Е. Олюшин [и др.] // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2014. – № 4. – С. 47-54.
- 63.** Савченко, А.Ю. Комплексное лечение больных с глиомами головного мозга / А.Ю. Савченко, Ю.В. Лалов, Н.С. Захарова [и др.] // Неврологический вестник. Журн. им. В.М. Бехтерева. – 2008. – Т. XL, №2. – С. 96-98.
- 64.** Свистов, Д.В. Течение послеоперационного периода у больных с глиомами головного мозга при различных объемах и видах хирургического вмешательства / Д.В. Свистов, В.Е. Парфенов, Б.В. Мартынов [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т.170, №6. – С. 15-18.
- 65.** Сидоренко, Ю.С. Способ прогнозирования выживаемости больных злокачественными глиальными опухолями головного мозга/Ю.С. Сидоренко,Е.М. Франциянц ,С.В. Григоров,И.В. Балязин, Д.П. Атмачиди //Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. – 2010. – № 3. –С. 106-112.
- 66.** Синайко, В.В. Проблемы и перспективы повышения эффективности лучевого лечения высокозлокачественной глиом головного мозга / В.В. Синайко // Онкологический журн. – 2007. – Т. 1, №2 (2). – С. 145-169.
- 67.** Синайко, В.В. Послеоперационная лучевая и химиолучевая терапия с использованием Темозоломида у пациентов с анапластическими глиомами (GradeIII) головного мозга / В.В. Синайко // Український радіологічний журн. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 230-232.

- 68.** Синайко, В.В. Влияние методики лучевой терапии на отдалённые результаты лечения пациентов с высоко злокачественными (Grade III-IV) глиомами головного мозга / В.В. Синайко, Н.А. Артемова // Онкологический журн. – 2014. – Т. 8, №3 (31). – С. 24-30.
- 69.** Синайко, В.В. Отдалённые результаты лечения высоко злокачественных глиом (Grade III-IV) головного мозга с применением послеоперационной конформной лучевой терапии и адъювантной химиотерапии с использованием Темозоломида / В.В. Синайко // Український радіологічний журн. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 114-115.
- 70.** Степанов И.А. Психические нарушения при глиомах височных долей головного мозга/ И.А. Степанов, Э.Б. Борисов, В.А. Бывальцев// В сборнике: Материалы II съезда дорожных нейрохирургов с международным участием и научно-практической школы молодых ученых. – 2015. –С. 84-87.
- 71.** Трофимова, Т.Н. Нейронкология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом/ Практическая онкология. – 2016. – №1. – С. 32-40.
- 72.** Хайбуллин, Р.Г. Проблема качества жизни больных со злокачественными глиомами головного мозга / Р.Г. Хайбуллин, З.Р. Хайбуллина, А.С. Яковлев // Креативная хирургия и онкология. – 2010. – № 4. – С. 51-53.
- 73.** Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2012. – 260 с.
- 74.** Чойнзонов, Е.Л. Современный подход к химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга / Е.Л. Чойнзонов, О.В. Грибова, Ж.А. Старцева [и др.] // Бюл. сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 119-125.
- 75.** Шакиров, Р.Р. Комплексное лечение больных глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.Р. Шакиров. – Уфа, 2009. – 25 с.

- 76.** Шкаредных, В.Ю. К вопросу о лучевой диагностике глиом. Клинические наблюдения / В.Ю. Шкаредных, Д.М. Ростовцев, И.В. Трушин [и др.] // Мед. визуализация. – 2010. – №2. – С. 35-39.
- 77.** Штефан, А.Ю. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением тенипозида : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Штефан. – Уфа, 2007. – 25 с.
- 78.** Шулев, Ю.А. Принципы хирургии первичных опухолей головного и спинного мозга / Ю.А. Шулев, А.В. Трашин, К.С. Гордиенко [и др.] // Практическая онкология. – 2013. – Т.14, №3. – С. 148-156.
- 79.** Aboziada, M.A. Hypofractionated conformal irradiation of patients with malignant glioma / M.A. Aboziada, A.E. Abo-Kresha // J Egypt Natl Canc Inst. – 2012. – Vol. 24, №3. – P. 139-143.
- 80.** Anand, A.K. Survival outcome and neurotoxicity in patients of high-grade gliomas treated with conformal radiation and temozolamide / A.K. Anand, A.R. Chaudhory, H.N. Aggarwal [et al.] // J Cancer Res Ther. – 2012. – Vol. 8, №1. – P. 50-56.
- 81.** Andersen, L. Hormone replacement therapy and risk of glioma: A nationwide nested case-control study / L. Andersen, S. Friis, J. Hallas [et al.] // Cancer Epidemiol. – 2013. – Vol. 37, №6. – P. 876-880.
- 82.** Awad, I.A. Transition from 2D conventional to 3d conformal radiation therapy in patients with brain gliomas: clinical outcome (Mansoura University) / I.A. Awad, N.M. El-Kholi, M.A. El-Lithy [et al.] // J Egypt Natl Canc Inst. – 2009. – Vol. 21, №2. – P. 133-138.
- 83.** Bailey, P. A Classification of the Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis / P. Bailey, H. Cushing. – Philadelphia, PA : JB Lippincott & Co, 1926.
- 84.** Balducci, M. Radiotherapy and concomitant temozolomide during the first and last weeks in high grade gliomas: long-term analysis of a phase II study / M.

Balducci, G.R. D'Agostino, S. Manfreda [et al.] // J Neurooncol. – 2010. – Vol. 97, №1. – P. 95-100.

**85.** Balducci, M. Single-arm phase II study of conformal radiation therapy and temozolomide plus fractionated stereotactic conformal boost in high-grade gliomas: final report / M. Balducci, G. Apicella, S. Manfreda [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2010. – Vol.186, №10. – P. 558-564.

**86.** Beauchesne, P. Prolonged survival for patients with newly diagnosed, inoperable glioblastoma with 3-times daily ultrafractionated radiation therapy / P. Beauchesne, V. Bernier, C. Carin [et al.] // Neuro Oncol. – 2010. – Vol. 12, №6. – P. 595-602.

**87.** Bhatt, A.N. Cancer biomarkers – current perspectives / A.N. Bhatt, R. Mathur, A. Farooque [et al.] // Indian J Med Res. – 2010. – Vol.132. – P. 129-149.

**88.** Blumental, D.T. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database / D.T. Blumental, M. Won, M.P. Mehta [et al.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27, №5. – P. 733-739.

**89.** Boele, F.W. Symptom management and quality of life in glioma patients / F.W. Boele, M. Klein, J.C. Reijneveld [et al.] // Semin Oncol. – 2014. – Vol.41, №4. – P. 532-540.

**90.** Bodensohn R. A prospective study on neurocognitive effects after primary radiotherapy in high- grade glioma patients/ S.Corradini , U.Ganswindt [et all ] //Int J Clin Oncol.-2015. Vol. 4, №5. – P. 325-332.

**91.** Bralten, L.B. Genetic alterations in glioma / L.B. Bralten, P.J. French // Cancers (Basel). – 2011. – Vol. 3, №1. – P. 1129-1140.

**92.** Brandes, A.A. Recurrence pattern after temozolomide concomitant with and adjuvant to radiotherapy in newly diagnosed patients with glioblastoma: correlation With MGMT promoter methylation status / A.A. Brandes, A. Tosoni, E. Franceschi [et al.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 1275-1279.

- 93.** Bulik, M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading / M. Bulik, R. Jancalek, J. Vanicek [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2013. – Vol. 115. – P. 146-153.
- 94.** Caignard, A. Optic nerve and visual pathways primary glioblastoma treated with radiotherapy and temozolomide chemotherapy / A. Caignard, R. Faguer, P. Mercier [et al.] // *Eur J Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 24, №4. – P. 637-640.
- 95.** Chandrasekaran, S. 18F-fluorothymidine-pet imaging of glioblastoma multiforme: effects of radiation therapy on radiotracer uptake and molecular biomarker patterns / S. Chandrasekaran, A. Hollander, X. Xu [et al.] // *Scientific World Journal.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 45.
- 96.** Chen, J. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy / J. Chen, Y. Li, T.S. Yu [et al.] // *Nature.* – 2012. – Vol. 488. – P. 522-526.
- 97.** Cho, W.C. Contribution of oncoproteomics to cancer biomarker discovery / W.C. Cho // *Mol Cancer.* – 2007. – Vol. 6. – P. 25.
- 98.** Chung, C. Radiation therapy and grade II/III oligodendroglial tumors / C. Chung, N. Laperriere // *Nucl Med Mol Imaging.* – 2015. – Vol. 49, №4. – P. 291-297.
- 99.** Corn, B.W. Health related quality of life and cognitive status in patients with glioblastoma multiforme receiving escalating doses of conformal three dimensional radiation on RTOG 98-03 / B.W. Corn, M. Wang, S. Fox [et al.] // *Journal of Neuro-Oncology.* – 2009. – Vol. 95, Issue 2. – P. 247-257.
- 100.** Daga, A. New perspectives in glioma immunotherapy / A. Daga, C. Bottino, R. Castriconi [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2011. – Vol.17. – 2439-2467.
- 101.** De Angelis, L.M Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases / L.M. De Angelis, J.B. Delattre // *Neurologi.* – 1989. – Vol. 39. – P. 789-796.
- 102.** De La Fuente Herman, T. Intensity modulated radiation therapy versus three dimensional conformal radiation therapy fortreatment of high grade glioma: a

radiobiological modeling study / T. De La Fuente Herman, S. Ahmad, M.T. Vlachaki // *J Xray Sci Technol.* – 2010. – Vol.18, №4. – P. 393-402.

**103.** De Tommasi, A. Molecular genetic analysis in a case of ganglioglioma: identification of a new mutation / A. De Tommasi, S. Luzzi, P.I. D'Urso [et al.] // *Neurosurgery.* – 2008. – Vol. 63, №5. – P. 976-980.

**104.** Dhermain, F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches / F. Dhermain // *Curr Mol Pharmacol.* – 2012. – Vol. 5, №1. – P. 102-114.

**105.** Diaz, A.Z. Radiation-associated toxicities in the treatment of high-grade gliomas / A.Z. Diaz, M. Choi // *Semin Oncol.* – 2014. – Vol. 41, №4. – P. 532-540.

**106.** Dirven, L. Health-related quality of life in high-grade glioma patients / L. Dirven, N.K. Aaronson, J.J. Heimans [et al.] // *Chin J Cancer.* – 2014. – Vol. 33, №1. – P. 40-45.

**107.** Drown, P.D. Detrimental effects of tumor progression on cognitive function of patients with high-grade glioma/ A.W Jensen, S.J Felten, K.V Ballman [et al. ] *J Clin Oncol.*- 2016.- Vol.24.-P.27-33.

**108.** Duffau, H. Cognitive assessment in glioma patients / H. Duffau // *J Neurosurg.* – 2013. – Vol. 119, №5. – P. 1348-1349.

**109.** Fadda, G. Quasi-VMAT in high-grade glioma radiation therapy / G. Fadda, G. Massazza, S. Zucca [et al.] // *Strahlenther Onkol.* – 2013. – Vol. 189, №5. – P. 367-371.

**110.** Fathpour, P. Bevacizumab treatment for human glioblastoma. Can it induce cognitive impairment? / P. Fathpour, N. Obad, H. Espedal [et al.] // *Acta Neurochir (Wien).* – 2014. – Vol.156, №8. – P. 1451-1459.

**111.** Ferguson, M. Management of high-grade gliomas in the elderly / M. Ferguson, G. Rodrigues, J. Cao [et al.] // *Semin Radiat Oncol.* – 2014. – Vol. 24, №4. – P. 279-288.

**112.** Fisher, B.J. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology

Group 0424 / B.J. Fisher, C. Hu, D.R. Macdonald [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2015. – Vol. 91, №3. – P. 497-504.

**113.** Fisher, J.L. Epidemiology of brain tumors / J.L. Fisher, J.A. Schwartzbaum, M. Wrensch [et al.] // *Neurol Clin.* – 2007. – Vol. 25. – P. 867-890.

**114.** Folstein, M.F. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *Journal of psychiatric research.* – 1975. – Vol. 12, №3. – P. 189-198.

**115.** Froklage, F.E. Central neurotoxicity of standard treatment in patients with newly-diagnosed high-grade glioma: a prospective longitudinal study / F.E. Froklage, L.J. Oosterbaan, E.M. Sizoo // *J Neurooncol.* – 2014. – Vol. 116, №2. – P. 387-394.

**116.** Furnari, F.B. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment / F.B. Furnari, T. Fenton, R.M. Bachoo [et al.] // *Genes Dev.* – 2007. – Vol. 21. – P. 2683-2710.

**117.** Galldiks, N. Role of O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET as a Diagnostic Tool for Detection of Malignant Progression in Patients with Low-Grade Glioma / N. Galldiks, G. Stoffels, M.I. Ruge [et al.] // *J Nucl Med.* – 2013. – Vol. 54, №12. – P. 2046-2054.

**118.** Gállego Pérez-Larraya, J. Management of elderly patients with gliomas / J. Gállego Pérez-Larraya, J.Y. Delattre // *Oncologist.* – 2014. – Vol. 19, №12. – P. 1258-1267.

**119.** Galon, J. Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force / J. Galon, F. Pages, F.M. Marincola [et al.] // *J Transl Med.* – 2012. – Vol. 10. – P. 205.

**120.** Gerson, Sl. Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer / Sl. Gerson // *J Clin Oncol.* – 2002. – Vol. 20, №9. – P. 2388-2399.

**121.** Grabenbauer, G.G. Prolonged infusional topotecan and accelerated hyperfractionated 3d-conformal radiation in patients with newly diagnosed glioblastoma--a phase I study / G.G. Grabenbauer, K. Anders, R.J. Fietkau [et al.] // *J Neurooncol.* – 2002. – Vol. 60, №3. – P. 269-275.

- 122.** Gregor, A. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / A. Cull, R.J. Stepnens [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 33, №11. – P. 1752-1758.
- 123.** Gross, M.W. Acute toxicity and changes in quality of life during a combined radio-chemotherapy of glioblastomas with topotecan (Hycamtin) / M.W. Gross, R. Altscher, M. Brandtner [et al.] // *Strahlenther Onkol.* – 2001. – Vol. 177, №12. – P. 656-661.
- 124.** Gross, M.W. Open-label simultaneous radio-chemotherapy of glioblastoma multiforme with topotecan in adults / M.W. Gross, R. Altscher, M. Brandtner [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg.* – 2005. – Vol. 107, №3. – P. 207-213.
- 125.** Grossman, R. The impact of bevacizumab on temozolomide concentrations in intracranial U87 gliomas / R. Grossman, M.A. Rudek, H. Brastianos [et al.] // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2012. – Vol. 70. – P. 129-139.
- 126.** Gruber, M.L. Temozolomide in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma / M.L. Gruber, W.P. Buser // *Am J Clin Oncol.* – 2004. – Vol.27. – P. 33-38.
- 127.** Habets, E.J. Health-related quality of life and cognitive functioning in long-term anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma survivors / E.J. Habets, M.J. Taphoorn, S. Nederend [et al.] // *J Neurooncol.* – 2014. – Vol. 116, №1. – P. 161-168.
- 128.** Habets, E.J. Tumour and surgery effects on cognitive functioning in high-grade glioma patients / E.J. Habets, A. Kloet, R. Walchenbach [et al.] // *CNS Oncol.* – 2014. – Vol. 3, №1. – P. 37-47.
- 129.** Hamstra, D.A. Functional diffusion map as an early imaging biomarker for high-grade glioma: correlation with conventional radiologic response and overall survival /

D.A. Hamstra, C.J. Galbán, C.R. Meyer [et al.] // J Clin Oncol. – 2008. – Vol. 26, №20. – P. 3387-3394.

**130.** Huncharek, M. A meta-analysis of maternal cured meat consumption during pregnancy and the risk of childhood brain tumors / M. Huncharek, B. Kupelnick // Neuroepidemiology. – 2004. – Vol. 23. – P. 78-84.

**131.** ICRU 50 Prescribing, recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda,MD:international Commisions on Radiation Units and Measurements Press.-1993.

**132.** Jansen, E.P. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain / E.P. Jansen, L.G. Dewit, M. van Herk [et al.] // Radiother Oncol. – 2000. – Vol. 56, №2. – P. 151-156.

**133.** Jastaniyah, N. Phase I study of hypofractionated intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide in patients with glioblastoma multiforme / N. Jastaniyah, A. Murtha, N. Pervez [et al.] // Radiat Oncol. – 2013. – Vol. 8. – P. 38.

**134.** Kast, R.E. Antitumor action of temozolomide, ritonavir and aprepitant against human glioma cells / R.E. Kast, S. Ramiro, S. Lladó [et al.] // J Neurooncol. – 2015. – Nov 24. – [Epub ahead of print].

**135.** Kimple, R.J. Concurrent temozolomide and radiation, a reasonable option for elderly patients with glioblastoma multiforme? / R.J. Kimple, S. Grabowski, M. Papez [et al.] // Am J Clin Oncol. – 2010. – Vol.33, №3. – P. 265-270.

**136.** Kleihues, P. Pathology and Genetics Tumours os the Nervous System / P. Kleihues, W.K. Cavenee. – Lyon, 2000.

**137.** Klein, M. Effect of radioterapi and other treatmend related factors on mind-tern to Long-term cognitive seqvaliti in gliomas / M. Klein, J. Heimans, N. Aaronson [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 306. – P. 1361-1368.

**138.** Knisely, J. Conformal radiotherapy for high-grade gliomas: how much is too much? / J. Knisely // J Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20, №15. – P. 3357-3358.

- 139.** Komoroski, R.A. Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain / R.A. Komoroski, C. Heimberg, D. Cardwell [et al.] // Magn Reson Imaging. – 1999. – Vol. 17. – P. 427-433.
- 140.** Kortmann, R.D. Immediate postoperative radiotherapy or "watch and wait" in the management of adult low-grade glioma? / R.D. Kortmann, B. Jeremic, M. Weller [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2004. – Vol.180, №7. – P. 408-418.
- 141.** Kortmann, R.D. Radiochemotherapy of malignant glioma in adults. Clinical experiences / R.D. Kortmann, B. Jeremic, M. Weller, [et al.] // Strahlenther Onkol – 2009. – Vol. 179, №4. – P. 219-232.
- 142.** Ladislav, S. Neurocognitive functioning in patients of high-grade gliomas / S. Ladislav // J Cancer Res Ther. – 2013. – Vol. 9, №4. – P. 757-758.
- 143.** Laperriere, N. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review / N. Laperriere, L. Zuraw, G. Cairncross // Radiother Oncol. – 2002. – Vol. 64, №3. – P. 259-273.
- 144.** Levin, V.A. Radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas / V.A. Levin, W.K. Yung, J. Bruner [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 58-66.
- 145.** Li, B.S. Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR spectroscopy / B.S. Li, H. Wang, O. Gonen // Magn Reson Imaging. – 2003. – №21. – P. 923-928.
- 146.** Li, J. The future role of personalized medicine in the treatment of glioblastoma multiforme / J. Li, C. Di, A.K. Mattox [et al.] // Pharmgenomics Pers Med. – 2010. – №3. – P. 111-127.
- 147.** Li, J. Validation and Simplification of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma / J. Li, M. Wang, M. Won [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol. 81, №3. – P. 623-630.
- 148.** Liu, G. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133<sup>+</sup> cancer stem cells in glioblastoma / G. Liu, X. Yuan, Z. Zeng [et al.] // Mol Cancer. – 2006. – Vol. 5. – P. 67.

- 149.** Louis, D.N. Glioma classification: a molecular reappraisal / D.N. Louis, E.C. Holland, J.G. Cairncross // *Am J Pathol.* – 2001. – Vol. 159. – P. 779-786.
- 150.** Louis, D.N. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System/ D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol.131. – P. 803-820.
- 151.** Lövey, J. Results of postoperative radiochemotherapy of glioblastoma multiforme / J. Lövey, I. Fedorcsák, A. Bajcsay [et al.] // *Magy Onkol.* – 2013. – Vol. 57, №4. – P. 232-239.
- 152.** Lu, J. MicroRNA expression profiles classify human cancers / J. Lu, G. Getz, E.A. Miska [et al.] // *Nature.* – 2005. – Vol. 435. – P. 834-838.
- 153.** Lucchiari, C. Cognitive strategies and quality of life of patients with high-grade glioma / C. Lucchiari, A. Botturi, A. Silvani [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2015. – Vol. 23, №12. – P. 3427-3435.
- 154.** MacDonald, S.M. Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high grade glioma: a dosimetric comparison / S.M. MacDonald, S. Ahmad, S. Kachris [et al.] // *J Appl Clin Med Phys.* – 2007. – Vol. 8, №2. – P. 47-60.
- 155.** Macdonald, D.R. Response criteria For Phase II studies of supratentorial malignant glioma// T.L.Cascino, S.C. Scbold Jr, J.G Cairncross. // *J Clin Oncol.*- 1990.-Vol 8, №7.- P.1277-80.
- 156.** Mirimanoff, R.O. High-grade gliomas: reality and hopes / R.O. Mirimanoff // *Chin J Cancer.* – 2014. – Vol. 33, №1. – P.1-3.
- 157.** Mirmanoff, R.O. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCICE3 phase III randomized trial / R.O. Mirmanoff, T. Gorlia, W. Mason // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2563-2569.
- 158.** NCCN Guidelines/ version 1/2012 [Electronic resource]. – Mode of access :

- 159.** Nieder, C. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma / C. Nieder, M.P. Mehta // *Med Hypotheses*. – 2011. – Vol. 76, №3. – P. 410-413.
- 160.** Niyazi, M. Radiotherapy with and without temozolomide in elderly patients with glioblastoma / M. Niyazi, S.B. Schwarz, B. Suchorska [et al.] // *Strahlenther Onkol*. – 2012. – Vol.188, №2. – P. 49.
- 161.** Oberg, J.A. Neurocognitive functioning and quality of life in patients with recurrent malignant gliomas treated on a phase Ib trial evaluating topotecan by convection-enhanced delivery / J.A. Oberg, A.N. Dave, J.N. Bruce [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 11. – P.1413-1420.
- 162.** Okada, H. Immunotherapeutic approaches for glioma / H. Okada, G. Kohanbash, X. Zhu [et al.] // *Crit Rev Immunol*. – 2009. – Vol. 29. – P. 1-42.
- 163.** Parvez, K. The diagnosis and treatment of pseudoprogression, radiation necrosis and brain tumor recurrence/ A. Parvez, G. Zadeh//*Mol Sci*.-2014.-Vol.15,№3.-P11832-46
- 164.** Peponi, E. Prognostic factors in glioblastoma patients managed with radiotherapy combined with temozolomide / E. Peponi, I. Tourkantonis, I. Tasiou [et al.] // *J BUON*. – 2014. – Vol.19, №3. – P. 718-723.
- 165.** Pirtoli, L. Three-dimensional conformal radiotherapy, temozolomide chemotherapy, and high-dose fractionated stereotactic boost in a protocol-driven, postoperative treatment schedule for high-grade gliomas / L. Pirtoli, G. Rubino, S. Marsili [et al.] // *Tumori*. – 2009. – Vol.95, №3. – P. 329-337.
- 166.** Pluchino, S. Neural stem cells and their use as therapeutic tool in neurological disorders / S. Pluchino, L. Zanotti, M. Deleidi [et al.] // *Brain Res Brain Res Rev*. – 2005. – Vol.48. – P. 211-219.
- 167.** Prabhu, R.S. Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma: secondary analysis of RTOG 98-02 / R.S. Prabhu, M. Won, E.G. Shaw [et al.] // *Neuro Oncol*. – 2014. – Vol.16, №5. – P. 754-756.

- 168.** Rieken, S. Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy / S. Rieken, D. Habermehl, F.L. Giesel [et al.] // *Radiother Oncol.* – 2013. – Vol. 109, №3. – P. 487-492.
- 169.** Yoshii, Y. Radiation injury of the normal brain tissue after external radiotherapy of brain tumor//*Gan No Rinsho.*- 1990 .-Vol.36,№13.- P.89-98
- 170.** Sacks-Zimmerman, A. Cognitive Remediation. Therapy for Brain Tumor Survivors with Cognitive Deficits / A. Sacks-Zimmerman, D. Duggal, T. Liberta // *Cureus.* – 2015. – Vol. 7, №10. – P. 350.
- 171.** Saito, K. Toxicity and outcome of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a retrospective study / K. Saito, A. Mukasa, Y. Narita [et al.] // *Neurol Med Chir (Tokyo).* – 2014. – Vol. 54, №4. – P. 272-279.
- 172.** Sant, M. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999/Results and commentary / M. Sant, C. Allemani, M. Santaguilani [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol.6, №45. – P. 931-991.
- 173.** Seidlitz, A. Impact of waiting time after surgery and overall time of postoperative radiochemotherapy on treatment outcome in glioblastoma multiforme / T. Siepmann , S. Löck , T. Juratli [et al.] // *Radiat Oncol.*- 2015.- doi: 10.1186/s13014-015-0478-5.
- 174.** Shapiro, W.R. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001 / W.R. Shapiro, S.B. Green, P.C. Burger [et al.] // *J Neurosurg.* – 1989. – Vol. 71. – P. 1-9.
- 175.** Shaw, E. Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients / E. Shaw, W. Seiferheld, C. Scott [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 57. – P. S135-136.
- 176.** Singh, S.K. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors / S.K. Singh, I.D. Clarke, M. Terasaki [et al.] // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 5821-5828.

- 177.** Solero, C.L. Controlled study with BCNU vs. CCNU as adjuvant chemotherapy following surgery plus radioterapifor glioblastoma multiforme//Cancer Clinc Trials.- 1979.-Vol.1979.-P43-48.
- 178.** Stupp, R. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, M. Bent [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, №10. – P. 987-996.
- 179.** Stupp, R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial / R. Stupp, M.E. Hegi, R.O. Mirimanoff [et al.] // The lancet oncology. – 2009. – Vol. 10, №5. – P. 459-466.
- 180.** Stupp, R. High – grade malignant glioma: clinical practice guidelines for diagnosis? Treatment and follow-up / R. Stupp, J. Tonn, M. Brada [et al.] // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, Suppl. 5. – P. 190-193.
- 181.** Sunyach, M.P. Conformal irradiation for pure and mixed oligodendroglioma : the experience of Centre Leon Berard Lyon / M.P. Sunyach, P. Pommier, I. Martel Lafay [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2003. – Vol. 56, №1. – P. 296-303.
- 182.** Taillia, H. Cognitive evaluation during brain radiotherapy in adults: a simple assessment is possible / H. Taillia, F. Bompaire, J. Jacob [et al.] // Cancer Radiother. – 2013. – Vol. 17, №5-6. – P. 413-418.
- 183.** Taw, B.B. Radiation options for high-grade gliomas / B.B. Taw, A.A. Gorgulho, M.T. Selch [et al.] // Neurosurg Clin N Am. – 2012. – Vol. 23, №2. – P. 259-267.
- 184.** Tsien, C. Predicting outcome of patients with high-grade gliomas after radiotherapy using quantitative analysis of T1-weighted magnetic resonance imaging / C. Tsien, D. Gomez-Hassan, T.L. Chenevert [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2007. – Vol. 67, №5. – P. 1476-1483.
- 185.** Tsien, C. Phase I three-dimensional conformal radiation dose escalation study in newly diagnosed glioblastoma: Radiation Therapy Oncology Group Trial 98-03 / C. Tsien, J. Moughan, J.M. Michalski [et al.] // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2009. – Vol. 73, №3. – P. 699-708.

- 186.** Tsien, C.I. Concurrent temozolomide and dose-escalated intensity-modulated radiation therapy in newly diagnosed glioblastoma / C.I. Tsien, D. Brown, D. Normolle [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 273-279.
- 187.** Van Gool, S. Dendritic cell therapy of high-grade gliomas / S. Van Gool, W. Maes, H. Ardon [et al.] // *Brain Pathol.* – 2009. – Vol. 19. – P. 694-712.
- 188.** VanderSpek, L. 3D conformal radiotherapy and cisplatin for recurrent malignant glioma / L. VanderSpek, B. Fisher, G. Bauman [et al.] // *Can J Neurol Sci.* – 2008. – Vol. 35, №1. – P. 57-64.
- 189.** Walker, M.D. Randomized comparisons of radioterapy and nitrosours for the treatment of malignat glioma after surgery//*N.Engl.J.Med.*-1980.-Vol.303.-P.1323-1329.
- 190.** Wang, M. Cognition and quality of life after chemotherapy plus radiotherapy (RT) vs. RT for pure and mixed anaplastic oligodendrogliomas: radiation therapy oncology group trial 9402 / M. Wang, G. Cairncross, E. Shaw [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – Vol. 77, №3. – P. 662-669.
- 191.** Wang, Q. Plasma specific miRNAs as predictive biomarkers for diagnosis and prognosis of glioma / Q. Wang, P. Li, A. Li [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2012. – Vol. 31. – P. 97.
- 192.** Wen, P.Y. Malignant gliomas in adults / P.Y. Wen, S. Kesari // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 492-507.
- 193.** Westermarck, B. Glioblastoma – a moving target / B. Westermarck // *Ups J Med Sci.* – 2012. – Vol. 117. – P. 251-256.
- 194.** Yamada, K. Diagnostic imaging / K. Yamada, A.G. Soreusen // *Neurooncology. The Essentials.* – New York, 2000. – Ch. 6. – P. 56-77.
- 195.** Yamanaka, R. Cell- and peptide-based immunotherapeutic approaches for glioma / R. Yamanaka // *Trends Mol Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 228-235.
- 196.** Yoo, M.Y. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume on (11) C-Methionine PET in Predicting Progression-Free Survival in High-Grade Glioma / M.Y. Yoo, J.C.

Paeng, G.J. Cheon [et al.] // Nucl Med Mol Imaging. – 2015. – Vol. 49, №4. – P. 291-297.

**197.** Yoshida, J. Molecular neurosurgery using gene therapy to treat malignant glioma / J. Yoshida // Nagoya J Med Sci. – 1996. – Vol. 59. – P. 97-105.

**198.** Zach, L. A dosimetric comparison of four treatment planning methods for high grade glioma / L. Zach, B. Stall, H. Ning [et al.] // Radiat Oncol. – 2009. – №4. – P. 45.

**199.** Zhang, C.B. Correlation of IDH1/2 mutation with clinicopathologic factors and prognosis in anaplastic gliomas: a report of 203 patients from China / C.B. Zhang, Z.S. Bao, H.J. Wang [et al.] // J Cancer Res Clin Oncol. – 2014. – Vol. 140, №1. – P. 45-51.

**200.** Zhang, J. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance / J. Zhang, M.F. Stevens, T.D. Bradshav // Chin J Cancer. – 2014. – Vol. 33, №1. – P. 16-24.