

На правах рукописи

Измайлов Тимур Раисович

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛУЧЕВОЙ И ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ПЕРВИЧНЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (директор - член-корр. РАН, профессор Солодкий В.А.).

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**
доктор медицинских наук, профессор **Паньшин Георгий Александрович**

Официальные оппоненты:

- член-корр. РАН, профессор **Мардынский Юрий Станиславович**,
Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
"Национальный медицинский исследовательский радиологический центр"
Минздрава России, заведующий отделом лучевой терапии

- доктор медицинских наук, профессор **Матякин Григорий Григорьевич**, ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»
Управления делами Президента РФ, научный руководитель по радиологии и
онкологии

- доктор медицинских наук, **Поляков Павел Юрьевич**, ГБУЗ МО
Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.
М.Ф. Владимирского, ведущий научный сотрудник радиологического
отделения

Ведущее учреждение: - ФГБУ «Российский онкологический научный
центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» июня 2016г. в 14.30 часов на
заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский
научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997,
Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский
научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997,
Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

Автореферат разослан «_____» мая 2016г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор**

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

Первичные опухоли центральной нервной системы являются относительно редкой онкологической патологией по сравнению с другими новообразованиями человека. В частности, внутричерепные глиомы у взрослых составляют менее 2% в общей структуре солидных опухолей, однако, значимость их определяется весьма частой встречаемостью у населения трудоспособного возраста. В то же время первичные опухоли центральной нервной системы занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин, четвертое – у женщин в возрасте от 15 до 35 лет и, при этом, находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости среди всех онкологических новообразований. Среди первичных опухолей головного мозга глиомы высокой степени злокачественности составляет более 42%, а из общего количества всех глиальных опухолей на анапластические астроцитомы и глиобластомы приходится 75-85%. Следует подчеркнуть, что при наиболее часто встречающихся злокачественных первичных опухолях центральной нервной системы прогноз по продолжительности жизни пациентов является крайне неблагоприятным, так как, в целом, более 5 лет после верификации диагноза обычно живут не более 10% больных (HottingerAF, Yoon Het all. 2009). В России в 2004 г. выявлено 5568 больных с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли головного мозга, а в 2014г. диагностировано уже 8107 случаев данного заболевания, то есть прирост заболеваемости за 10 лет составил 44,64 %. В Европе в настоящее время ежегодно регистрируется около 13000 новых случаев заболевания глиобластомой головного мозга. В 2003г. RTOG проанализировала результаты лечения 1578 пациентов с анапластическими опухолями (глиобластома, астроцитома) в трех научно-практических испытаниях, проведенных с 1974 по 1989 г.г., и разработала классификацию рекурсивного анализа разделения Recursive Partition Analysis (RPA) для анализа общей выживаемости, оценки качества проведенного лечения и разработки новых подходов к лечению

данного контингента нейроонкологических больных, в которой выделено 6 прогностических классов. (Shaw E, Seiferheld W, Scott C et al. 2003)

Разработанная на основе рекурсивного анализа RTOG классификация RPA для астроцитарных опухолей высокой степени злокачественности и ее последующие модификации в настоящее время являются наиболее информативными при анализе общей выживаемости, качества проведенного лечения и разработке новых подходов лечения данного контингента больных. В то же время определенным недостатком классификации RPA, является ее сложная структура, наличие в ней факторов, отражающих методику лечения (объем хирургического вмешательства и дозы облучения), что затрудняет классифицировать пациента по определенному классу RPA до начала специального лечения. В настоящее время тактика лечения больных первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности заключается в проведении комплексного лечения в виде хирургического радикального или частичного удаления опухоли в любом случае его возможного выполнения и для усиления локального контроля - применение адъювантной лучевой терапии на ее ложе или остаточную опухоль совместно с курсовой химиотерапией. Проведенный в свое время мета-анализ 12 рандомизированных исследований, в которых общее количество больных составило 3004 пациентов с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга показал, что применение лучевой терапией совместно с химиотерапией способствует, в целом, увеличению продолжительности жизни больных на 6% и уменьшает риск их смерти на 15% (Stewart L.A. 2002). Таким образом, лучевая терапия в качестве адъювантного компонента комплексной терапии, несомненно, занимает весьма значимое место в повышении эффективности специального лечения первичных высокозлокачественных опухолей головного мозга. В настоящее время основным критерием в выработке программы специального лечения остается гистологическое заключение, а “золотым стандартом” при применении лучевой терапии в самостоятельном или адъювантном видах

является традиционный режим фракционирования с разовой дозой 2 Грея и суммарной очаговой дозой 60 Грей. При этом согласно данным многофакторного анализа у больных с злокачественными новообразованиями центральной нервной системы вероятность локального контроля опухоли определяется уровнем только суммарной очаговой дозы. Вместе с тем, общеизвестно, что для усиления степени повреждения опухоли необходимо увеличение разовой очаговой дозы, что позволяет, в конечном итоге, при подведении изозффективной дозы, аналогичной при использовании классической методики облучения, достигать такого же, и, как правило, и более значимого конечного эффекта от проведенной радиотерапии и при этом весьма значительно сократить общую длительность курса лучевой терапии, что, несомненно, имеет существенное значение и с экономической точки зрения. Однако пока не получено данных, свидетельствующих о том, что гипофракционная лучевая терапия может как-то повлиять на результат лечения опухолей головного мозга высокой степени злокачественности. Возникшие вопросы для дальнейшего улучшения результатов лечения больных с глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности послужили основой для проведения данного исследования.

Цель исследования:

Повышение эффективности адъювантного лечения первичных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности за счет оптимизации этапов радио- и химиорадиотерапевтического лечения.

Задачи исследования.

1. Определить факторы риска для разработки оптимальной классификации RPA, обеспечивающей выбор программ адъювантного лечения первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности.
2. Разработать отечественный вариант классификации RPA для первичных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности.

3. Провести сравнительную оценку разработанной отечественной и общепринятой классификаций RPA по критерию болезни специфической выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.
4. Разработать программы адъювантного радио- и химиорадикотерапевтического лечения первичных глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности с учетом основных прогностических признаков, включая молекулярно-биологические маркеры.
5. Провести анализ результатов лечения первичных глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности по разработанным программам адъювантной терапии
6. Разработать алгоритм планирования адъювантного лечения первичных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности с использованием отечественной классификации RPA.

Научная новизна.

Выявлены наиболее значимые прогностические факторы риска, влияющие на эффективность лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, которыми являются возраст, функциональное состояние (индекс Карновского) и степень злокачественности. Определены некоторые молекулярно-биологические маркеры, позволяющие использовать их в качестве самостоятельных независимых факторов прогноза при лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга. Проведена сравнительная оценка разработанной нами отечественной и общепринятой классификации RPA по показателю общей кумулятивной выживаемости. Разработаны программы комплексного и комбинированного лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, основанные на разработанной в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ отечественной

классификации модели RPA. Доказана значимость и эффективность подведение радикальных доз облучения больным с злокачественными опухолями головного мозга. Усовершенствованная адаптированная отечественная классификация модели RPA (вариант РНЦРР) способствует, с учетом факторов риска, выбору наиболее эффективных лечебных программ. Выявлены закономерности клинического течения опухолей головного мозга высокой степени злокачественности и ответа на проводимое специальное лечение. В работе проведена оценка применения среднего режима фракционирования при облучении первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности и показаны преимущества использования фотонного излучения современных линейных ускорителей перед гамматерапевтическими аппаратами. На основании созданных программ адъювантной терапии проведен сравнительный анализ данных специального лечения пациентов с высокзлокачественными опухолями головного мозга, выявивший улучшение результатов адъювантного лечения на основе разработанного алгоритма за счет оптимизации радио- и химиорадиотерапевтического этапа специализированной терапии.

Практическая значимость.

Разработанный в РНЦРР алгоритм выбора адъювантных программ лечения больных первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности позволяет врачам практического звена находить наиболее оптимальный вариант проведения специального лечения в любой клинической ситуации. Установлено, что такие прогностические факторы риска, как возраст больных, индекс Карновского и степень злокачественности оказывают непосредственное влияние на эффективность проводимой адъювантной терапии больным с верифицированными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности. Разработанный алгоритм и схемы методологического подхода при лечении глиальных опухолей головного мозга

высокой степени злокачественности позволяют интенсифицировать и оптимизировать проводимое адъювантное специальное лечение.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Формирование программы комплексного лечения первичных высокозлокачественных глиальных опухолей головного мозга необходимо проводить с учетом групп по классификации модели RPA (вариант РНЦРР), наличия у исследуемых больных прогностических факторов и оценки возможности проведения хирургического этапа лечения.
2. Конформная радиотерапия и химиолучевое лечение больных с верифицированными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности I и IV классов модели RPA (вариант РНЦРР) должны проводиться на ускорителях электронов, а больным V класса - возможно проведение облучения на гамматерапевтических установках.
3. Применение в клинической практике адаптированной отечественной классификации RPA (вариант РНЦРР) позволяет оптимизировать программы специального лечения больных с глиальными опухолями головного мозга (grade III – IV).

Внедрение результатов в клиническую практику.

Результаты внедрены в практику работы научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ.

Апробация работы.

Материалы доложены на научно-практическом конгрессе радиологов с международным участием «Рентгенорадиология в онкологии», г. Москва, 2011г, на научно-практическом конгрессе радиологов с международным

участием «Рентгенорадиология в России. Перспективы развития» г. Москва, 2012г., на конгрессе Российской Ассоциации Радиологов 5 – 7 ноября 2015 г. в Москве тема «Результаты комплексного лечения глиобластом головного мозга при применении различных режимов фракционирования дозы облучения», на XIX Российском онкологическом конгрессе 17 -19 ноября 2015 г. в Москве тема «Альтернативные режимы лучевой терапии глиобластом головного мозга», на научно-практической конференции тема «Роль лучевой терапии в комплексном лечении глиом головного мозга высокой степени злокачественности» в ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, г. Москва, 2015г.

Апробация работы состоялась на совместном заседании научно-практической конференции и совета по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России 11 января 2016г.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 41 печатная работа в медицинских журналах, из них 24 — в журналах, рецензируемых ВАК.

Структура и объем диссертации.

Диссертация построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 180 страницах машинописного текста, иллюстрирована: 31 таблица, 47 рисунков и 1 блок-схема. Литературный указатель включает в себя 16 отечественных и 196 зарубежных источника.

Содержание работы

Характеристика пациентов

Нами проанализированы результаты лечения 559 пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени с подтвержденным гистологическим диагнозом,

получавших химиолучевую и радиотерапию в ФГБУ «Российской Научный Центр Рентгенорадиологии» Минздрава России с 2004 по 2013 гг., из которых было 282 (50,27%) мужчин и 277 (49,73%) женщин.

При этом средний возраст исследуемых больных составил $50,48 \pm 14,16$ лет (от 18 до 83) с медианой равной 53 годам. Больных с grade III было 137 (23,79%), а grade IV – 422 (76,21%) пациента.

На первом этапе комбинированного или комплексного лечения всем больным было выполнено хирургическое удаление опухоли. При этом по данным послеоперационного МРТ/КТ с/без КУ опухоль была удалена тотально у 119 (21,3%) пациентов, субтотально - у 390 (69,8%) и стереотаксическая биопсия – только у 50 пациентов (8,9%).

В нашей работе всем 559 пациентам до начала проведения адъювантного лечения оценивалось функциональное состояние по общепринятой шкале индекса Карновского от 30 до 100%. Распределение больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по индексу Карновского представлено на рис. 1.

Как представлено на рис. 2, большинство исследуемых больных (181) распределились в группе с индексом Карновского 70 % и 167 больных в группе с индексом Карновского 80 %, при этом 2 больных оказались в группе с индексом Карновского 30 % и только один пациент - в группе с индексом Карновского 100 %.

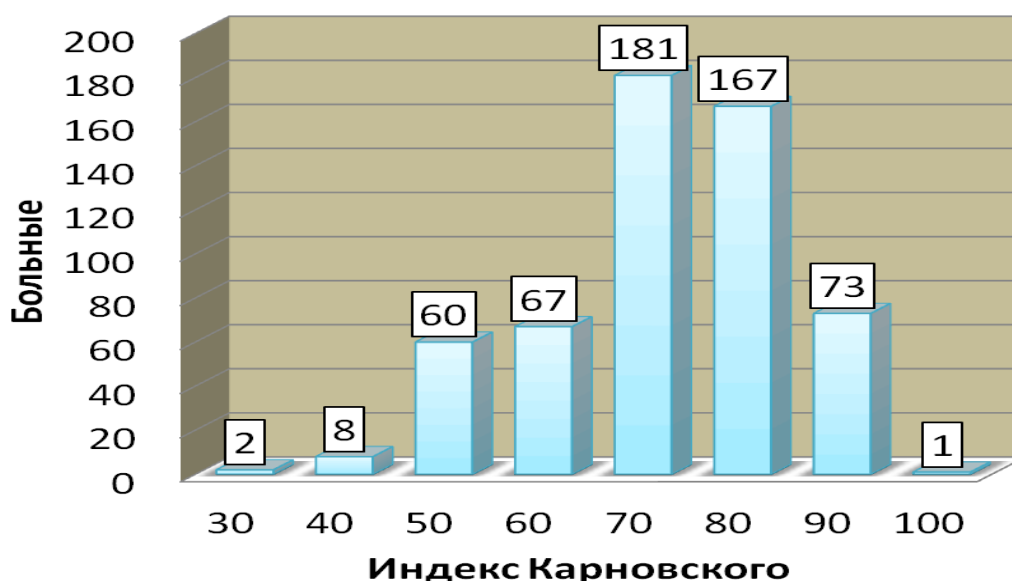


Рис. 1. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по индексу Карновского.

Для более равномерного распределения больных в зависимости от функционального состояния (индекс Карновского) и удобства проведения статистического расчета нами были введены уровни индекса Карновского, а именно 30 – 50 %, 60 – 70 % и 80 – 100 %.

Вторым этапом специального лечения явилось адъювантное радиотерапевтическое или химиорадиотерапевтическое лечение, оптимальными сроками начала которого являлся интервал до 30 дней после операции, однако, следует отметить, что только около 40% пациентов начинали терапию в этот промежуток времени.

Химиорадиотерапевтическое лечение проведено 340 (60,8%) больным. Прием Темозоломида осуществлялся вплоть до окончания запланированной адъювантной терапии по 75 мг/м² 1 раз в день за 30-40 минут до сеанса радиотерапии.

Радиотерапевтическое лечение 329 (58,9%) больным осуществлялось на гамматерапевтических аппаратах (источник излучения Со-60) и, начиная с 2007 года, 230 пациентам - на медицинских линейных ускорителях с энергией излучения 6-20МэВ. При этом в объем облучения включалась остаточная опухоль или её ложе вместе с послеоперационной зоной. В целом показатель общей 2-х и 3х летней выживаемости пациентов, которым проводится курс радиотерапии на гамматерапевтических аппаратах, составил 39% и 23%, в то время как в группе больных с реализацией курса лечения на медицинских линейных ускорителях - соответственно 58% и 42% (p=0.000).

Всем пациентам до начала лучевой терапии перед поступлением в клинику были выполнены следующие исследования:

- МРТ/КТ головного мозга как с контрастным усилением, так и без него (по показаниям).
- Оценка соматического и неврологического статуса (индекс Карновского).
- Нейроофтальмологическое и нейроневрологическое обследование.

- Консультация химиотерапевта для решения вопроса о планировании адъювантной химиотерапии.
- Облучение остаточной опухоли или послеоперационной области также проводилось фракциями по 2,0-3,0 Гр по 90% изодозе, 5 дней в неделю, до СОД 58-62 Гр в зависимости от степени злокачественности (изодоза составляла 58 – 62Гр).
- Следует отметить, что в послеоперационном периоде ряду больных с первичными глиомами 3 степени злокачественности проводилась адъювантная лучевая терапия с применением традиционного режима фракционирования (РОД 2 Гр, СОД 56-58 Гр.), а при 4 степени злокачественности суммарная очаговая доза доводилась до 60-62 Гр. В то же время у пациентов с глиомами 3 степени злокачественности при использовании режима среднего фракционирования (РОД 3 Гр) суммарная очаговая доза составляла 48 Гр, а при 4-й – соответственно, 51 – 54 Гр.

Для выявления молекулярно-биологических прогностических факторов 26 больным (14 женщин и 12 мужчин) проведено молекулярно-генетическое исследование. ДНК выделяли из парафиновых срезов толщиной 10 мкм. Сначала проводили депарафинизацию материала О-ксилолом и поэтапную регидратацию этанолом. Анализ мутаций в 4-м экзоне гена *IDH1* и в 4-м экзоне гена *IDH2* (митохондриальная изоформа гена) *проводился* методом ПЦР с последующим двусторонним секвенированием ПЦР-продукта. Анализ статуса метилирования промоторной области гена *MGMT* проводился методом метил-специфической ПЦР в режиме реального времени, в качестве нормировочного стандарта использовался ген *ACTB*. Анализ статуса метилирования промоторной области генов *PRDX1* и статуса метилирования «тела» гена *MGMT* проводился методом бисульфитного секвенирования. Анализ делеционной мутации *EGFRvIII* в гене *EGFR* проводился методом ПЦР в режиме реального времени.

Радиотерапия проводилась ежедневно, в режиме 5 фракций в неделю. При локальном облучении ширина полей (зона PTV) не превышала на 2 см размеров видимого остаточного опухолевого объема или послеоперационной зоны GTV. Экранирование критических органов (передние отделы глазного яблока, щитовидная железа, гипофиз) при облучении на гамматерапевтических установках осуществлялось стандартными блоками из сплава Вуда, а с переходом на облучение на линейном ускорителе - с помощью многолепесткового коллиматора.

Формирование базы данных и статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v.8.0, StatSoftInc (США), «IBM SPSS Statistics» (20 версия) и Stata 12.0. (Stata Corp, USA). В качестве критериев значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Опухолеспецифическая выживаемость исследуемой группы больных была рассчитана путем построения таблиц дожития и графически представлена графиками с помощью метода Каплана-Майера. Различия в выживаемости при разделении по основным прогностическим факторам были определены лог-ранговым методом. Для анализа степени влияния на выживаемость исходных факторов, нами была использована регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты по всем применяемым методам считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При оценке отдаленных результатов лечения анализировался показатель общей выживаемости (ОВ)– время от начала лечения до смерти больного от любой причины. Для полной базы данных (все 559 наблюдений) была построена модель выживаемости, включающая в себя ряд ведущих прогностических факторов. Тяжесть ранних и поздних лучевых повреждений нормальных тканей классифицировалась по критериям RTOG/EORTC (Cox J.D. et al. 1995).

Результаты собственных исследований

На основе общепринятой классификации рекурсивного анализа разделения (RPA) в РНЦРР в 2010г. была разработана и апробирована усовершенствованная классификация RPA (РНЦРР), позволяющая более четко выделять группы больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом заболевания и, в связи с этим, определять наиболее оптимальные программы адъювантного лечения. Для определения значимых факторов риска, способствующих разработке усовершенствованной классификации RPA (РНЦРР) был проведен многофакторный анализ основных прогностических факторов общепринятой классификации моделей RTOG и RPA-RTOG. Возраст больного, уровень индекса Карновского и степень злокачественности опухолевого процесса (grade III, grade IV) оказались наиболее значимыми в классификациях RTOG и RPA-RTOG ($p < 0,01$), в связи с чем именно на этих значимых прогностических факторах была разработана и создана адаптированная классификация RPA (РНЦРР) Табл.1.

Таблица 1. Основные факторы и параметрические величины адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР).

ФАКТОРЫ	ШКАЛА
ВОЗРАСТ: моложе 50 лет старше 50 лет	 0 1
ИНДЕКС КАРНОВСКОГО: 80 – 100% 60 – 70% 30 – 50%	 0 1 2
GRADE: анапластическая астроцитома глиобластома	 1 2

Следует отметить, что в адаптированной классификации RPA (РНЦРР) класс I был диагностирован у 65 больных (11,6%), класс II – у 115 (20,6%), класс III –

у 152 (27,2%), класс IV – у 186 (33,3%) и класс V у 41 пациента (7,3%). Таким образом, распределение пациентов по классам адаптированной классификации RPA (РНЦРР) представляется более равномерным, а именно 65, 115, 152, 186 и 41 соответственно I - V классам, по сравнению с данными распределение пациентов по классам общепринятой модели RPA-RTOG: 86, 23, 18, 138 и 294 соответственно (Табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по классификациям RPA (вариант РНЦРР) и RPA-RTOG, медиане наблюдения, летальным исходам больных.

Класс РНЦРР	Число наблюдений (n)	Умерло (%)	Медиана наблюдений (годы)	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Класс I	65	8 (12,3%)	8,164	5,551	10,778
класс II	115	38 (33%)	5,175	1,949	8,400
Класс III	152	87 (57,2%)	1,889	1,587	2,191
Класс IV	186	148(79,6%)	1,218	1,153	1,283
Класс V	41	34 (83%)	0,810	0,668	0,953
Всего	559	315(56,3%)	1,763	1,580	1,947

Класс RPA- RTOG	Число наблюдений(n)	Умерло (%)	Медиана наблюдений (годы)	95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Класс I	86	23(26,7%)	6,908	5,975	7,840
класс II	23	6(26,08%)	5,175	.	.
Класс III	18	7(38,9%)	7,195	.	.
Класс IV	138	64(46,4%)	1,982	1,587	2,377
Класс V	294	215(73,1%)	1,251	1,161	1,341
Всего	559	315(56,3%)	1,763	1,580	1,947

При анализе показателя общей выживаемости пациентов по классам адаптированной классификации RPA (РНЦРР) общая 2-летняя выживаемость пациентов I-V составила 96,7%, 74,4%, 50,8%, 22,7% и 17,3% соответственно и при этом отмечены статистически значимые различия во всех группах данной классификации RPA ($p=0.000$) Рис. 2.

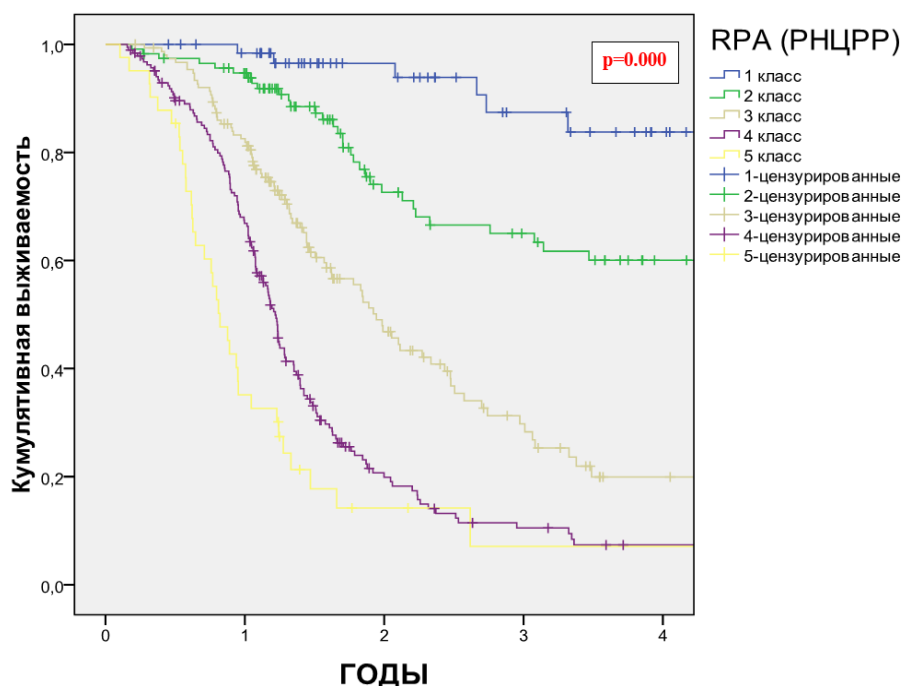


Рис. 2. Показатель общей выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от класса модели RPA. (вариант РНЦРР)

При сравнительной оценке двух вариантов классификации RPA (RPA-RTOG и РНЦРР) с помощью парного корреляционного анализа: критерий Пирсона по показателю общей кумулятивной выживаемости вариант модели RPA (РНЦРР) имеет большую корреляционную связь ($r = +0.40$, $p<0.01$) по сравнению с вариантом модели RPA-RTOG ($r = +0.31$, $p<0.01$). При этом наибольшая эффективность проведения химиорадиотерапевтического лечения была зафиксирована при её анализе с помощью классификации RPA (РНЦРР) ($r = +0.38$, $p<0.01$). В то же время при проведении радиотерапии в монорежиме сравнительная эффективность вариантов классификации RPA (RTOG) и RPA (РНЦРР) оказалась одинаковой ($r = +0.42$, $p<0.01$) и ($r = +0.44$, $p<0.01$) Табл.3.

Таблица 3. Сравнительная эффективность вариантов классификации RPA (вариант RTOG) и RPA (вариант РНЦРР) по критерию показателей общей кумулятивной выживаемости больных при глиомах высокой степени злокачественности.

Классификация RPA	Корреляция	Лучевая терапия	Химиолучевое лечение
Вариант RTOG	+0.31 (p<0.01)	+0.42 (p<0.01)	+0.21 (p<0.01)
Вариант РНЦРР	+0.40 (p<0.01)	+0.44 (p<0.01)	+0.38 (p<0.01)

При дальнейшем сравнении двух вариантов классификации RPA в выборе режима адъювантного лечения больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности разработанный вариант классификации RPA оказался более эффективным по сравнению с общепринятой классификацией RPA по показателям общей кумулятивной выживаемости (p=0.000) и (p=0.073) соответственно (Табл. 4).

Таблица 4. Сравнительная эффективность вариантов классификации RPA (RTOG) и RPA (РНЦРР) по данным регрессионной модели выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

Классификации RPA (РНЦРР) и RPA (RTOG)	p	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
			Нижняя	Нижняя
RPA (РНЦРР) 1 класс	0,000	-	1,527	8,360
RPA (РНЦРР) 2 класс	0,003	3,572	4,145	25,732
RPA (РНЦРР) 3 класс	0,000	10,328	7,960	53,667
RPA (РНЦРР) 4 класс	0,000	20,669	12,376	93,304
RPA (РНЦРР) 5 класс	0,000	33,981	,835	1,135
RPA (RTOG) 1-5 классы	0,073	0,974	1,527	8,360

Проведенный анализ показал высокую прогностическую значимость разработанной в РНЦР адаптированной модели RPA с достоверными различиями по показателям общей выживаемости между всеми классами больных, что, свидетельствует об адекватном выделении прогностических классов модели RPA (РНЦР). Применение в клинической практике адаптированной классификации RPA (РНЦР) позволило индивидуализировать программы лечения злокачественных глиом головного мозга. При этом простота адаптированной модели RPA (вариант РНЦР), достаточное удобство её практического использования без каких-либо дополнительных экономических затрат позволяет рекомендовать ее для клинических работ в специализированных учреждениях РФ.

Различные режимы фракционирования в настоящее время достаточно широко применяются в клинической практике радиотерапевтического лечения, однако, радиобиологический аспект с учетом радиочувствительности морфологического субстрата опухоли, к сожалению, не всегда учитывается. При анализе использования различных режимов фракционирования в зависимости от принадлежности к классам адаптированной классификации RPA (РНЦР) было установлено, что при применении режима фракционирования 2 Гр среди 182 пациентов классов I - IV умерло 105 (57,7%), а при 3 Гр – из 309 умерло 169 (54,7%). В то же время, в группе пациентов V класса при применении режима фракционирования 2 Гр из 19 человек умерло 16 (84,2%), а при 3 Гр из 21 умерло 17 (80,9%). По данным проведенного анализа у пациентов I - IV классов общая 1-летняя выживаемость при традиционном и среднем режимах фракционирования составила соответственно 82,5% и 82,2%, 2-летняя, – 56,7% и 38,4%, 3-летняя – 48,2% и 25,3% ($p=0.029$). В то же время у пациентов V класса при использовании тех же режимов фракционирования общая 1-летняя выживаемость была 38,4% и 29,2%, 2-летняя – 10,1% и 18,4%, различия между режимами фракционирования в V классе оказались не достоверными ($p=0.597$). Из выше сказанного следует, что при адъювантном лечении

пациентов V класса адаптированной классификации RPA (РНЦРР) возможно использование как традиционного, так и среднего режимов фракционирования, так как по показателю общей выживаемости при их применении достоверных различий не выявлено (Рис.3).

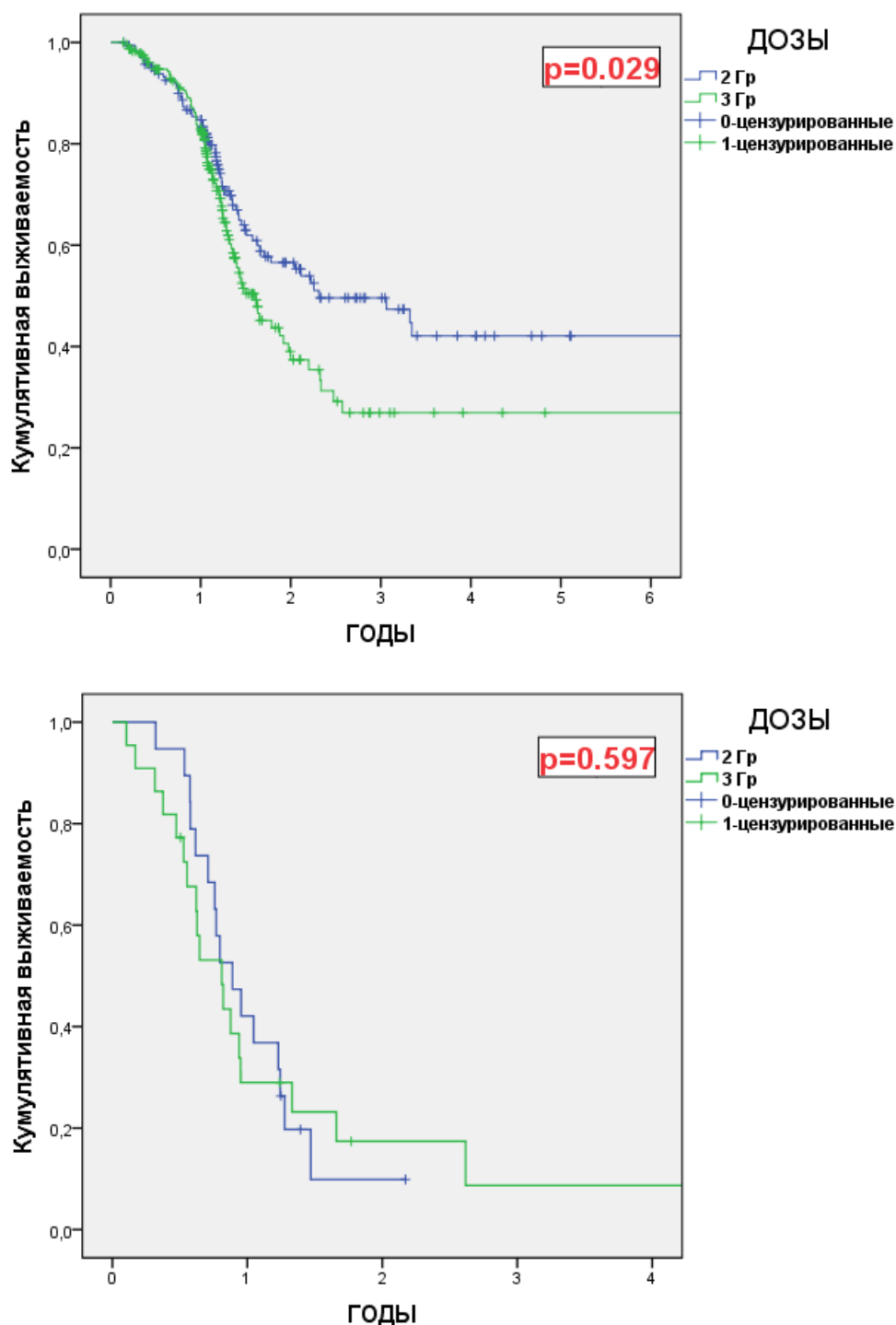


Рис. 3. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных при глиомах grade III - IV в зависимости от режима фракционирования у пациентов I – IV и V классов RPA (РНЦРР).

При анализе интервала начало курса адъювантного лечения в зависимости от принадлежности к классам адаптированной классификации RPA (РНЦРР) было установлено, что после операционного лечения в интервал от 2 до 4-х недель из 180 пациентов классов I - IV умерло 96 (54,8%) чел., а спустя 4-е недели – из 338 умерло 184 (54,4%). В тоже время, в группе пациентов V класса при начале адъювантной терапии из 18 человек умерло 16 (88,9%), а в сроки более 4-х недель из 23 чел. умерло 18 (78,3%). Следует отметить, что время начало проведения адъювантного лечения оказало влияние на показатель общей выживаемости больных только в группе V класса модели RPA (РНЦРР) ($p=0.044$). При этом, у пациентов V класса, которым курс адъювантной терапии был начат раньше 4-х недель после оперативного вмешательства вероятность летального исхода оказалась в 1,9 раз выше ($\text{Exp}(B)$), по сравнению с больными V класса, у которых адъювантная терапия была реализована спустя 4 недели после хирургического этапа лечения. Как видно, оптимальный интервал начала курса адъювантной терапии пациентов I - IV классов модели RPA (РНЦРР) составил 2 – 4 недели после оперативного удаления опухоли, а в группе больных V класса показано проведение адъювантного лечения в промежуток времени, не ранее 4-х недель после хирургического вмешательства ($p=0.044$) Рис. 4.

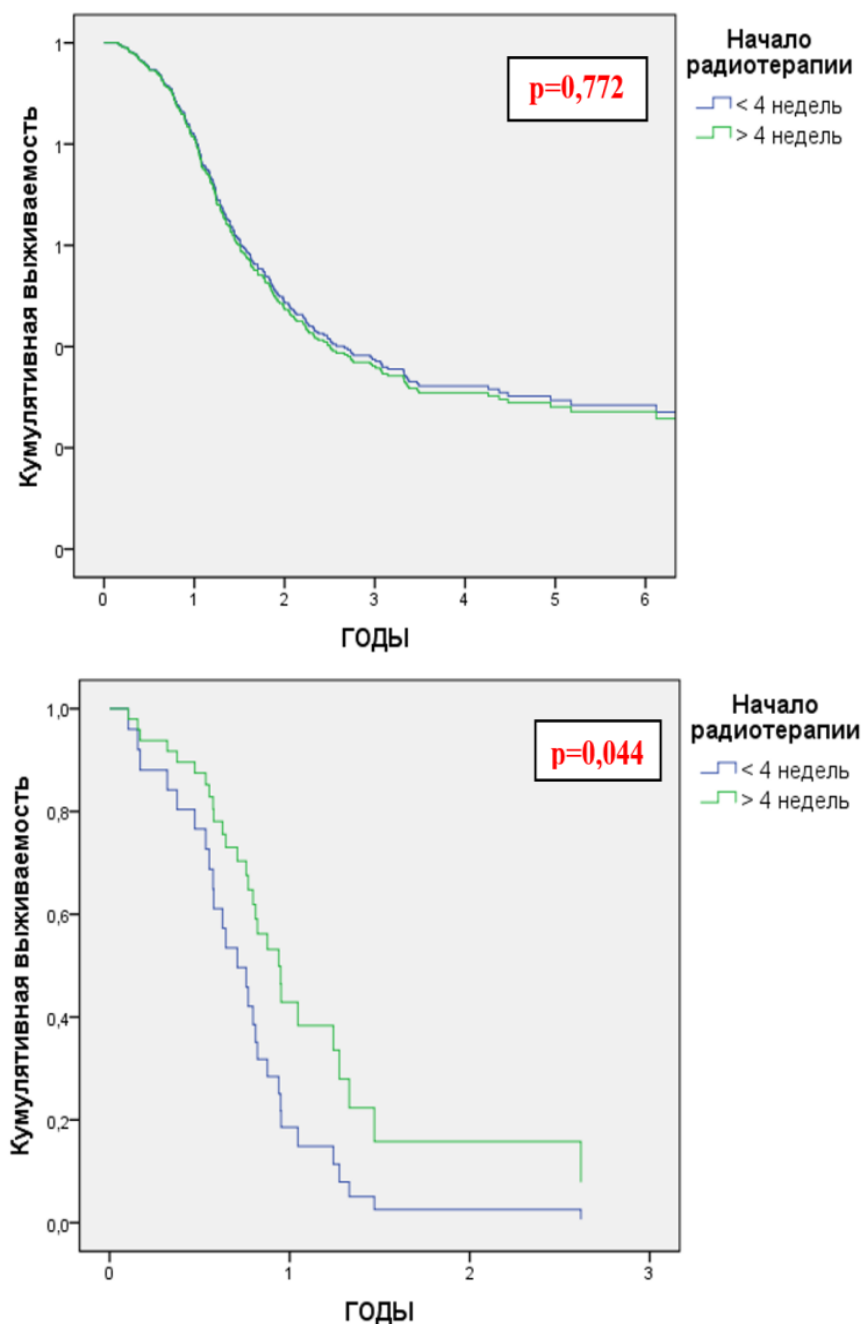
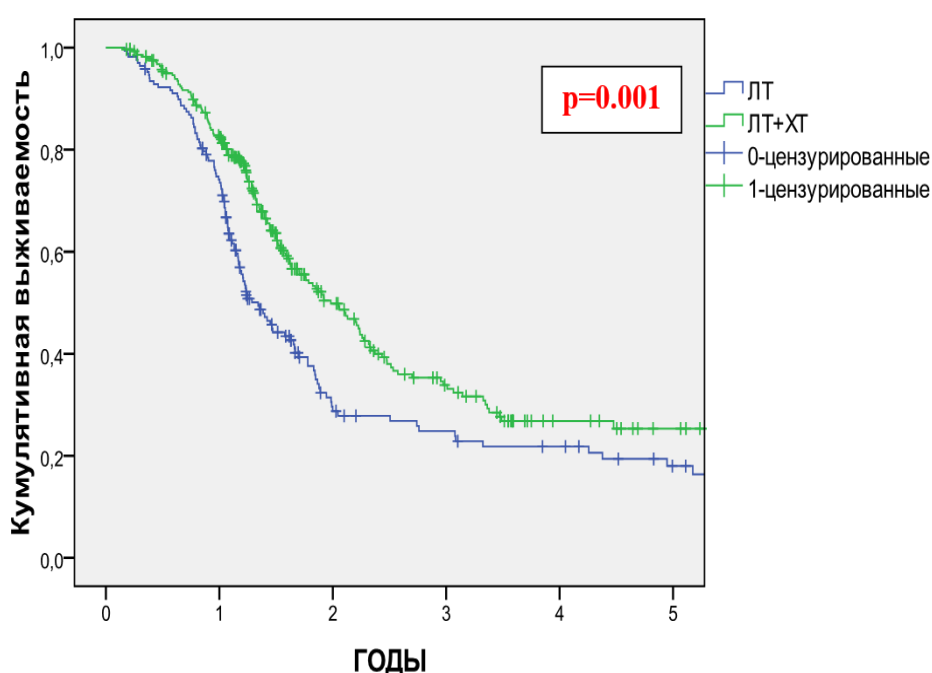


Рис. 4. Показатель общей выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от начала адъювантного лечения в группах I - IV и V классов модели RPA (РНЦРР).

Нами проанализированы результаты лечения и выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности всех классов по разработанной классификации RPA (РНЦРР). Провести анализ эффективности лечения пациентов I класса RPA (РНЦРР) в зависимости от приема химиотерапии оказалось невозможным, поскольку данным больным Темозоломид в процессе проведения курса радиотерапии не назначался. В то

же время, при анализе результатов радиотерапии у пациентов II – IV классов установлено, что из 168 человек умерло 119 (70,8%), а при химиорадиотерапевтическом лечении из 285 умерло 154 (54%), различия оказались достоверные ($p=0.001$). В то же время из 15 пациентов V класса модели RPA (РНЦРР) при применении радиотерапевтического лечения умерло 13 больных (86,7%), а при химиорадиотерапевтическом - из 26 чел. умерло 21 (80,8%), различия не достоверные ($p=0.634$). Показатель общей 1-летней выживаемости у пациентов II - IV классов при радиотерапевтическом и химиорадиотерапевтическом лечении соответственно составил 72,1% и 82%, 2-летний – 31% и 50,6% и 3-летний – 22,2% и 33,8% ($p=0.001$), а в группе больных V класса – 28,7% и 40,2%, 2-летний – 12,8% и 10% и 3-летний – 9,8% и 0% ($p=0.634$). Как видно, пациентам II - IV классов необходимо в обязательном порядке проводить именно химиорадиотерапевтическое лечение, в то время, как больным V класса возможно ограничиться только самостоятельным радиотерапевтическим лечением, что является экономически более выгодным. Однако, учитывая отсутствие данных об эффективности применения Темозоломида больных I класса модели RPA (РНЦРР) нельзя однозначно высказаться о необходимости применения только радиотерапии (Рис. 5)



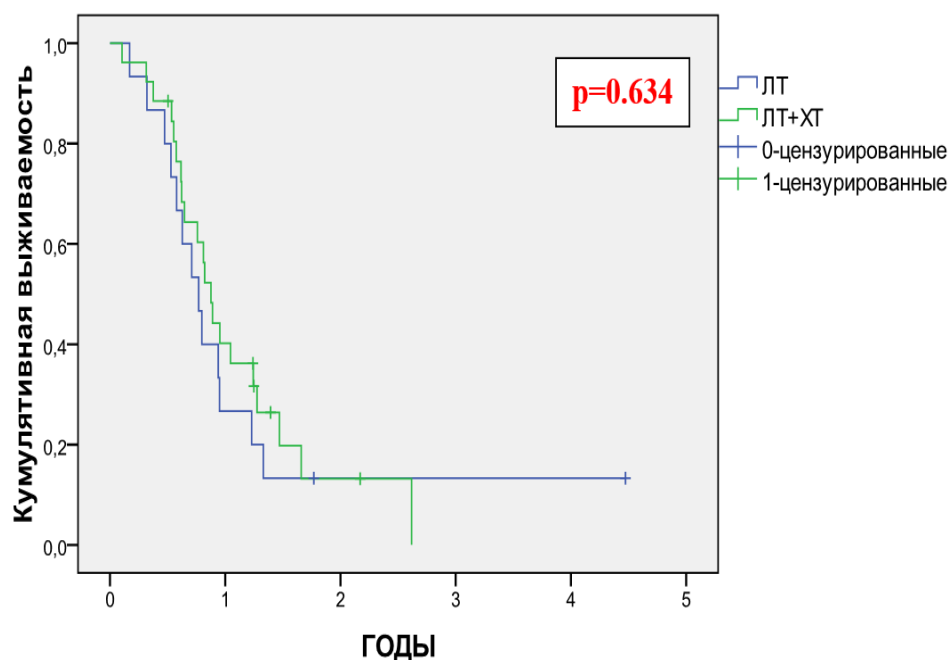
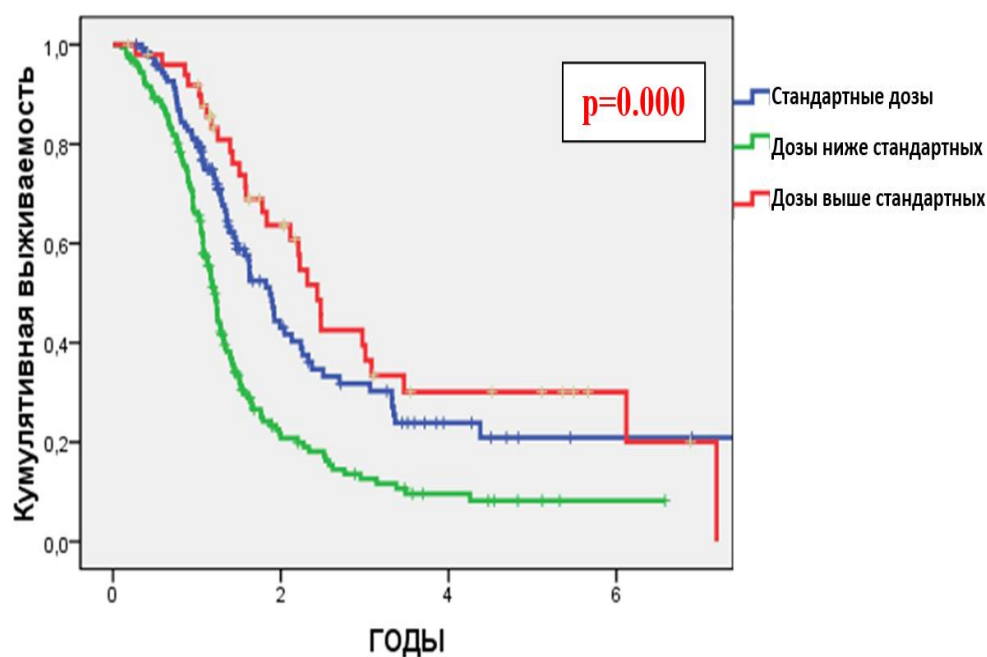


Рис. 5. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при радио- и химиорадиотерапевтическом лечении в II - IV и V классов модели RPA (РНЦРР).

При рассмотрении радиобиологических аспектов глиом высокой степени злокачественности были проанализированы показатели расчета по моделям ЛКМ и ВДФ. При этом пациенты были распределены на три группы: в первой группе 187 больным были подведены стандартные дозы радиотерапии (60 - 64 Гр), во второй - 245 пациентам – дозы ниже стандартных, а в третьей 127 чел. - дозы выше стандартных. В рамках сопоставления показателей моделей был проведен многофакторный регрессионный анализ выживаемости. При этом в группе больных с подведенными дозами ниже стандартных значений вероятность летального исхода оказалась в 2,9 раз выше, чем при стандартных дозах лечения, а в группе больных с подведенными дозами выше стандартных значений – была более чем в 2,2 раза ниже ($p=0.000$). Из этого следовало, что общепринятые модели ЛКМ и ВДФ можно учитывать не только при выборе режима фракционирования радиотерапии, но и при прогнозировании эффективности лечения больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности (Рис. 6)

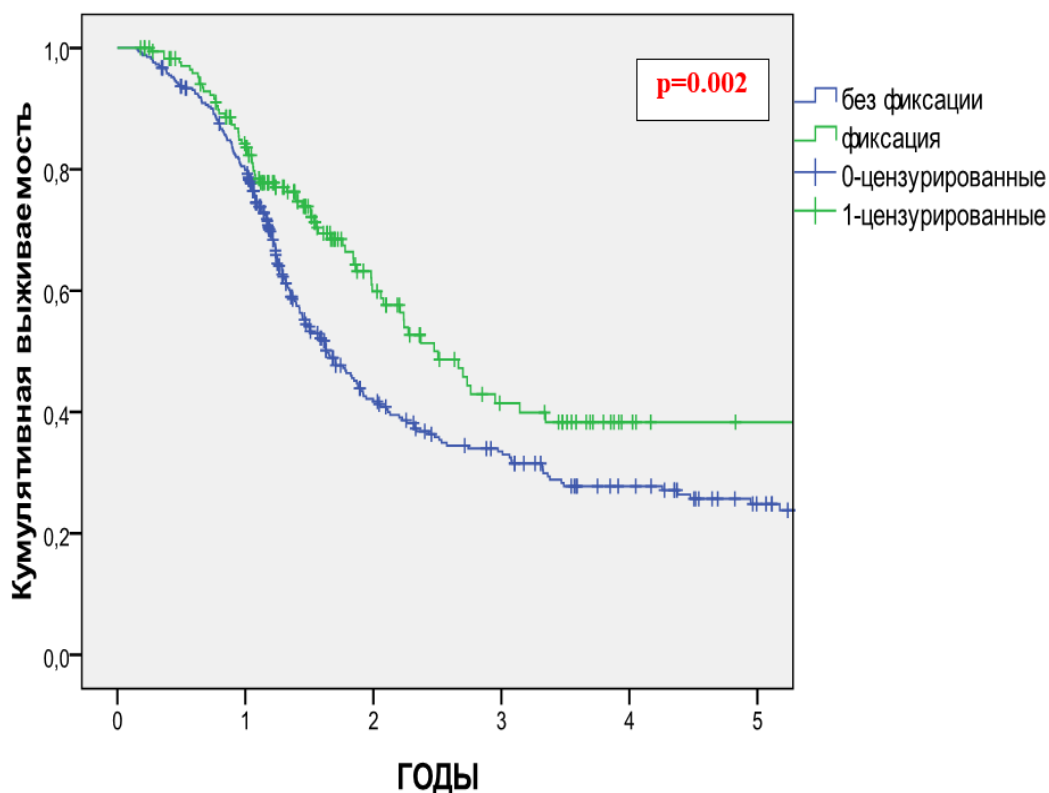


Дозы радиотерапии	Р	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
			Нижняя	Верхняя
Стандартные дозы	0,000	-	-	-
Дозы ниже стандартных	0,000	2,937	2,070	4,168
Дозы выше стандартных	0,003	0,839	0,353	0,760

Рис. 6. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от суммарных очаговых доз.

Кроме того, мы посчитали необходимым сравнить результаты лечения больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с использованием иммобилизирующих устройств и без фиксирующих приспособлений. Анализ результатов лечения больных в зависимости от принадлежности к классам адаптированной классификации RPA (РНЦРР) с применением индивидуальных иммобилизирующих устройств (194 чел.) и без фиксирующего устройства (365 чел.) показал, что при применении масочной фиксации из 175 пациентов классов I - IV умерло 72 (41,1%), а без фиксации – из 334 чел. умерло 209 (62,6%). В то же время, в группе пациентов V класса при использовании фиксирующего устройства из 12 умерло 8 (66,7%), а без иммобилизации – из 29 умерло 26 (89,7%). Как установлено, различия оказались достоверными только в группе больных I - IV классов RPA (РНЦРР)

($p=0.002$), а лечение пациентов V класса не зависило от применения фиксирующих термопластических масок. По данным проведенного анализа у пациентов I - IV классов показатель общей кумулятивной 2-х и 3х летней выживаемости составил соответственно 61% и 43%, а при отсутствии фиксации пациента в процессе курса лучевой терапии – 40% и 35% ($p=0.002$). В то же время большинство пациентов V класса модели RPA (РНЦРР) обеих групп (с/без использования фиксирующих устройств) не прожили более 3-х лет с момента установки диагноза и начала специального лечения ($p=0.475$). Мы считаем, что при проведении курса адъювантной радиотерапии применение термопластических масок необходимо в обязательном порядке в группе пациентов I - IV классов модели RPA (РНЦРР), а в группе больных V класса применение индивидуальных фиксирующих устройств носит рекомендательный характер (Рис.7)



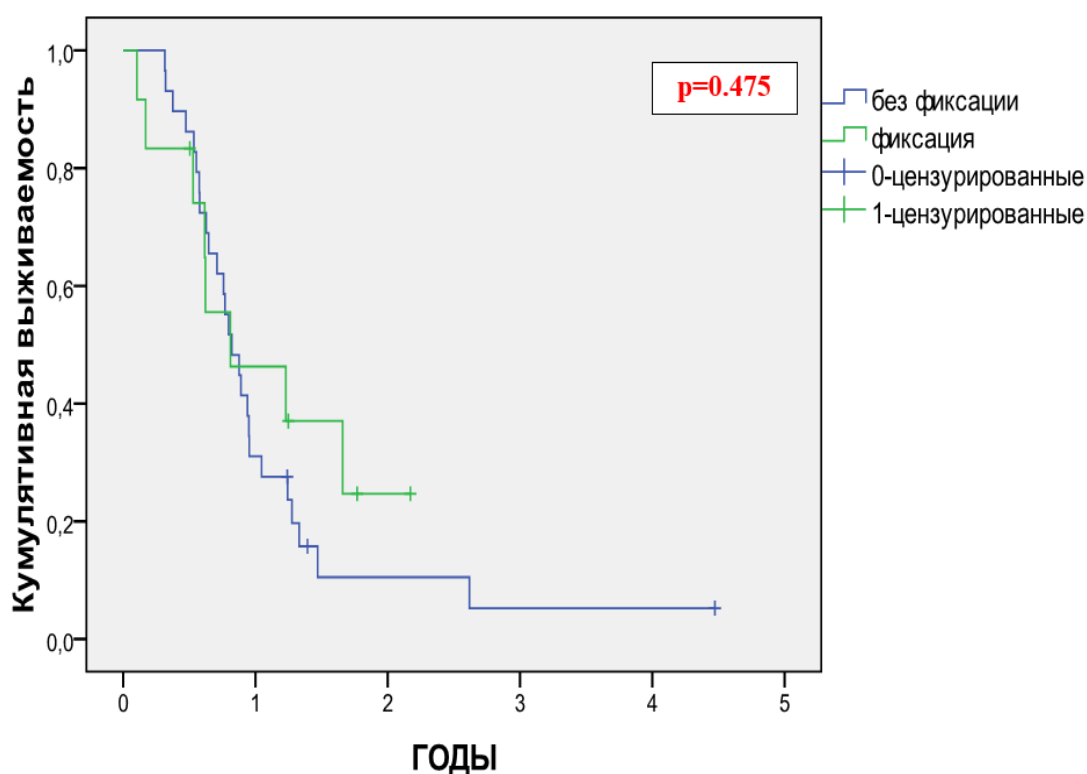


Рис. 7. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с/без использования фиксирующего устройства при проведении курса адъювантной терапии в I – IV и V классах модели RPA (РНЦРР).

Согласно одной из задач исследования по разработке программ лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с учетом прогностических факторов, в частности молекулярно-биологических маркеров, проведена оценка показателя общей выживаемости больных. Нами были выявлены достоверные различия ($p=0,027$) в группах с выявленной мутацией в гене IDH1 (экзон 4) по сравнению с пациентами, у которых она отсутствовала. При анализе эффективности проведенного лечения в зависимости от наличия делеции EGFRV3 по показателю общей выживаемости больных, в частности, с глиобластомой головного мозга достоверных различий выявлено не было ($p=0.660$) Рис.8.

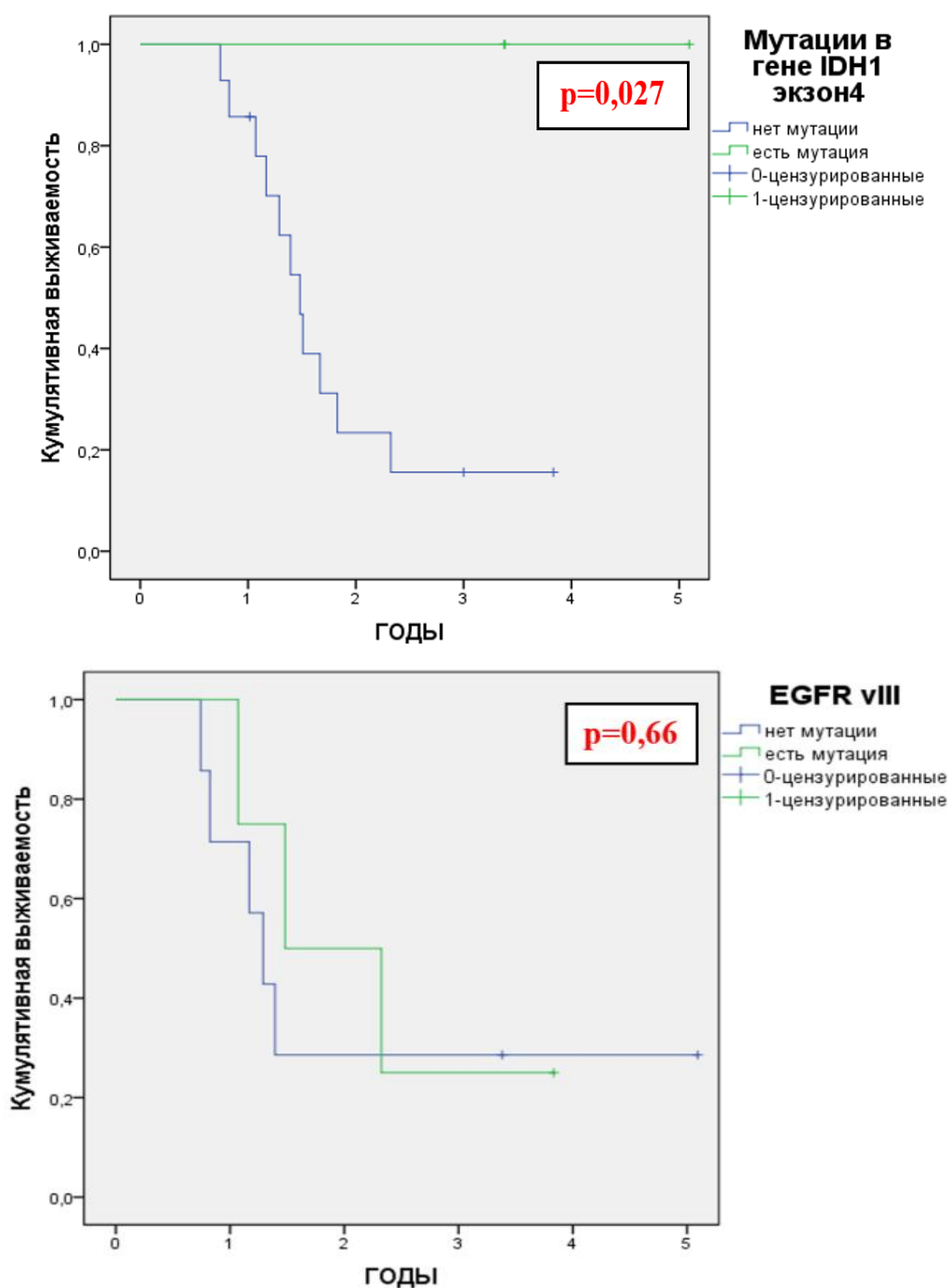


Рис. 8. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия мутации в гене IDH 1 и делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR.

В группах пациентов с/без метилирования промотора гена MGMT зарегистрировано достоверные различия в их выживаемости в сторону её увеличения при проведении специального лечения больных при наличии метилирования промотора гена MGMT ($p=0.013$), что несомненно является важным фактором прогнозирования при назначении адъювантной

химиотерапии больным с глиобластомой головного мозга. При выявлении метилирования промоторной области гена PRDX1 у 12 из 16 больных (75%) показатель общей 3-х летней выживаемости составил 40%, в то время как при его отсутствии ни один больной не пережил 2-х летнего периода (различия близки к статистически значимым $p=0,088$) Рис. 9.

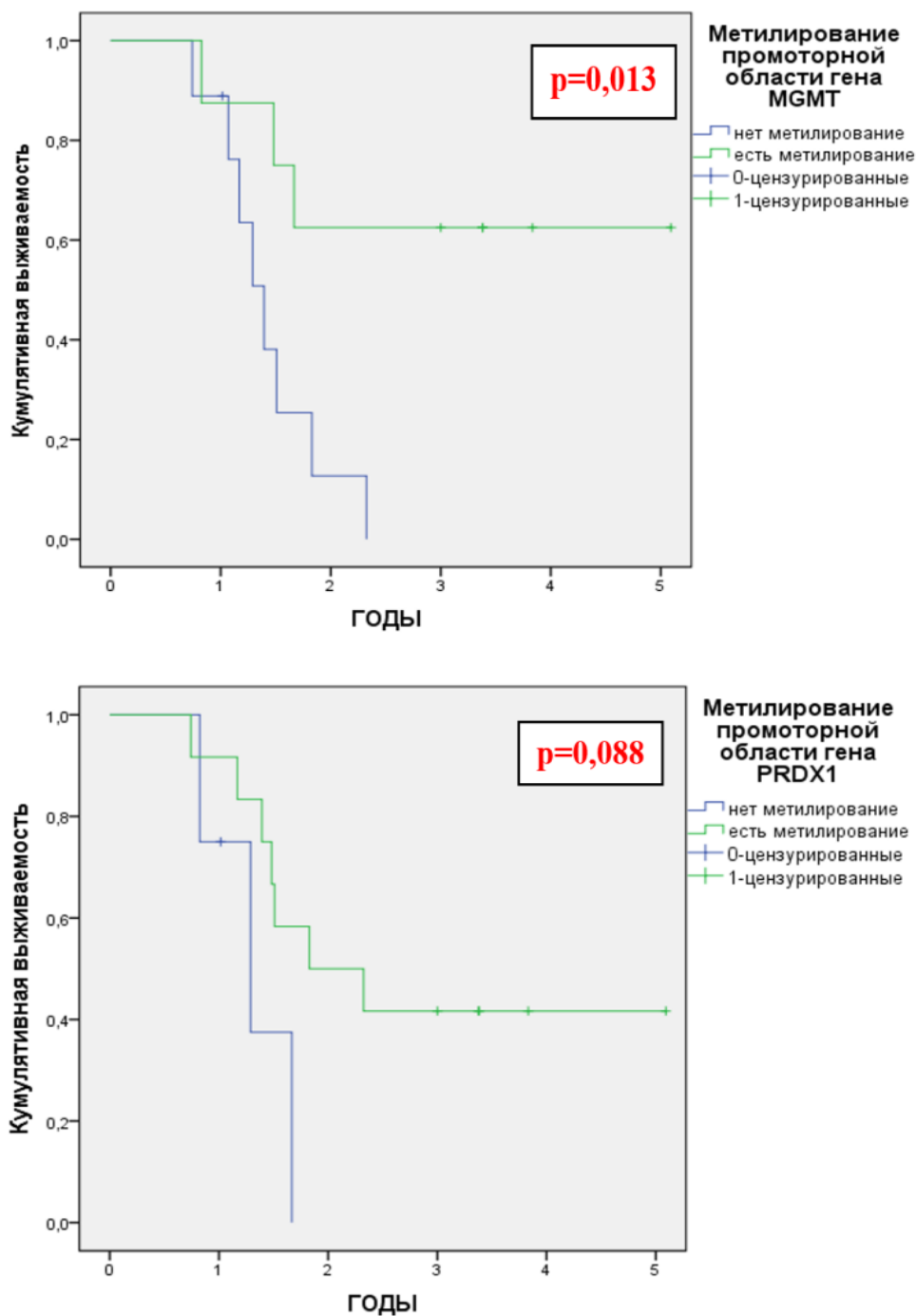


Рис. 9. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия метилирования промоторной области гена MGMT и от статуса метилирования промоторной области гена PRDX1.

В перспективном плане дальнейшие исследования в этом направлении позволят, наряду с клиническими и терапевтическими факторами, использовать молекулярно-биологические маркеры в качестве самостоятельных независимых факторов прогноза у больных с первичными высокозлокачественными опухолями головного мозга.

Результаты проведенного исследования, базирующиеся на практическом применении разработанной в РНЦРР адаптированной модели классификации RPA легли в основу рекомендованного алгоритма выбора индивидуальной программы лечения больного первичной глиомой головного мозга высокой степени злокачественности (Блок –схема 1).

На основе проведенного анализа оценки показателей общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности нами был разработан алгоритм выбора индивидуальной программы лечения пациента [Блок-схема 1]. С учетом реалий разработанной в РНЦРР адаптированной модели классификации RPA созданный алгоритм лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в первую очередь позволяет упростить работу клиницистов в плане определения оптимальной тактики введения данного контингента больных.

Заключительный диагноз первичной глиомы головного мозга высокой степени злокачественности (grade III / IV) ставиться уже после операции, по итогам иммуногистохимического исследования полученного гистологического материала. Изначально следует определить к какому классу злокачественности относится диагностированная опухоль головного мозга к глиомам низкой или высокой степени злокачественности. Дальнейшее изменение тактики специального лечения проводится в зависимости от степени злокачественности первичной опухоли головного мозга. При анапластической астроцитоме (grade III), относящейся к I классу модели RPA (РНЦРР), основной методикой лечения является радиотерапия с РОД 2-3Гр. с включением в объем облучаемых тканей ложа или остаточной опухоли

головного мозга, с подведением СОД 56 или 48Гр соответственно. При анапластической астроцитоме (grade III), относящейся к II - IV классам модели RPA (РНЦРР), проводится адъювантный химиолучевой этап лечения, который заключается в реализации курса радиотерапии с РОД 2-3Гр до СОД 62-51Гр, соответственно с одновременным приемом Темозоломида в дозе 75мг/м² за 30-40 минут до сеанса облучения. В последующем, на момент достижения намеченной суммарной очаговой дозы, проводится 2 - 3 курса адъювантной химиотерапии по схеме Темозоломид 200мг/м² с 1 по 5-й дни с интервалами 23 дня. После выполнения повторной МРТ с/без контрастного усиления оценивается эффективность лечения. При стабилизации процесса проводится 3 - 4 консолидирующих курсов химиотерапии по аналогичной схеме, и при достижении полной ремиссии специальное лечение заканчивается и проводится динамическое наблюдение. В том случае если отмечено прогрессирование заболевания возможно: 1) проведение повторного хирургического удаления рецидива опухоли; 2) проведение химиотерапии 2-й линии по схеме Авастин + Иринотекан; 3) проведение повторного курса радиотерапии. При глиобластомах, принадлежащих к V классу модели RPA (РНЦРР), проводится курс радиотерапия с РОД 2-3Гр с включением в объем облучаемых тканей ложа или остаточной опухоли головного мозга с подведением суммарной очаговой дозы СОД 62-51Гр соответственно. При глиобластомах, относящихся к II - IV классам модели RPA (РНЦРР), проводится химиолучевое лечение, а именно радиотерапия с РОД 2-3Гр до подведения СОД 62-51Гр соответственно с одновременным ежедневным приемом Темозоломида в дозе 75мг/м² за 30-40минут до сеанса радиотерапии. После проведения 2 - 3 курсов химиотерапии по схеме Темозоломид 200мг/м² (с 1 по 5й дни с интервалами 23 дня) выполняется МРТ с/без КУ. В случае стабилизации процесса проводятся еще 3 - 4 курса химиотерапии по вышеуказанной схеме и при достижении стабилизации процесса после завершения специального лечения проводится динамическое наблюдение (МРТ с/без КУ). В ситуации, когда выявлено прогрессирование основного

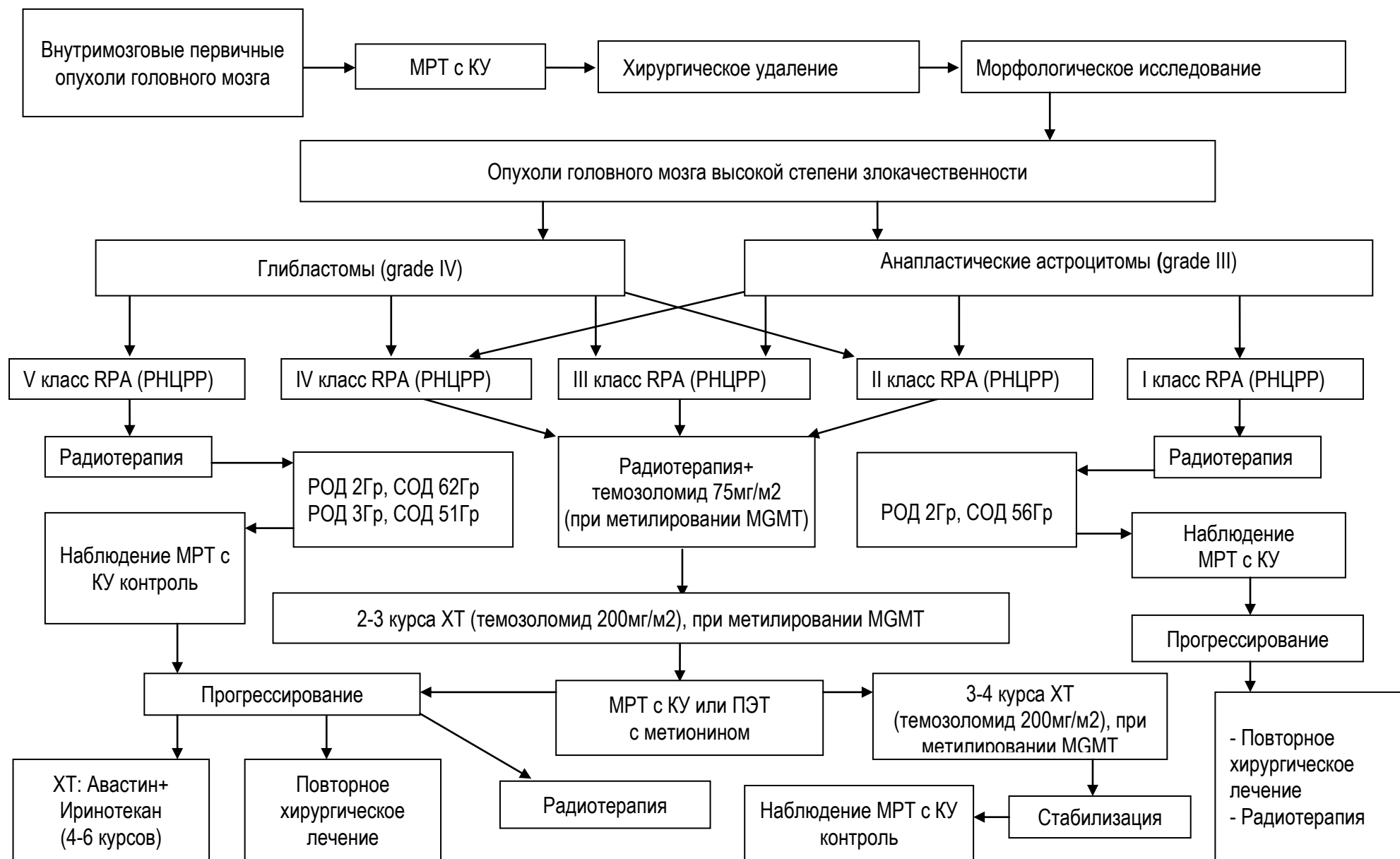
заболевания, проводится несколько курсов 2-й линии полихимиотерапии по схеме Авастин + Иринотекан. После контрольного МРТ с/без КУ головного мозга, при котором регистрируется стабилизация процесса, необходимо продолжение курсов ПХТ, а в случае отсутствия полной ремиссии возможна попытка проведения повторного хирургического удаления опухоли или проведения повторного курса радиотерапия.

Необходимо подчеркнуть, что во всех случаях, когда по данным МРТ с/без КУ невозможно чётко установить окончательный результат проведенного лечения, с целью дифференцировки постлучевых изменений и продолженного роста опухоли целесообразно выполнение ПЭТ с метионином.

В случаях, если изначально у впервые выявленного больного с опухолью головного мозга, возникает угроза жизни пациента из-за нарастающего отека головного мозга или наличие признаков внутримозгового кровоизлияния, на первом этапе в обязательном порядке проводится хирургическое лечение образования. В дальнейшем специальное лечение проводится в соответствии с представленным данным алгоритмом (блок-схема 1)

Таким образом, разработанный нами лечебный алгоритм, в силу своей доступности и эффективности, может быть внедрен без каких-либо дополнительных материальных затрат в работу нейрохирургов, радио- и химиотерапевтов специализированных онкологических учреждений практического здравоохранения.

Блок-схема 1. Алгоритм лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.



ВЫВОДЫ.

1. Ведущими факторами, влияющими на эффективность программ адъювантного лечения первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности, являются: возраст больного его функциональное состояние (индекс Карновского) перед адъювантным курсом лечения и степень злокачественности опухолевого процесса.
2. Разработан отечественный вариант классификации RPA, основанный на наиболее значимых прогностических факторах при глиомах высокой степени злокачественности в сравнении с общепринятой классификацией RPA, позволяющий выделять группы больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозом заболевания.
3. В выборе режима адъювантного лечения больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности разработанный вариант классификации RPA оказался более эффективным по сравнению с общепринятой классификацией RPA по показателям общей кумулятивной выживаемости ($p=0.0000$) и ($p=0,073$), соответственно.
4. Использование традиционного режима фракционирования показано в группах пациентов I - IV классов отечественного варианта классификации RPA ($p=0.029$). В группе больных V класса возможно использование среднего режима фракционирования ($p=0.597$), а также показано проведение адъювантного лечения в промежуток времени, не ранее 4-х недель после хирургического вмешательства ($p=0.044$).
5. Применение фиксирующих устройств при проведении радио- и химиорадикотерапевтического лечения в группе пациентов V класса отечественного варианта классификации RPA не улучшает показатель общей выживаемости больных ($p=0.206$).

6. Суммарные очаговые дозы в диапазоне 60 - 62 Гр являются обязательным фактором радикального лечения глиом головного мозга высокой степени злокачественности. При подведенной дозе менее 60Гр показатель общей 2-х летней выживаемости составляет 20%, а при дозе 60 Гр и более - 60% ($p=0.000$).
7. Применение молекулярно-биологических маркеров (мутации в генах IDH1 и IDH2, EGFR и определение статуса метилирования генов MGMT и PRDX1) у пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности позволяет использовать их в качестве самостоятельных независимых факторов прогноза.
8. В группе больных (grade IV) II - IV классов отечественного варианта классификации RPA необходимо проводить комплексное лечение с применением химиотерапевтического компонента только при выявлении метилирования промоторной области гена MGMT ($p=0.013$).
9. Предлагаемый для практического применения алгоритм планирования адъювантной терапии первичных астроцитарных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности позволяет реализовывать наиболее оптимальный вариант специального лечения для данной категории нейроонкологических больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Современное радикальное радио- и химиорadiотерапевтическое лечение первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности должно проводиться с применением высокотехнологичной конформной радиотерапии на медицинских линейных ускорителях с необходимым подведением радикальных радиотерапевтических доз.

2. Больным I - IV классов модели RPA (вариант РНЦРР) проведение радио- и химиорадиотерапевтического этапов лечения необходимо начинать в сроки от 2 до 4 недель после операции (после заживления операционной раны), в то время как пациентам V класса - не ранее 30 - 40 дней после хирургического вмешательства.
3. В процессе специального радикального лечения больным 50 лет и старше при реализации радиотерапевтического этапа может быть использован экономически более выгодный режим среднего фракционирования (РОД= 3 Гр).
4. Больным I - V классов модели RPA (вариант РНЦРР) рекомендуется проведение адъювантной самостоятельной радиотерапии (монорежим). Больным II - IV классов показано проведение сочетанной адъювантной химиорадиотерапии.
5. Больным I - IV классов модели RPA (вариант РНЦРР) обязательным условием считается использование индивидуальных иммобилизирующих устройств (термопластические маски). Больным V класса старше 50 лет их применение носит рекомендательный (необязательный) характер.
6. Реализация сочетанной адъювантной радиохимиотерапии с применением Темозоломида показана при выявлении гиперметилированного фенотипа опухоли, том числе, при метилировании промоторной области гена MGMT, метилировании гена MGMT, а также при глиобластомах с выявленным метилированием «тела» гена MGMT.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. **Измайлов Т.Р.** Факторы риска и отдаленные результаты лечения при опухолях головного мозга 3 – 4-й степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2010. - №1. - С. 5. [URL: <http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v10/v10.htm> (дата обращения: 12.02.2010)]
2. **Измайлов Т.Р.** Отдаленные результаты лечения при опухолях головного мозга 3 – 4 степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вопросы онкол. – 2010Т.56. - №5. - С.565-570.
3. **Измайлов Т.Р.** Опухоли головного мозга. Общие принципы современной диагностики и лечения / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Поволжский Онкологический Вестник. – 2010. - №3. - С.9-14.
4. Паньшин Г.А. Роль прогностических факторов при лучевой терапии первичных злокачественных глиом головного мозга 3-ей степени злокачественности (Grade III) / Г.А. Паньшин, П.В. Даценко, **Т.Р. Измайлов**, В.К. Зотов // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2011. - №1. - С. 12-12. [URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v11/papers/panshin_v11.htm (Дата обращения: 20.04.2011)]
5. Паньшин Г.А. Лучевая терапия глиобластом 3-4 степени злокачественности / Г.А. Паньшин, **Т.Р. Измайлов**, П.В. Даценко // Журнал радиационная онкология и ядерная медицина. Москва. – 2011. - №1. -С.24-29.

6. Valcov M. Post-Operative irradiation volume and survival of patients with hide-grade malignant gliomas / M. Valcov, **T. Izmailov**, A. Dyachenko, G. Panshin, P. Dotsenko // Multidisciplinary Cancer Congress. - Stockholm. - 2011 [URL: http://www.ecco-org.eu/ecco_content/2011Stockholm_ScientficProgramme_print/index.html#/113/zoomed (Дата обращения: 9.20.2011г.)]
7. **Измайлов Т.Р.** Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1) / **Т.Р. Измайлов**, П.В. Даценко, Г.А. Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2011. - №3. - С. 31-42. [URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmt_v11.htm (Дата обращения: 10.10.2011г.)]
8. Grijbovski A.M.Epidemiology and survival of brain tumors in the Arkhangelsk region, Russia in 2000-2009 / A.M. Grijbovski, N.A. Glukhareva, M.Y. Valkov, **T.R. Izmailov**, A.A. Dyachenko// Multidisciplinary Cancer Congress. - Stockholm. - 2011 [URL:<http://www.poster-submission.com/board/> (Дата обращения: 9.20.2011г.)]
9. **Измайлов Т.Р.** Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 2) / **Т.Р. Измайлов**, П.В. Даценко, Г.А. Паньшин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2011. -№4. - С. 39-54. [URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmp2_v11.htm (Дата обращения: 05.01.2012г.)]
10. Омаров А.Д. Лечение гидроцефалии опухолевой этиологии. Современное состояние проблемы / А.Д. Омаров, Д.Н. Копачев, А.З.

Саникидзе, Д.И. Пицхелаури, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко, **Т.Р. Измаилов** // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2011. - №4. - С. 250-263. [URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/omarov_v11.htm (Дата обращения: 05.01.2012г.)]

11. **Измайлов Т.Р.** Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 2) / **Т.Р. Измайлов**, П.В. Даценко, Г.А. Паньшин // Вестник Росс. Асс. Радиологов. – 2011. - №4. - С.90-96.
12. **Измайлов Т.Р.** Стратегия лечения глиом 3 степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Материалы VII Международной научно-практической конференции «Научная индустрия европейского континента - 2011» Прага. - С.34-37.
13. **Измайлов Т.Р.** Развитие нейрохирургической службы в России / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2012. - №1. - С. [URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/izm_v12.htm (Дата обращения: 20.06.2012)]
14. **Izmailov T.R.** NewRPA-classification (adapted version RSCRR) for brain tumors grade 3-4 / **T.R. Izmailov**, G.A. Panshin, P.V. Datsenko // ESTRO 31. Barcelona. – Spain. – 2012. [URL: http://www.estro-events.org/Documents/ESTRO31_abstract_book_PRESSEWEB_LowRes.pdf [S.407], [EP-1027] (Дата обращения: 30.05.2012г.)]
15. **Измайлов Т.Р.** Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1): возраст и степень злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко //

- Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 2 (50). - С.11-17 [URL: http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2012/2/files/soj_2012_2_11-17.pdf (Дата обращения: 02.06.2012г.)]
16. **Измайлов Т.Р.** Роль возраста и степени злокачественности в выборе режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин, П.В. Даценко // Вопросы онкол. – 2012. - Т.58. - №3. - С.374-379.
 17. **Измайлов Т.Р.** Роль функционального состояния и классов RPA в выборе режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин, П.В. Даценко // Вопросы онкол. - 2012. - Т.58. - №3. - С.369-373.
 18. **Измайлов Т.Р.** Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 2): функциональное состояние и классы RPA/ **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин, П.В. Даценко // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 3 (51). - С.54-59 [URL: http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/2012/3/files/soj_2012_3_54-59.pdf (Дата обращения: 01.09.2012г.)]
 19. **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 // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – 2012. - №3. - С. [URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/izm2_v12.htm (Дата обращения: 04.10.2012г.)]
 20. **Измайлов Т.Р.** Роль классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин, П.В. Даценко, В.К. Зотов // Вопросы онкол. – 2012. - Т.58. - №4. - С.521-526

21. **Izmailov T.R.** Fractionating variants for brain tumors grade 3-4 / **T.R. Izmailov**, G.A. Panshin, P.V. Datsenko // European Association of Neurooncology. - 2012. - Marseille. - France 2012. - P.081[URL:<http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?sKey=91e0237b-92ce-4f1c-abd1-6f100828489e&cKey=dac9cc1e-33d2-424e-9487-671b0eefbb33&mKey=%7bA989CFB1-2788-43BA-8E35-42A3C3A69958%7d> (Дата обращения: 21.02.2013г.)]
22. Дяченко А.А. Первичные злокачественные новообразования центральной нервной системы в Архангельской области: структура и динамика эпидемиологических показателей в 2000-2011 гг. / А.А. Дяченко, А.В. Субботина, **Т.Р. Измайлов**, Н.А. Глухарева, А.В. Красильников, А.М. Гржибовский, М.Ю. Вальков // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии". - 2013. - №1. [URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov2_v13.htm(Дата обращения: 29.03.2013г.)]
23. Дяченко А.А.Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы) / А.А. Дяченко, А.В. Субботина, **Т.Р. Измайлов**, А.В. Красильников, М.Ю. Вальков // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии". - 2013. - №1 [URL: http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v13/papers/valkov1_v13.htm(Дата обращения: 29.03.2013г.)]
24. **Измайлов Т.Р.** Лечение глиом высокой степени злокачественности в зависимости от класса RPA / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко // Поволжский Онкологический Вестник. - 2012. - №1. - С.34-41.
25. **Измайлов Т.Р.** Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Паньшин,

- П.В. Даценко // Поволжский Онкологический Вестник. - 2012. - №3. - С.31-42.
26. **Измайлов Т.Р.** Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ(время-доза-фракционирование) / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин, С.М. Милюков, П.В. Даценко // Вопросы онкол. – 2013. - Т.59. - №5. - С.629-635
27. **Измайлов Т.Р.** Прогностические факторы лучевой терапии при глиомах центральной нервной системы высокой степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин, П.В. Даценко // Поволжский Онкологический Вестник. - 2013. - №2. - С.17-27.
28. **Измайлов Т.Р.** Риск развития тромбозов сосудов нижних конечностей и лучевая терапия глиом высокой степени злокачественности / **Т.Р. Измайлов**, М.В. Петрова, Г.А. Панышин, З.С. Цаллагова, А.А. Моргунов, П.В. Даценко // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2013. - Т.8. - № 4. - С32-36.
29. **Измайлов Т.Р.** Выбор программ лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности/ **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин, П.В. Даценко // Нейрохирургия. – 2013. - №4. – С.26-32.
30. Анашкина М.В. Влияние объема хирургического вмешательства на результаты комплексного лечения анапластических астроцитом (GRADE III) головного мозга./ М.В. Анашкина, Г.А. Панышин, С.М. Милюков, **Т.Р. Измайлов** // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии". – 2014. - №1. [URL: http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v14/papers/anashkina_v14.htm (Дата обращения: 25.11.2014г.)]

31. **Izmailov T.R.** Combined treatment of primary malignant brain tumors (Anaplastic astrocytomas - grade 111) / **T.R. Izmailov**, G. A. Panshin, M.V. Anashkina // 11th Congress of the European Association of NeuroOncology. – Turin. - Italy. – 2014. – P. 17.42
32. Петрова М.В. Профилактика тромботических осложнений у больных злокачественными глиомами/ М.В. Петрова, Г.А. Паньшин, **Т.Р. Измайлов** // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № 36. - С. 14-17.
33. **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, П.В. Даценко // Вопросы онкологии. - 2013. - Т. 59. - № 5. - С. 629-635.
34. Солодкий В.А. Анализ предикторов, влияющих на результаты комплексного лечения анапластических астроцитом (GRADE III) головного мозга. / В.А. Солодкий, Г.А. Паньшин, Ю.М. Бычков, М.В. Анашкина, С.М. Милюков, **Т.Р. Измайлов** // Вопросы онкологии. - 2015. - № 1. - С. 25-30
35. Милюков С.М. Прогностическое значение некоторых клинических и биологических факторов при комбинированном и комплексном лечении глиом головного мозга низкой степени злокачественности. / С.М. Милюков, Г.А. Паньшин, Н.В. Харченко, М.А. Кунда, Г.М. Запиров, **Т.Р. Измайлов** // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии". - 2015. - №2. - №1 [URL: http://vestnik-mcrr.ru/vestnik/v15/papers/milyukov_v15.htm (Дата обращения: 16.07.2015г.)]
36. Даценко П.В. Выбор программ лечения при глиомах высокой степени злокачественности с учетом адаптированной версии классификации

- РРА. / П.В. Даценко, **Т.Р. Измайлов**, Г.А. Панышин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2014. - Т.2. - №6. - С. 16-27.
37. **Измайлов Т.Р.** Результаты комплексного лечения пациентов с первичной глиобластомой головного мозга / **Т.Р. Измайлов** // Вестник "Российского научного центра рентгенорадиологии". – 2015. - №4. [URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v15/papers/izmailov_v15.htm]
38. **Измайлов Т.Р.** Лучевая терапия злокачественных глиом головного мозга // Актуальные вопросы лучевой диагностики и онкологии / **Т.Р. Измайлов** // Москва – РНЦРР - 07.09.07г., С. 39
39. Милюков С.М. Влияние различных режимов фракционирования дистанционной лучевой терапии на время дифференцировки и показатель общей выживаемости супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (grade II). / С.М. Милюков, Г.А. Панышин, Н.В. Харченко, М.А. Кунда, З.С. Цаллагова, Г.М. Запиров, Т.В. Устинова, **Т.Р. Измайлов** // Конгресс российской ассоциации радиологов. Материалы. - СПб. - 2015. - С. 238.
40. Панышин Г.А. Влияние прогностических факторов на эффективность лучевой терапии первичных злокачественных глиом головного мозга (III степень) / Г.А. Панышин, **Т.Р. Измайлов**, П.В. Даценко // Stredoevropsky Vestnikpro Vedula Vyzkum. - 2015. - Т. 51. - С. 22.
41. Милюков С.М. Результаты лечения глиом низкой степени злокачественности с учетом ряда прогностических факторов. / С.М. Милюков, Г.А. Панышин, Н.В. Харченко, Ю.М. Бычков, М.А. Кунда, М.М. Запиров, А.А. Фарстов, Н.В. Заякина, **Т.Р. Измайлов** // III Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи. – Москва. – 2015.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АА - анапластические астроцитомы.

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения.

Гр - Грей.

ГБ - глиобластома.

ИГХ - иммуногистохимия.

ИК - индекс Карновского.

КТ - компьютерная томография.

КУ - контрастное усиление.

ЛТ - лучевая терапия.

ЛУЭ - линейный ускоритель электронов.

МРТ - магнитно-резонансная томография.

ОГМ - опухоли головного мозга.

ПХТ - полихимиотерапия.

РОД - разовая очаговая доза.

СОД - суммарная очаговая доза.

ЦНС - центральная нервная система.

EGFR - эпидермальный фактор роста опухоли

IDH1 - изоцитратдегидрогеназы-1

IDH2 - изоцитратдегидрогеназы-2

MGMT - 6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза

MLC - многолепестковый коллиматор.

OS - общая выживаемость.

PRDX1 - ген синтеза пероксиредоксина.

RPA - рекурсивный анализ разделения.