

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России)**

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**

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

**Научные консультанты:
член-корр. РАН,
профессор В.А. Солодкий
д.м.н., профессор Г.А. Паньшин**

Москва - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 13 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | |
| 2.1. Клиническая характеристика материала..... | 50 |
| 2.2. Предлучевая подготовка больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности..... | 60 |
| 2.3. Варианты фракционирования и уровни суммарных очаговых доз при первичных глиомах головного мозга высокой степени злокачественности.... | 63 |
| 2.4. Молекулярно-биологические исследования..... | 71 |
| 2.5. Методы статистической обработки данных..... | 72 |
| ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ВАРИАНТА КЛАССИФИКАЦИИ RPA И ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ) | |
| 3.1. Оценка эффективности разработанного отечественного варианта классификации RPA, по сравнению с общепринятыми классификациями RPA-RTOG..... | 74 |
| 3.2. Оценка прогностической роли факторов риска, влияющих на эффективность адьювантного лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности..... | 87 |
| ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ (ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ) | |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.1. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от величины разовой очаговой дозы радиотерапии..... | 90 |
| 4.2. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от возраста < > 50 лет.... | 96 |
| 4.3. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с/без применения химиотерапии..... | 100 |
| 4.4. Выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при применении эквивалентных суммарно очаговых доз при различных режимах фракционирования..... | 103 |
| 4.5. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от сроков начала адъювантной терапии | 110 |
| 4.6. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от молекулярно-генетических повреждений..... | 113 |
| 4.7. Токсические проявления при применении эквивалентных суммарно очаговых доз при различных режимах фракционирования..... | 119 |
| ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НА ГАММАТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ УСТАНОВКАХ И МЕДИЦИНСКИХ УСКОРИТЕЛЯХ ЭЛЕКТРОНОВ..... | 120 |
| ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ..... | 135 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 140 |
| ВЫВОДЫ..... | 151 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 153 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 155 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА – анапластические астроцитомы.
- АД - артериальное давление.
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения.
- Гр - Грей.
- ГБ – глиобластома.
- ИГХ - иммуногистохимия.
- КСФ - колониестимулирующий фактор.
- КТ - компьютерная томография.
- ЛТ - лучевая терапия.
- ЛУЭ - линейный ускоритель электронов.
- МРТ - магнитно-резонансная томография.
- МТС - метастазы.
- МэВ - мегаэлектронвольт.
- ОГМ - опухоли головного мозга.
- ПХТ - полихимиотерапия.
- ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография.
- РИП - расстояние источник-поверхность.
- РОД - разовая очаговая доза.
- СОД - суммарная очаговая доза.
- ЦНС - центральная нервная система.
- MLC - многолепестковый коллиматор.
- MMSE - шкала оценки психического статуса.
- NF - нейрофиламенты.
- NSE - нейроспецифическая энолаза.
- OS - общая выживаемость.
- PFS - безрецидивная выживаемость.
- RPA - рекурсивный анализ разделения.
- Sn - синаптофизин.

ВВЕДЕНИЕ

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 (*Hottinger AF, Yoon H et all. 2009*).

В России в 2000 г. выявлено 2824 больных с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли головного мозга, а в 2012г. диагностировано уже 3688 случаев данного заболевания, то есть прирост заболеваемости за 10 лет составил 44,86 %. (*А.Д.Каприн, В.В.Старинский 2013*). 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, астроцитомы) 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 all. 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 адьювантной 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 адьювантного 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 изоэффективной дозы, аналогичной при использовании классической методике 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.

Надеемся, что полученные нами данные будут полезны для дальнейшего улучшения результатов лечения этой категории больных.

Цель настоящего 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 химиорадиотерапевтического 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.

Новизна исследования:

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

высококачественными 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.

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 исследования.

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 43 печатных работ в медицинских журналах, из них 27 в журналах, рецензируемых ВАК.

Объем и структура 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1. Эпидемиология и этиология.

Согласно официальной статистике наиболее высоки стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости опухолями ЦНС в развитых индустриальных странах [62, 112, 150]. В Западной Европе, Северной Америке, Австралии и Южной Корее заболеваемость опухолями ЦНС, включая менингиомы, составляет 6-19 случаев на 100 тысяч мужского и 4-18 случаев на 100 тысяч женского населения. По данным центрального регистра опухолей головного мозга США (Central Brain Tumor Registry of the United States - CBTRUS), в 2004-2008 гг. в США заболеваемость доброкачественными и злокачественными новообразованиями ЦНС составляла 16,1 (95% доверительный интервал (ДИ), 16,0-16,2) на 100 тысяч мужского и 19,2 (95% ДИ, 19,1-19,3) на 100 тысяч женского населения. В соответствии с американской статистикой, в период с 2004 по 2008 гг. средняя стандартизованная по возрасту заболеваемость незлокачественными (доброкачественными и пограничными) опухолями составляла 12,6 на 100 000 для всего населения и 16,9 на 100 000 в возрастной категории старше 20 лет. Соответствующие показатели для злокачественных опухолей были почти вдвое меньше – 7,3 и 8,9 на 100 000 соответственно [25, 42, 54, 56, 112, 204].

Малодоступными являются сведения о заболеваемости отдельными гистологическими вариантами первичных опухолей ЦНС. Наиболее часто из нейроэпителиальных (глиальных) опухолей в развитых странах встречаются глиобластомы. Заболеваемость глиобластомами (4 степень гистопатологической дифференцировки ВОЗ) в Америке, Европе и Великобритании варьирует в пределах 3,2-3,4 на 100 тыс. населения [42, 54, 56, 143, 204]. Другие опухоли, такие как пилоцитарная астроцитома, инвазивная астроцитома, олигодендроглиома – встречаются значительно реже [37, 42, 146].

Существуют некоторые противоречия в оценке динамики заболеваемости первичными опухолями ЦНС. Согласно многим доступным литературным источникам, в 1980-90 гг. наблюдалось ежегодное повышение уровней заболеваемости на 1-2% в год [131, 158], причем как среди пожилых [27, 33, 73, 181], так и среди детей [11, 196]. Это обстоятельство, по крайней мере, частично, может быть объяснено внедрением в эти годы методов неинвазивной нейровизуализации высокого разрешения, что привело к значительному улучшению диагностики ПОГМ, особенно доброкачественных [46, 72, 120].

Данные о заболеваемости и смертности от первичных опухолей ЦНС в России представлены в проекте МАИР и ВОЗ – GLOBOCAN 2008. При этом в базе данных имеется только общая статистика новообразований ЦНС (С70-72) без разграничения по разделам МКБ и, тем более, по отдельным гистологическим нозологиям. Согласно этим данным в 2008 году в России заболеваемость первичными опухолями ЦНС (грубый показатель) составила 4,63 на 100 000 населения (общее число случаев 3342) и 2014 году – 5,55 на 100 000 населения, а стандартизованный по возрасту коэффициент заболеваемости равнялся 3,9 на 100 000 населения. Для мужчин, грубый показатель заболеваемости был несколько выше, чем для женщин – 5,09 против 4,24 на 100 000 населения, а в 2014 году 5,79 и 5,34, соответственно. Грубый показатель смертности от опухолей ЦНС составил 4,4 (общее число смертей 6277) в 2008 году и 5,07 (общее число смертей 7243), стандартизованный по возрасту показатель 3,4 на 100 000 населения. Грубые показатели смертности равнялись 4,9 и 4,0, стандартизованные - по 2,9 на 100 000 населения для мужчин и женщин, соответственно, а в 2014 году 5,39 и 4,79, соответственно [127, 204]. Данные по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России представлены на основании данных департамента международного сотрудничества министерства здравоохранения РФ [62].

2. Факторы риска заболеваемости первичными опухолями головного мозга

2.1. Химические соединения

В некоторых исследованиях было сделано предположение, правда подтверждённое статистическими данными, о повышенном риске ПОГМ у представителей определённых профессий. Несколько повышен риск заболеть глиальными опухолями у патологоанатомов и специалистов по бальзамированию [1, 146, 152, 189, 211], что, вероятно, связано с воздействием формалина. В то же время у работников химической промышленности, занятых на производстве этого слабого карцерогена риск заболеть ПОГМ превышают стандартные показатели [189]. Повышенный риск заболеть глиальными опухолями отмечался также у врачей [108], пожарных [114, 129, 195, 227]. Некоторые исследования указывают на повышенный риск заболеть глиомами при хроническом производственном контакте с пластиком [159, 227], резиной [50, 51, 159, 227], соединениями мышьяка и ртути, а также нефтепродуктами [23, 126, 134, 163, 218].

2.2. Диета

Потенциально нейроканцерогенные N–нитрозо-соединения [103, 199, 200] содержатся в консервированных и копченых продуктах, либо могут образовываться в желудке после приема пищи, богатой их химическими предшественниками – нитратами/нитритами и вторичными аминами. Образование этих канцерогенов предотвращается витаминами С и Е. Во многих эпидемиологических исследованиях было показано, что избыточное потребление копченого мяса, вареной ветчины и жареного бекона приводит к повышению риска развития глиальных опухолей [30, 31, 88, 89, 113] за счет наличия в них N–нитрозо-соединений [89, 97, 103], нитратами/нитритами и вторичными аминами, тогда как высокая частота потребления фруктов, свежих овощей, витамина С [30, 113], а также зерновых продуктов [14, 46, 88, 157] этот риск снижала.

2.3. Табакокурение.

У взрослых не обнаружено взаимосвязи между курением и риском возникновения глиальных опухолей [30, 228]. В популяционном исследовании дизайна случай-контроль, части глобальной программы SEARCH (Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans), проведенном в семи странах обнаружена слабая ассоциация между курением отца и риском развития астроглиальных опухолей у ребенка, по сравнению с потомством некурящих и не подверженных производственной экспозиции отцов [51]. Однако в другом исследовании такой взаимосвязи обнаружено не было [138]. Следует подчеркнуть, что в монографии Международного агентства по изучению рака (МАИР) центральная нервная система в качестве мишени канцерогенного действия продуктов табакокурения не указана [90].

2.4. Ионизирующие излучения

Рентгеновское излучение, примененное с терапевтической целью, представляет собой единственный внешний фактор, чья роль в возникновении злокачественных опухолей головного мозга доказана. В нескольких исследованиях было показано увеличение риска опухолей ЦНС (глиом, примитивных нейроэктодермальных опухолей) у детей, получавших профилактическое облучение головного мозга по поводу острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [35, 116, 136, 141, 165, 171, 212], причем ПОГМ развиваются через 7-9 лет после лучевой терапии [35, 141]. Наиболее высокий риск развития ПОГМ выявлен у самых маленьких больных ОЛЛ в возрасте младше 5-6 лет [212]. Как было установлено в большом ретроспективном когортном исследовании, включавшем 9 720 больных ОЛЛ, пролеченных в 1972-1988 гг., с использованием облучения головного мозга, с целью профилактики нейролейкоза привело к семикратному увеличению риска развития любого рака и 22-кратному увеличению риска возникновения глиом и примитивных нейроэктодермальных опухолей головного мозга [136].

Во Франции и Великобритании для оценки риска возникновения вторых злокачественных опухолей после лучевой и химиотерапии была прослежена

когорта, состоявшая из 4400 детей, получавших лечение по поводу рака [116]. При этом был выявлен повышенный риск заболевания опухолями ЦНС и нейрофиброматозом. В когортном исследовании Neglia с соавторами [136, 170, 184] у 14000 детей, переживших как минимум 5 лет после лечения злокачественных опухолей, в дальнейшем был повышен риск развития глиом и менингиом после первоначального радиационного воздействия. Следует подчеркнуть, что риск развития глиомы возрастал только у детей, облученных в возрасте младше 5 лет.

В то же время, согласно консенсусу экспертов ВОЗ, убедительные доказательства повышенного риска заболеть солидными опухолями, кроме рака щитовидной железы, у населения заражённых Чернобыльской радиацией областей в настоящее время отсутствуют [10, 13, 81].

2.5. Неионизирующее электромагнитное излучение

На сегодняшний день нет достаточных оснований считать производственный, либо бытовой контакт с электромагнитными полями определенным фактором риска возникновения опухолей ЦНС, поскольку в серии эпидемиологических исследований их связь с заболеваемостью была либо достаточно слабой [24, 210], либо вообще отсутствовала [76, 101, 160, 203, 220]

Как известно, сотовые мобильные телефоны работают на радиочастотах, спектр которых находится между коротковолновыми радиочастотами (FM радио) и сверхвысокими частотами, используемыми в микроволновых печах и для радарных и спутниковых станций. В последние десятилетия использование мобильных телефонов во всем мире возросло многократно. При этом синхронно повышалось внимание средств массовой информации к возможным негативным последствиям этих критически необходимых сегодня средств связи, главным образом, связанным с повышенным риском развития ПОГМ. Однако достаточных доказательств этому до настоящего времени получено не было [84, 91, 92, 109, 118, 132, 176].

Вместе в тем единственное эпидемиологическое исследование дизайна случай-контроль, в котором была обнаружена такая взаимосвязь, было проведено в Швеции на 649 взрослых больных злокачественными ПОГМ, выявленных в 1997-2000 гг. [80]. При использовании аналоговых мобильных телефонов отношение шансов для возникновения любых ПОГМ на стороне, с которой пациент обычно прикладывал телефон к уху, составило 1,85 (95% ДИ: 1,16-2,96), для астроцитом - 1,95 (95% ДИ: 1,12-3,39).

2.6. Медицинская история

Несмотря на наличие некоторых медицинских сообщений о случаях ПОГМ после травмы в месте травматического воздействия на головной мозг [8, 15, 18, 110], в эпидемиологических исследованиях эта взаимосвязь не подтверждена [77, 85, 174]. В нескольких исследованиях выявлена отрицательная взаимосвязь между глиомами и аллергическими болезнями, и состояниями, такими как астма и экзема [34, 173, 177, 217]. В популяционном исследовании дизайна случай-контроль из Великобритании снижение риска заболеть ПОГМ было зарегистрировано у субъектов, страдающих астмой, сенной лихорадкой, экземой и другими типами аллергий [175]. Это обстоятельство в какой-то мере подтверждает влияние иммунологических факторов на развитие глиом. Так, например, сообщалось о сниженном уровне иммуноглобулина Е в сыворотке больных глиомами [7, 216], что, по крайней мере, частично, может быть объяснено полиморфизмом гена интерлейкина-13 [215].

2.7. Семейные опухолевые синдромы

Некоторые наследуемые генетические синдромы связаны с риском возникновения глиом. Один из них – синдром Ли-Фромени (Li-Fraumeni), характеризующийся множеством первичных опухолей у детей и молодых взрослых, преимущественно мезенхимального происхождения, включая опухоли головного мозга. При это до 70% опухолей содержат мутацию гена, кодирующего белок p53, причем глиомы представляют 13% опухолей [144].

Другой генетический синдром нейрофиброматоз I типа является аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующееся множественными нейрофибромами и пятнами кофейного цвета на коже, внутрикожной пигментацией подмышечных и паховых областей, гамартомами радужной оболочки глаза, а также высокой частотой злокачественных опухолей оболочек периферических нервов, глиом зрительного нерва и других астроцитом. Распространенность заболевания составляет 1 случай на 3000 новорожденных. Пилоцитарные опухоли зрительного нерва встречаются чаще всего и значительно реже диагностируются диффузные астроцитомы и глиобластомы [114].

Нейрофиброматоз II типа также является аутосомно-доминантным расстройством, при котором обнаруживают неопластические и диспластические поражения шванновских, менингеальных и глиальных клеток. Распространённость нейрофиброматоза II типа составляет 1 случай на 40 000 новорожденных. Примерно в 80% случаев при нейрофиброматозе II типа глиомы локализуются интрамедуллярно в спинном мозге или в области конского хвоста и чаще всего морфологически представлены эпендимомы. В тоже время следует подчеркнуть, что значительно реже глиомы диагностируют интракраниально [169].

Аутосомно-доминантным заболеванием относится и синдром Теркота (Turcot), характеризующимся сочетанием аденоматозного полипоза или рака толстой кишки со злокачественными нейроэпителиальными опухолями. При 1 типе этого синдрома геном пациентов содержит дефекты в таких генах, отвечающих за репарацию, как hPMS2, hMSH2 или hMLH1, что может привести к развитию глиобластомы и не полипозному раку прямой и ободочной кишки. При 2 типе доминирует мутация гена APC и пациенты чаще страдают семейным аденоматозным полипозом толстой кишки и медуллобластомами [41].

Таким образом, более высокая вероятность развития глиомы у субъектов с наследственными синдромами в какой-то мере подтверждает гипотезу о возможном наследственном характере ПОГМ.

2.8. Наследственная предрасположенность

Известно, что члены семей больных глиомами в большей степени предрасположены к развитию ПОГМ, чем генеральная популяция. В популяционном исследовании Malmer et al. [122] изучалась частота семейных случаев астроцитомы у родственников первого порядка больных астроцитомой, диагностированных в 1985-1993 гг. в Швеции. При этом был выявлен повышенный риск заболевания астроцитомой (отношение стандартизованных коэффициентов инцидентности 3,12, 95% ДИ: 1,42-5,92), но не другими ПОГМ. В другом исследовании той же группы было показано, что кластерное накопление генетических изменений регистрируется примерно в 5% случаев глиом и примерно в 1% случаев предположительный механизм наследования относится к аутосомно-доминантному [123]. Вместе с тем гипотеза большего риска заболеть ПОГМ при наличии у родственников страдающих опухолями головного мозга из Исландии проверялась в двух других популяционных исследованиях [55, 83] и не была подтверждена, правда в несколько меньшем по количеству анализируемых случаев [55].

2.9. Генетические факторы

Полиморфизм генов, кодирующих энзимы, вовлеченные в метаболизм канцерогенов или участвующих в репарации ДНК могут быть ассоциированы с более высоким риском заболеть глиомами. В исследовании случай-контроль [59] аллелизм генов, кодирующих глутатион S-трансферазу (GSTT1 или GSTM1) и цитохром P-450 (CYP) был связан с повышенным риском заболеть астроцитомами и менингиомами. В популяционном исследовании случай-контроль в г. Сан-Франциско (США) у взрослых больных олигодендроглиомами чаще встречался генотип с делецией гена GSTT1 [99].

При глиомах высокой степени злокачественности у детей, с другой стороны, частота выявления, функционирующего аллеля GSTM1 была статистически значимо выше [61]. Кроме того, у взрослых больных риск развития глиомы был ассоциирован с функционально менее активным гомозиготным AA вариантом в кодоне 156 гена репарации ДНК ERCC2, кодирующего белок, участвующий в эксцизионной репарации нуклеотидов [38].

Однако наиболее изученной генетической патологией при опухолях головного мозга, в особенности глиомах, являются мутации гена TP53, кодирующего белок P53, который выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей [202]. Среди мутаций TP53, идентифицированных в астроцитарных опухолях головного мозга нуклеотидные замены G:C→A:T, локализованные в сайтах CpG, наиболее часты [144], особенно это характерно для глиом низкой злокачественности и происходящих от них рецидивов [38, 180].

Доминирующий механизм нуклеотидных замен G:C→A:T в сайтах CpG это дезаминирование 5-метилцитозина в указанных сайтах, что приводит к замене 5-метилцитозина на тимидин. Это происходит спонтанно, либо опосредовано различными факторами, такими как действие свободных радикалов кислорода или окиси азота, выделяемой NO₂-синтетазой в условиях хронического воспаления [145]. Но возможны и другие механизмы замен G:C→A:T. Один из них обусловлен действием алкилирующих агентов, например, метилирование промотора гена Об-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT) значимо ассоциировано с присутствием мутаций G:C→A:T в глиомах [28, 133, 214, 221]. MGMT специфически удаляет промутагенные алкильные группы с позиции Об гуанина в структуре ДНК [152]. Недостаток MGMT в гистологически нормальных тканях, окружающих опухоль у больных астроцитомами, встречается часто, тогда как у здоровых – крайне редко [182]. Тем не менее, до настоящего времени уровень Об-метилгуанина в ткани человеческого мозга пока не измерялся.

3. Морфология и клиническое течение.

Первичные опухоли головного мозга определены в Международной классификации заболеваний 10 пересмотра [219] кодом С71.0-9. В число ПОГМ не включаются имеющие собственные кодировки опухоли черепно-мозговых нервов (С72.2-С72.5) и опухоли ретробульбарного пространства (С69.6). Гистологически ПОГМ классифицированы в соответствии с рекомендациями Международной классификации заболеваний для онкологии (ICD-O) [67] и специальными классификациями для опухолей головного мозга [102, 120]. Последний пересмотр гистологической классификации ПОГМ был сделан в 2007 г. в Лионе (Франция) на конференции Международной ассоциации по исследованию рака (МАИР). В работе приняли участие 25 экспертов-патологов и генетиков. В настоящее время эта классификация состоит из 6 разделов, 87 наименований гистологических вариантов опухолей (табл. 1).

В обновленной гистологической классификации ПОГМ, наряду с традиционной оценкой по ВОЗ (от I до IV степени) присутствует оценка активности опухолевого процесса - последняя цифра в коде опухоли: цифра 3 – для злокачественных, 0 – для доброкачественных, 1 – для пограничных и неопределённых по поведению опухолей. Нетрудно заметить, что злокачественными по классификации Louis D.N. с соавторами [120] определены опухоли, имеющие II-IV степень гистопатологической классификации ВОЗ.

Опухоли нервной системы, как и другие новообразования человека, развиваются в результате клональной пролиферации при возникновении изменений в ключевых генах-регуляторах роста.

Таблица 1. Гистологическая классификация опухолей ЦНС (2007 г.)

| п/п | Код | Название | Степень злокачественности ВОЗ |
|------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------|-------------------------------|
| Опухоли нейроэпителиальных тканей | | | |
| | | <i>Астроцитомы</i> | |
| 1 | 9421/1 | Пилоцитарная астроцитома | I |
| | 9425/3 | Пиломиксоидная астроцитома | II |
| 2 | 9384/1 | Субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома | I |
| 3 | 9424/3 | Плеоморфная ксантоастроцитома | II |
| 4 | 9400/3 | Диффузная астроцитома | II |
| | 9420/3 | Фибриллярных астроцитома | |
| | 9411/3 | Гемистоцитарная астроцитома | |
| | 9410/3 | Протоплазматическая астроцитома | |
| 5 | 9401/3 | Анапластическая астроцитома | III |
| 6 | 9440/3 | Глиобластома | IV |
| | 9441/3 | Гигантоклеточная глиобластома | IV |
| | 9442/3 | Глиосаркома | IV |
| 7 | 9381/3 | Глиоматоз головного мозга | |
| | | <i>Олигодендроглиальные опухоли</i> | |
| 8 | 9450/3 | Олигодендроглиома | II |
| 9 | 9451/3 | Анапластическая олигодендроглиома | III |
| | | <i>Олигоастроцитарные опухоли</i> | |
| 10 | 9382/3 | Олигоастроцитома | II |
| 11 | 9382/3 | Анапластическая олигоастроцитома | III |
| | | <i>Эпендимальные опухоли</i> | |
| 12 | 9383/1 | Субэпендимома | I |
| 13 | 9394/1 | Миксопапиллярная эпендимома | I |

| п/п | Код | Название | Степень злокачественности ВОЗ |
|-----|--------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 14 | 9391/3 | Эпендимома | II |
| | 9391/3 | Целлюлярная | |
| | 9393/3 | Папиллярная | |
| | 9391/3 | Светлоклеточная | |
| | 9391/3 | Таницитарная | |
| 15 | 9392/3 | Анапластическая эпендимома | III |
| | | <i>Опухоли сосудистого сплетения</i> | |
| 16 | 9390/0 | Папиллома сосудистого сплетения | I |
| 17 | 9390/1 | Атипичная папиллома сосудистого сплетения | II |
| 18 | 9390/3 | Карцинома сосудистого сплетения | III |
| | | <i>Другие нейроэпителиальные опухоли</i> | |
| 19 | 9430/3 | Астробластома | I |
| 20 | 9444/1 | Хордоидная глиома третьего желудочка | II |
| 21 | 9431/1 | Ангиоцентрическая глиома | I |
| | | <i>Нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли</i> | |
| 22 | 9493/0 | Диспластическая ганглиоцитома мозжечка (Лермитт, Дюкло) | |
| 23 | 9412/1 | Десмопластическая инфантильная астроцитома/ганглиоглиома | I |
| 24 | 9413/0 | Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль | I |
| 25 | 9492/0 | Ганглиоцитома | I |
| 26 | 9505/1 | Ганглиоганглиома | I |

| п/п | Код | Название | Степень злокачественности ВОЗ |
|-----|--------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 27 | 9505/3 | Анапластическая ганглиоганглиома | III |
| 28 | 9506/1 | Центральная нейроцитома | II |
| 29 | 9506/1 | Экстравентрикулярная нейроцитома | II |
| 30 | 9506/1 | Липонейроцитома мозжечка | II |
| 31 | 9509/1 | Папиллярная глионейрональная опухоль | I |
| 32 | 9509/1 | Розеткообразующая глионейрональная опухоль IV желудочка | I |
| 33 | 8680/1 | Параганглиома | I |
| | | <i>Опухоли пинеальной области</i> | |
| 34 | 9361/1 | Пинеоцитома | I |
| 35 | 9362/3 | Пинеальная паренхимальная опухоль промежуточной дифференцировки | II, III |
| 36 | 9362/3 | Пинеобластома | IV |
| 37 | 9395/3 | Папиллярная опухоль пинеальной области | II, III |
| | | <i>Эмбриональные опухоли</i> | |
| 38 | 9470/3 | Медуллобластома | IV |
| | 9471/3 | Десмопластическая/нодулярная медуллобластома | |
| | 9471/3 | Медуллобластома с экстенсивной нодулярностью | |
| | 9474/3 | Анапластическая медуллобластома | |
| | 9474/3 | Крупноклеточная медуллобластома | |
| 39 | 9473/3 | Примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС | IV |
| | 9500/3 | Нейробластома ЦНС | |

| п/п | Код | Название | Степень злокачественности ВОЗ |
|-------------------------------------------------|--------|----------------------------------|-------------------------------|
| | 9490/3 | Ганглионейробластома ЦНС | |
| | 9501/3 | Медуллоэпителиома | |
| | 9392/3 | Эпендимобластома | |
| 40 | 9508/3 | Атипичная тератоидная/рабдоидная | IV |
| Опухоли черепных и параспинальных нервов | | | |
| Опухоли мозговых оболочек | | | |
| Опухоли кроветворной системы | | | |
| Опухоли зародышевых клеток | | | |
| Опухоли сельлярной области | | | |

Такие гены можно разделить на несколько различных классов: в первую очередь, это онкогены, способные индуцировать клеточный рост, гены-супрессоры опухолевого роста, препятствующие делению клетки, гены апоптоза, ответственные за клеточную гибель клетки и гены, отвечающие за репарацию ДНК.

Комплексное повреждение генов, контролирующих клеточную пролиферацию, дифференцировку, морфогенетические реакции и апоптоз приводит к развитию патологических процессов, сопровождающих злокачественный рост [36, 121].

Как уже было отмечено, наиболее часто встречающиеся первичные внутримозговые глиальные опухоли головного мозга представлены астроцитарными глиомами высокой степени злокачественности, а именно, глиобластомой и анапластической астроцитомой. Гистологически анапластические астроцитомы более изменчивы, чем астроцитомы Grade II и проявляются большой степенью распространённости. Наличие фигуры митоза в первую очередь определяет эти опухоли [26, 208].

Один из вариантов астроцитом – анапластическая астроцитома, которая характеризуется наличием “stuffed cell”. Этот тип опухоли, при котором

встречаются GFAP - позитивные клетки (окрашиваются на глиальный фибриллярный кислый белок) имеет высокую вероятность перерождения в глиобластому. Интересно, что мелкоклеточные элементы астроцитомы - это пролиферирующие элементы. Другая особенность, которая может помочь отличить анапластические астроцитомы от астроцитом Grade II является, как правило, высокий уровень Ki-67 или MIB-1, указывающий на пролиферативную активность [68, 121, 172, 183] (Рис.1)

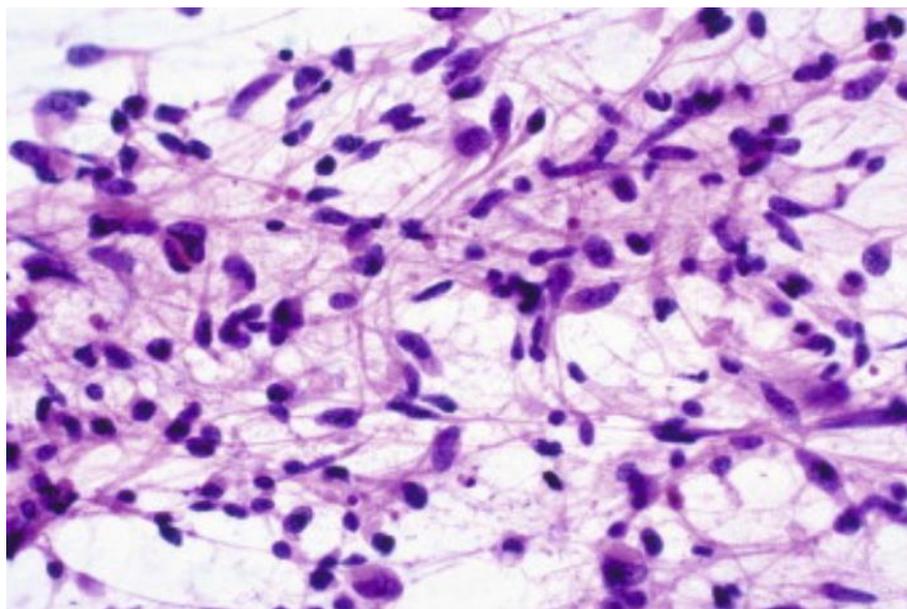


Рис. 1. Морфологическая картина анапластической астроцитомы.

На рис. 1 представлена морфологическая картина анапластической астроцитомы, она характеризуется более тесным расположением опухолевых элементов, полиморфизмом клеток, появлением фигур митоза [36, 49].

Глиобластома (ранее известна как мультиформная глиобластома) является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых, составляя примерно 50% от всех глиом. Пик возраста начала заболевания составляет от 50 до 60 лет, примерно на десять лет позже, чем при анапластической астроцитоме. К сожалению, несколько десятилетий фундаментальных и клинические исследований мало повлияли на клинические исходы при глиобластомах, а средняя выживаемость остается примерно от 1 до 1,5 лет после проведения лучевой терапии и химиотерапии.

Глиобластома чаще всего развивается в полушариях головного мозга и в подкорковых ганглиях, нередко врастая в мозолистое тело и противоположное полушарие. Редко встречается в мозжечке или спинном мозге. Возможно мультифокальное происхождение опухоли в большинстве случаев, представляет собой отдельные участки злокачественной трансформации опухоли более низкой степени злокачественности, такой как астроцитомы, глиоматоз Cerebri. На более поздних стадиях, опухоль может распространяться на мозговые оболочки или желудочек (рис. 2)

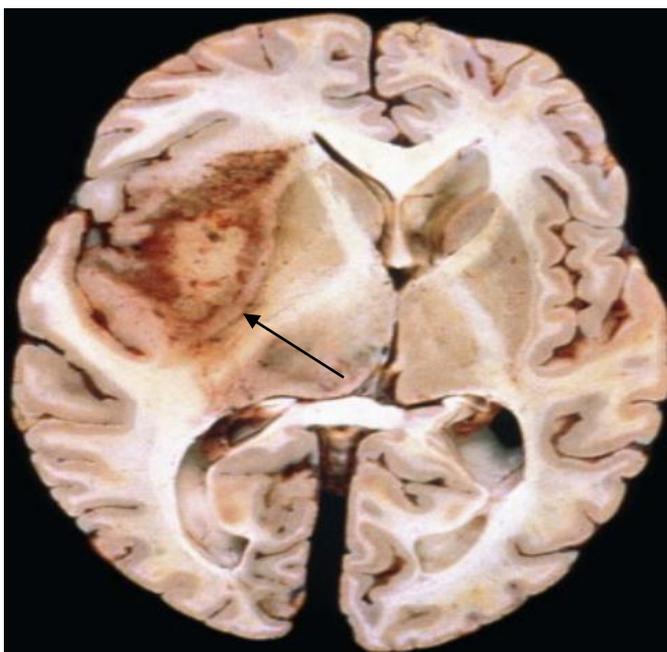


Рис. 2. Макропрепарат глиобластомы.

На рисунке 2 показан срез в осевой плоскости глиобластомы правого полушария с центральным некрозом, видна гиперплазия эндотелия с инфильтративным компонентом, который выходит далеко за пределы массы опухоли [40].

Но сегодняшний день, глиобластомы, по сравнению с другими опухолями центральной системы, лучше всего изучены по генетическим критериям и имеют множество цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров [121]. При этом мутации в генах TP53, IDH1 и IDH2 встречаются реже, чем в диффузных астроцитомах или анапластических астроцитомах и определяются чаще во вторичных глиобластомах. Центральным событием злокачественной трансформации у молодых пациентов считается мутация гена

TP53, которая выявляется с большей частотой в гигантских клетках глиобластомы. В противоположность этому, от 30% до 40% первичных глиобластом, образующихся *de novo*, характеризуются EGFR амплификацией, часто сопровождающейся соответствующей активирующей мутацией [119]. EGFR амплификации часто встречается ($\approx 70\%$) при мелкоклеточном варианте. Центральными генетическими событиями, в основном при первичных глиобlastомах, являются нарушения пути p16/CDK4/RB и очень часто делеция участка 10-й хромосомы.

Часто наблюдаются мутации гена PTEN, расположенного на хромосоме 10q23, которые имеют прогностическое значение в определенных группах пациентов. Дополнительные гены -супрессоры опухоли, расположенные на длинном и коротком плечах хромосомы 10 в оставшейся группе пациентов с геном PTEN дикого типа, характеризуются LOH. Список генетических нарушений при глиобlastомах стремительно растет. Последние данные масштабного секвенирования показали, что глиобlastомы имеют соматические мутации в нескольких генах [151]. Эти исследования подтвердили наши знания о наличии мутаций или амплификации в генах EGFR, PTEN, RB1 и PIK3CA и показал более высокую частоту мутаций в генах TP53, NF1, ERBB2 и PIK3R1 [198] а также были выявлены новые гены - кандидаты, участвующие в развитии опухолей, таких как IDH1 [151]. Тем не менее, в центре внимания проводимых в настоящее время исследований находятся механизмы опухолевой инвазии, клеточной миграции, пролиферации, регуляция апоптоза и терапевтическая резистентность [121].

Проводимые исследования демонстрируют прогностическую и предиктивную ценность молекулярно-генетического исследования глиобlastом. Например, метилирование промоторной области гена MGMT приводит к инактивации этого гена и повышению чувствительности опухоли к алкилирующим агентам (темозоламид) [82]. Тем не менее, имеются данные, что наличие метилирования гена MGMT не всегда является хорошим прогностическим показателем, позволяющим выбирать терапию [167]. Кроме

того, было показано, что устойчивость к алкилирующим агентам при проведении химиотерапии глиобластомы связана с инактивацией гена MSH6, кодирующего фермент, ответственный за репарацию ДНК, что может приводить к росту мутагенеза и опасности гиперметилированного фенотипа опухоли [39, 139, 222]. Молекулярные исследования профиля экспрессии генов являются мощными потенциальными средствами для дифференциальной диагностики злокачественных глиом, для которых должна применяться разная тактика лечения [140, 194, 207] (рис. 3)

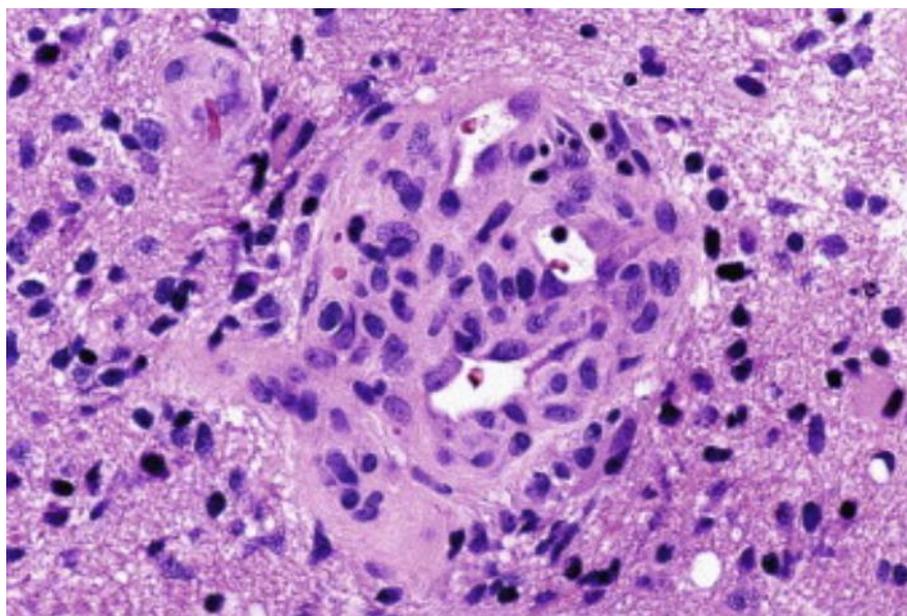


Рис. 3. Морфологическая картина глиобластома

На рис.3 представлена морфологическая картина глиобластомы, которая характеризуется признаками диффузной инфильтративной астроцитомы с выраженной анаплазией, высоким пролиферативным потенциалом, признаками пролиферации эндотелия и/или некрозами [9, 62, 111].

4. Диагностика.

К наиболее распространенным способам диагностики злокачественных новообразований головного мозга относятся неинвазивные методы: неврологическое исследование; нейроофтальмологическое исследование; отоневрологическое исследование, а также ряд современных методов

нейровизуализации в виде компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии [72].

При этом КТ опухолей глиального ряда отличаются разнообразной картиной в различных участках одной и той же опухоли в виде часто перемежающиеся повышенной и пониженной плотностью тканей. Области повышенной плотности обычно располагаются клочками и соответствуют участкам фокальных кровоизлияний, в то время как участки некроза в опухоли дают пятна пониженной плотности. Следует подчеркнуть, что магниторезонансная томография является наиболее чувствительным методом выявления опухоли мозга. В тоже время КТ с применением контраста определяет новообразования в мозговой ткани более 0,5 см в диаметре и является методом выбора при планировании лучевой терапии. Большинство опухолей лучше выявляются после применения рентгенологического или парамагнитного контрастирующего вещества.

Более того, МРТ может выявить как опухоли ствола головного мозга, так и опухоли спинного мозга, которые плохо определяются при помощи КТ сканирования. При МРТ ЦНС в режиме T1 солидный компонент опухоли обычно имеет низкий сигнал, который усиливается при контрастировании. В T2 режиме солидный компонент выглядит как промежуточный сигнал между серым и белым веществом. На FLAIR снимках (в сосудистом режиме) сигнал бывает изоинтенсивным серому веществу, при этом при большинстве других опухолей ЦНС в T2 и FLAIR-режимах сигнал бывает ярче серого вещества [6, 26, 78, 111]. Так же характерны для изображений ОГМ кисты или большие участки некроза и кровоизлияний в опухоль, и в 10% случаев обнаруживаются кальцинаты и кровоизлияния [86, 100, 157, 201].

Рентгеноконтрастные методы: ангиография позволяет установить наличие так называемых артериовенозных клубков, особенно часто встречающихся в глиомах вблизи венозных стоков. Границы этих клубков позволяют с определенной степенью точностью установить границу опухоли, а взаимоотношение этих клубков и сосудов (представляющие собой лакунарно

расширенные капилляры, артерии и вены, которые практически невозможно отделить друг от друга) с тканью опухоли представляют собой опасность на операции. Ангиография выявляет патологическое расширение сосудов с вновь сформированными дренирующими венами, что характерно для некоторых опухолей.

Эхоэнцефалография (ультразвук) позволяет получить в основном косвенные данные о наличии процесса, его локализации, объеме процесса, динамику процесса.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является еще одним потенциально полезным методом диагностики опухолей головного мозга. Для определения метаболизма белка используется 11-С-метионин [32, 78, 79, 96]. ПЭТ позволяет определить степень злокачественности опухоли с помощью оценки ее общей метаболической активности. Высокая степень поглощения 11-С-метионина указывает на высокую степень злокачественности опухоли [32, 79]. У больных, получивших лечение, ПЭТ позволяет отличить опухолевую ткань (рецидивную или остаточную) от радиационного некроза. Злокачественные внутримозговые глиомы интенсивно накапливают введенный препарат, однако, в проекции новообразования он распределен неравномерно, контуры новообразования на томограмме нечеткие, что объясняется инфильтрирующим ростом опухоли, развитием в ней некрозов и кистозных полостей.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) не является нозологическим специфичным методом исследования. В основном достоверно определяются злокачественные глиомы, дающие наиболее выраженные изменения на ЭЭГ, а также косвенный признак опухоли – эпилептический очаг.

Иммунохимическая диагностика: Достоверно наличие специфического α -глобулина мозга, легко проникающий через нарушенный ГЭБ (тонкие и ломкие сосуды клубков) глиальной опухоли и появляющийся в крови. Характерен повышенный сывороточный уровень специфического α -глобулина мозга (более 10 нг/мл) только для глиальной опухоли. Сочетание

повышенного уровня Са-ГМ с пониженным уровнем аутоантител к нему в сыворотке крови является признаком злокачественных глиальных опухолей. При этом постоянный уровень аутоантител к Са-ГМ в крови здоровых людей выполняет защитную функцию, предохраняя организм от излишней иммунизации, предотвращая тем самым аутоагрессию к мозгу.

Пункционная биопсия проводится непосредственно перед операцией для окончательного уточнения диагноза [2, 213]

5. Лечение.

К концу 20 века 1-летняя выживаемость пациентов с ПОГМ была на уровне 5-7% [94, 95]. С введением современной нейрохирургической техники и методов химиолучевой терапии выживаемость больных ПОГМ увеличилась до 50-60% [44, 53, 93]. А добавление комформной прецизионной и стереотаксической лучевой терапии с использованием многолепесткового коллиматора в динамическом режиме, а также внедрением многокомпонентной адьювантной химиотерапии привело к повышению показателя выживаемости для больных без исходно определяемых метастазов [94, 107].

Основной целью современных программ специального лечения при опухолях головного мозга высокой степени злокачественности является повышение медианы выживаемости, которая в настоящее время находится между 9 и 12 месяцами, при удовлетворительном уровне качества жизни, измеряемым трудоспособностью [21]. На сегодняшний день, стандартами лечения злокачественных внутримозговых глиом, в частности глиобластом, является комплексный подход с применением на первом этапе хирургического удаления опухоли с последующим проведением курса радиотерапии совместно с химиотерапией и дальнейшей курсовой химиотерапией в течение до 6 месяцев после окончания лучевой терапии.

5.1. Хирургическое лечение.

До конца 70-х годов ведущим методом в лечении ПОГМ у пациентов взрослого населения и у детей являлся хирургический метод в сочетании с

лучевой терапией. В последние 30 лет хирургический метод становился все более безопасным для пациентов с ПОГМ, несмотря на имеющиеся при этом послеоперационные осложнения как инфекционной природы, так и геморрагического характера [106, 147, 153, 185].

Как нами уже было отмечено, 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 адьювантной химиотерапии [137, 143, 155]. При этом хирургическое вмешательство показано в любом случае при возможности его выполнения, а лучевая терапия применяется для усиления локального контроля [74, 87, 120, 137]. Целями хирургического вмешательства могут быть тотальное удаление опухоли, циторедукция и получение материала для гистологической верификации диагноза. Но, в любом случае, оно планируется так, чтобы не вызвать глубоких нарушений жизненно важных функций ЦНС. Стандартным лечением глиом высокой степени злокачественности после резекции или биопсии опухоли ЦНС является фракционированная локальная лучевая терапия с адьювантной химиотерапией или без нее.

Современным подходом хирургического удаления глиом высокой степени злокачественности является максимально возможная резекция опухоли, не приводящая к стойкому неврологическому дефициту, и, при этом, с сохранением максимально возможного качества жизни больного. Следует отметить, что нейрохирургическое вмешательство является высокотехнологичным процессом, который в настоящее время невозможен без специализированного высокоточного микрохирургического оснащения операционной, в связи с чем они выполняются сугубо в специализированных нейрохирургических клиниках. В целях предотвращения повреждений здоровых тканей мозга во время оперативного вмешательства применяются нейронавигация, интраоперационное получение изображения с

магниторезонансного томографа, ультразвук, флуоресцентные методы диагностики, мониторинг активности нервов [58, 209, 206].

В настоящее время, благодаря совершенствованию техники проведения хирургических вмешательств, диапазон операбельности опухолей головного мозга существенно расширился и в настоящее время успешно проводится их резекция даже в тех случаях, при которых еще совсем недавно они признавались нерезектабельными. Показатель общей выживаемости у больных с ПОГМ и вероятность локального контроля опухоли определяется, в первую очередь, объемом проведенного микрохирургического вмешательства. Так, например, при тотальном удалении первичной глиальной опухоли головного мозга (grade III) 5-летняя выживаемость больных достаточно высока, что позволяет говорить о возможном излечении данной формы злокачественных новообразований.

У ряда пациентов, учитывая локализацию в области ЗЧЯ и наличие частой гидроцефалии, на первом этапе выполняется вентрикулостомия под местной анестезией. Если симптоматика гидроцефалии уменьшается при внутривенном введении кортикостероидов, трепанационное отверстие можно сделать и в день резекции опухоли в зоне затылочной кости с установкой наружного дренажа [3, 4, 5].

При условии отсутствия лептоменингеального распространения заболевания необходимо пытаться удалить весь объем опухоли. Если первично выявляется наличие метастазов, то нет необходимости стремиться к тотальному удалению при наличии риска развития тяжелых неврологических дефицитов. Среди послеоперационных дефицитов наиболее часто, отмечают развитие атаксии, гемипарезов, парезов черепно-мозговых нервов, которые обычно разрешаются с течением времени [43, 63, 178, 225].

5.2. Лучевая терапия.

Тотальное облучение головного мозга, дополненное локальным воздействием на первичный очаг и, в ряде случаев, химиотерапией,

внедренное в клиническую практику с конца 60-х годов увеличило однолетнюю выживаемость больных с глиомами высокой степени злокачественности, в целом на 7%. [78]. Мотивом к увеличению суммарных доз (больше 40Гр) облучения явился высокий риск местного продолженного роста. В настоящее время, общепринятым методическим стандартом проведения лучевой терапии у первичных больных с глиомами высокой степени злокачественности является применение традиционного режима фракционирования дозы с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр на опухоль или ложе удаленной (остаточной опухоли) при Grade 4, а при Grade 3 соответственно, 54 Гр [137, 193]. При данной методике облучения длительность курса радиотерапии составляет порядка 6 недель. В соответствии с наиболее часто используемой программой лечения глиобластом (grade 4) ЛТ сочетается с адьювантной химиотерапией Темозоломидом.

Разработанные в 70-е годы методики лучевой терапии при лечении ПОГМ претерпели лишь небольшие изменения, несмотря на внедрение в широкую практику новых источников излучения и накопленный клинический опыт. Стандартный вариант, применяемый в большинстве лечебных учреждений нашей страны и мира предусматривает прицельное облучение зоны первичной опухоли или ложе удаленной (остаточной опухоли) [87, 188].

Вместе с тем, общеизвестно, что для усиления степени повреждения опухоли необходимо увеличить разовую очаговую дозу, что позволит, в конечном итоге, при подведении изоэффективной дозы, аналогичной той, что используется при классической методике облучения, весьма значительно сократить общую длительность курса лучевой терапии, что имеет существенное значение также и с экономической точки зрения. Так, при применении разовой очаговой дозы, равной 3 Гр суммарная очаговая доза 51-54 Гр подводится при ежедневном ритме облучения за 17-18 фракций (3,5 недели). В то же время эта же доза, согласно линейной квадратичной модели [17, 19], является изоэффективной дозе 62-64 Гр, реализуемой в течение

6,5 недельного курса лучевой терапии с применением разовой очаговой дозы, равной 2 Гр [60, 137, 168, 197]

В свете значимых достижений в области молекулярной радиобиологии глиобластом можно прогнозировать повышение выживаемости больных при более высоких дозах радиотерапии, однако, дискуссия по этому вопросу, несомненно еще долго будет продолжаться [137]

На сегодняшний день, благодаря современным технологическим разработкам, лучевая терапия онкологических больных может проводиться с использованием высоких доз при максимальной защите окружающих тканей [74]

Следует отметить, что по данным ряда авторов, использование конформных методик лучевой терапии, благодаря применению трехмерного планирования и стереотаксической лучевой терапии в целом, позволяет уменьшить до 20 % объем облучаемой нормальной ткани (по 95% изодозе), по сравнению с конвенциональным 2-х мерным планированием облучения [74]. Именно это обстоятельство при наличии современного парка радиотерапевтического оборудования делает возможным, в ряде случаев, использование режимов среднего и крупного фракционирования дозы облучения [197].

В настоящее время для опухолей головного мозга стало возможным использовать конформные методики облучения, на основании внедрения в практическое здравоохранение современных технологических радиотерапевтических многофункциональных комплексов. Для таких радиорезистентных опухолей, как глиобластомы и анапластические астроцитомы, повышение разовой очаговой дозы и изменение графика фракционирования лучевой терапии может быть реализовано на основе применения гипофракционной радиационной терапии, в частности, с модулированной интенсивности дозы облучения (IMRT). Несомненно, что будущие разработки технологий в этом направлении помогут использовать более эффективные методики облучения для проведения лучевой терапии у

данной категории онкологических больных, которые за счет своей реализации будут способствовать повышению уровня местного контроля и выживаемости больных, а также улучшению качества жизни пациентов, страдающих различными видами опухолей головного мозга [60].

На сегодняшний день различные режимы гипофракционирования дозы облучения достаточно широко распространены и повсеместно внедряются в клиническую практику Европы и США как при первичных глиомах головного мозга, так и при рецидивах заболевания. Так, в исследованиях Ernst-Stecken с соавторами, гипофракционный курс лучевой терапии с 5 фракциями по 7 Гр у пациентов с рецидивом глиомы высокой степени злокачественности способствовал поддержанию удовлетворительного качества жизни больных в сроки, сопоставимые с результатами применения химиотерапевтического лечения в этой клинической ситуации [22, 60]. Было также показано, что лучевая терапия с планированием облучаемого объема тканей на основе ПЭТ (ОФЭКТ) / КТ / МРТ с применением 5 фракций по 6 Гр у пациентов с рецидивом глиомы высокой степени злокачественности является весьма эффективным методом лечения этой категории больных, средняя продолжительность жизни которых составляет 8 месяцев [75, 168].

В таблице 2 представлены результаты использования различных режимов гипофракционирования при глиомах высокой степени злокачественности по данным конференции 3rd EORTC/EANO joint CNS meeting Budapest, Hungary, 27.03 - 28.03.2009г.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, использование режимов гипофракционирования не приводит к снижению показателей выживаемости, а при наличии современного парка радиологического оборудования вполне возможно использование режимов среднего и крупного фракционирования у первичных больных.

Таблица 2. Варианты гипофракционирования при глиомах высокой степени злокачественности.

| Автор | Кол-во пациентов | Доза | Токсичность | Выживаемость (мес.) |
|--------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------|
| Shepherd 1997 | 33 | СОД 20-50Гр, РОД 5 Гр | 36 % | 11,0 |
| Lederman 2000 | 88 | СОД 24 Гр, РОД 4 Гр + Таксотер | 12 % | 7 |
| Voynov 2002 | 10 | СОД 30 Гр (25-40 Гр), РОД 5 Гр (S-IMRT*) | 2 % | 10,1 |
| Grosu 2005 | 44 | 36 ПЭТ/С-ПЭТ, СОД 30 Гр, РОД 6 Гр 8 КТ/МРТ + Темодал, СОД 30 Гр, РОД 6 Гр | 0 | 9 – 5 |
| Hudes1999 | 20 | РОД 3-3.5 Гр СОД 24-35 Гр (SRT**) | - | 10,5 |
| Vordermark 2005 | 19 | СОД 30 Гр (20-30 Гр) РОД 4-10 Гр | 5 % | 9,3 |
| Ernst-Stecken 2007 | 15 | СОД 35 Гр, РОД 5 Гр | - | 12 |

* Стереотаксическая модулированная интенсивность доз облучения (IMRT),

** Стереотаксическая радиотерапия (SRT).

При облучении зоны первичной опухоли или ложе удаленной (остаточной опухоли) больных с ПОГМ основной задачей подведения толерантных доз к зонам явного или теоретически возможного наличия краевой распространенности опухоли пересекается с проблемой защиты критических органов от излишнего радиационного воздействия. Наиболее критичными зонами в плане риска развития рецидивов является область безопасного краевого отступа от видимого клинического объема при проведении объемного 3D планирования. В плане риска радиационных повреждений при облучении головного мозга критичными являются такие структуры как хрусталики глаз, среднее и внутреннее ухо, зрительные нервы, глазные яблоки, сетчатка, гипофиз, хиазма зрительных нервов, а также его

стволовые структуры. В целом выбор методики облучения головного мозга базируется на учете именно этих двух взаимно ограничивающих друг друга обстоятельств [78, 137, 155, 193].

Хочется отметить, что в настоящее время, широко применяемая в РФ методика облучения ПОГМ нуждается в совершенствовании, в связи с использованием новых технических возможностей, объемного планирования и формирования зон облучения на современных медицинских ускорительных комплексах, которые все больше внедряются в практическую радиологию.

На сегодняшний день большинство исследователей в своей клинической практике применяют методику с фиксацией пациента в позиции «лежа на спине» в вакуумном матрасе с использованием термопластичной маски [52, 104]. Преимуществами данной методики являются: 1) комфортное положение пациента; 2) минимизация осложнений, связанных с проведением ЛТ. Недостатки данной методики практически отсутствуют, за исключением возможного возрастания лучевой нагрузки на больного, при проведении постоянного визуального контроля за аналогичным расположением поля облучения при использовании мегавольтного рентгеновского излучения [117].

Кроме гаммаизлучателей и фотонного излучения ускорителей электронов рядом авторов [57, 69] был применен метод стереотаксической радиохирургии у больных с остаточной опухолью или рецидивом ПОГМ, в том числе и фракционированным способом, что позволило улучшить выживаемость у некоторых пациентов, особенно у ранее облучавшихся больных [29, 105, 161, 186]. Вместе с тем, больших рандомизированных исследований с использованием стереотаксической радиохирургии до настоящего времени не проводилось. При этом только два рандомизированных исследования использования стереотаксической лучевой терапии были опубликованы у пациентов с первичными глиомами высокой степени злокачественности. И до настоящего времени отсутствуют реальные доказательства в отношении пользы/вреда при использовании стереотаксической лучевой терапии, улучшения показателей выживаемости [48].

Следует отметить и тот факт, что в последние годы в комплексном лечении первичных глиом высокой степени злокачественности применяется и адронная терапия, в частности, протонное облучение [20, 65, 125, 224]. В исследованиях Matsuda M et al [125] указано, что при проведении облучения головного мозга протонами доза в облучаемом объеме распределяется более гомогенно, чем при облучении фотонами, а повреждающее воздействие на такие органы как зрительные нервы, глазные яблоки, гипофиз, сетчатка и хрусталик, значительно снижается. Ряд авторов предлагают применять внутритканевую лучевую терапию – интракраниальную брахитерапию головного мозга, однако трудности выполнения данной процедуры, достаточно большое число возможных осложнений (до 15% некрозов) и показатель общей выживаемости не увеличивается, по сравнению с традиционным дистанционным облучением, в настоящее время представляет лишь научный интерес [16].

В последнее время, с целью снижения частоты ранних и поздних осложнений лучевой терапии, предлагается также гиперфракционированная методика облучения [57, 74, 137, 168]. При локальном облучении применяют 1-1,2 Гр 2 раза в день до суммарной дозы 72-78 Гр. Этот метод позволяет также повышать общую дозу на опухоль без увеличения токсичности.

Вместе с тем, разнообразие результатов, получаемых при использовании гиперфракционированных режимов ЛТ, требует дальнейших исследований в этом направлении. На сегодняшний день создается впечатление об идентичности результатов анализа по данной методике с результатами, получаемыми при обычном фракционировании. В отношении сравнительной оценки отдаленных последствий обычного и мультифракционного облучения при ПОГМ пока сведений в научной литературе не имеется.

Хотелось подчеркнуть, что соблюдение прецизионности исполнения и продолжительности терапии при проведении облучения в области зоны первичной опухоли или ложа удаленной (остаточной опухоли) является очень весьма важным фактором, т.к. это обстоятельство может влиять на

выживаемость больных. По данным североамериканских и французских кооперированных групп по лечению злокачественных опухолей ЦНС отклонения от протокола при проведении ЛТ составляет до 30%, что приводит, в конечном счете, к возрастанию риска неудач [179, 193]. Кроме того, удлинение сроков проведения ЛТ более 50 дней в сравнении с планируемыми 45-47 днями облучения также значительно ухудшает прогноз заболевания, что было доказано в исследованиях RTOG [115].

5.3. Повторная лучевая терапия при рецидивах ПОГМ.

Как и при любой злокачественной опухоли, возврат заболевания после комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга ставит перед клиницистами сложные задачи. Повторное оперативное вмешательство эффективно для купирования неврологической симптоматики, однако, часто его не проводят из-за вполне объективных причин. При этом используются различные схемы химиотерапии в соответствии с гистологическим типом и общим состоянием пациента, при которых объективные ответы на проведенное лечение весьма ограничены. С одной стороны, определенная радио- и химиочувствительность глиом позволяет надеяться на успех реиндукционной терапии, с другой – в условиях, истощенных предыдущим лечением резервов организма в целом и тканей в зонах облучения риск развития радиационных реакций и повреждений резко повышается. Тем не менее, в немногочисленных публикациях ряд авторов пытаются применить повторную лучевую терапию, как правило, в рамках терапии «спасения» [12, 60, 75]. Методами повторного облучения являются интерстициальная брахитерапия или интраоперационная - RT, конформные 3D методики, гипофракционная стереотаксическая лучевая терапия с применением одной или нескольких фракций. Режим облучения можно использовать в СОД от 30 до 40 Гр, желательно в стереотаксическом режиме (менее 4 Гр / фракция) [57]. При этом остается нерешенной проблема допустимых пределов дозы и

оптимальных объемов облучаемых тканей при повторном радиотерапевтическом воздействии.

Таким образом, несмотря на значительный срок, прошедший с момента начала применения лучевой терапии при ПОГМ, вопросы рациональной и индивидуализированной методики облучения, зависимости от возраста, распространенности опухолевого процесса и степени его злокачественности остаются все ещё недостаточно изученными. С нашей точки зрения их решение должно не только увеличить показатели без событийного течения процесса и безрецидивной выживаемости, но и привести к меньшему числу отдаленных последствий и, следовательно, в целом, улучшению качества жизни больных.

5.4. Химиотерапия.

На сегодняшний день химиотерапия не является альтернативой лучевой терапии, поскольку не решает проблему излечения первичных злокачественных опухолей ЦНС. Мета-анализ 12 рандомизированных исследований, в которые были включены 3004 больных злокачественными опухолями головного мозга (ПОГМ), показал, что химиотерапия, в целом, на 15 % уменьшает риск смерти и увеличивает продолжительность жизни на 6 % [226].

В 2004 году в США Stupp R с коллегами опубликовали данные о результатах рандомизированного исследования, проведенного Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) и Национальным институтом рака Канады (NCIC), которые показали статистически значимое повышение выживаемости больных с мультиформной глиобластомой при одновременном послеоперационном применении Темозоломида (Темодал) и лучевой терапии с последующей адъювантной терапией Темодалом, по сравнению с больными, которым проводилась только адъювантная лучевая терапия. Использовалась следующая схема лечения: операция с последующей лучевой терапией на фоне приема Темодала за 30-40 минут до сеанса лучевой

терапии по 75 мг/м² 1 раз в день, курс лечения составил 42 календарных дня. В последующем в течение 6 месяцев проводилась курсовая химиотерапия по схеме Темодал 200мг/мм² с 1 по 5й дни с интервалами 28 дней. При этом для пациентов с впервые выявленной глиобластомой среднее увеличение выживаемости при лечении темозоломидом в сочетании с радиотерапией составляет 2,5 месяца, по сравнению с чисто лучевым лечением [162, 190, 191, 226]. В последующем данный протокол был утвержден и включен в стандарты лечения ПОГМ США и Европы, а также стал использоваться во многих исследованиях в качестве протокола сравнения [66, 135, 193].

Однако по данным литературного анализа ряд авторов указывает на отсутствие улучшения результатов лечения при проведении химиолучевого лечения, по сравнению с чисто лучевой терапией у пациентов с глиобластомой, что вероятно, связано с морфологическим строением глиобластомы [98, 142, 154, 166]. При этом, было показано, что 60-75% больных с глиобластомой головного мозга не получают никакой положительной выгоды от применения темозоломида [45]. Так же следует отметить, что в настоящее время в развитых и индустриальных странах при анапластических астроцитомах головного мозга темозоломид зарегистрирован и включен в протоколы лечения в качестве второй линии химиотерапии, а первой линией полихимиотерапией является схема PCV [148, 205].

В последние годы активно обсуждается вопрос об оптимальной программе применения ПХТ при рецидивах глиом высокой степени злокачественности ЦНС [20, 64, 71, 124, 187, 192, 223]. Мнения большинства авторов по этому поводу практически не различаются между собой. Как правило, при возникшем рецидиве глиобластомы проводится вторая линия химиотерапии, предусматривающая цикловое применение Авастина, Иринотекана с повторением этого цикла через 2 недели, с возможным последующим курсом повторного облучение области рецидива [130]. Дебютом развитием этой программы явился ряд протоколов исследований, в которых изучались наиболее значимые и эффективные сочетания

химиопрепаратом, в том числе и таргетных. Эти исследования показали наличие определенных преимуществ схемы Авастин + Иринотекан перед другими сочетаниями химиопрепаратов, а также схем с применением высоких доз лекарственных средств, в том числе и метотрексата. Следует отметить, что данная программа в настоящее время является стандартом лечения рецидивов глиом высокой степени злокачественности в странах США, Европы и России [66, 135, 193]. Также, учитывая вероятность достаточно высокого рецидивирования ПОГМ, в настоящее время постоянно проводятся многоцентровые клинические поисковые научные протоколы сравнения и изучения II и III фазы клинических исследований, согласно международным стандартам по проведению клинических испытаний, основанные на принципах высококачественного выполнения доклинических испытаний и клинических исследований (ICN, GCP, GLP, GSP).

6. Классификация RPA и ее модификации.

В свое время для астроцитарных опухолей высокой степени злокачественности RTOG проанализировала результаты лечения 1578 пациентов с глиобластомами и анапластическими астроцитомами в трех клинических испытаниях, проводимых с 1974 по 1989 гг., на основе которых в последующем и была разработана классификация рекурсивного анализа разделения Recursive Partition Analysis (RPA). В основу исследования был взят стандартный курс лучевой терапии (RT) с РОД 2 Гр и СОД 60 Гр [179]. Данная классификация представлена в таблице 3.

В зависимости от принадлежности к выделенному классу RPA медиана выживаемости находилась в диапазоне от 4,6 до 58,6 месяцев. В целом, двухлетняя общая выживаемость при RPA классе I составила 76%, при RPA классе II – 68%, RPA классе III – 35%, RPA классе IV – 15%, RPA классе V – 6% и RPA классе VI – 4%, причем различия между классами были статистически достоверны [164].

Таблица 3. Классификация RPA, предложенная RTOG, для глиом высокой степени злокачественности.

| Класс | Возраст | ИК | Описание | Медиана выживаемости |
|-----------|---------|--------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Класс I | <50 | — | Анапластическая астроцитома, нормальное психическое состояние | 58.6 |
| Класс II | ≥50 | 70-100 | Анапластическая астроцитома, продолжительность симптомов > 3 месяцев | 37.4 |
| Класс III | <50 | — | Анапластическая астроцитома, ненормальное психическое состояние | 17.9 |
| | <50 | 90-100 | Глиобластома | |
| Класс IV | <50 | <90 | Глиобластома | 11.1 |
| | ≥50 | 70-100 | Анапластическая астроцитома, продолжительность симптомов <3 месяцев | |
| | ≤50 | 70-100 | Глиобластома (частичное или полное удаление), рабочие неврологические функции | |
| Класс V | ≥50 | 70-100 | Глиобластома (частичное или полное удаление), нерабочие неврологические функции | 8.9 |
| | ≥50 | 70-100 | Глиобластома, биопсия, дозы облучения > 54 Гр | |
| | ≥50 | <70 | Глиобластома, нормальное психическое состояние | |
| Класс VI | ≥50 | <70 | Глиобластома, ненормальное психическое состояние, дозы облучения <54 Гр | 4.6 |

В дальнейшем RTOG опубликовала 3-х и 5и летние результаты стандартного курса лучевой терапии злокачественных глиом, при которых общая выживаемость в RPA классе III составила 20% и 14%, в RPA классе IV

– 7% и 4%, и в RPA классе V/VI – 1% и 0%, соответственно [179]. Данные представлены на рис. 4

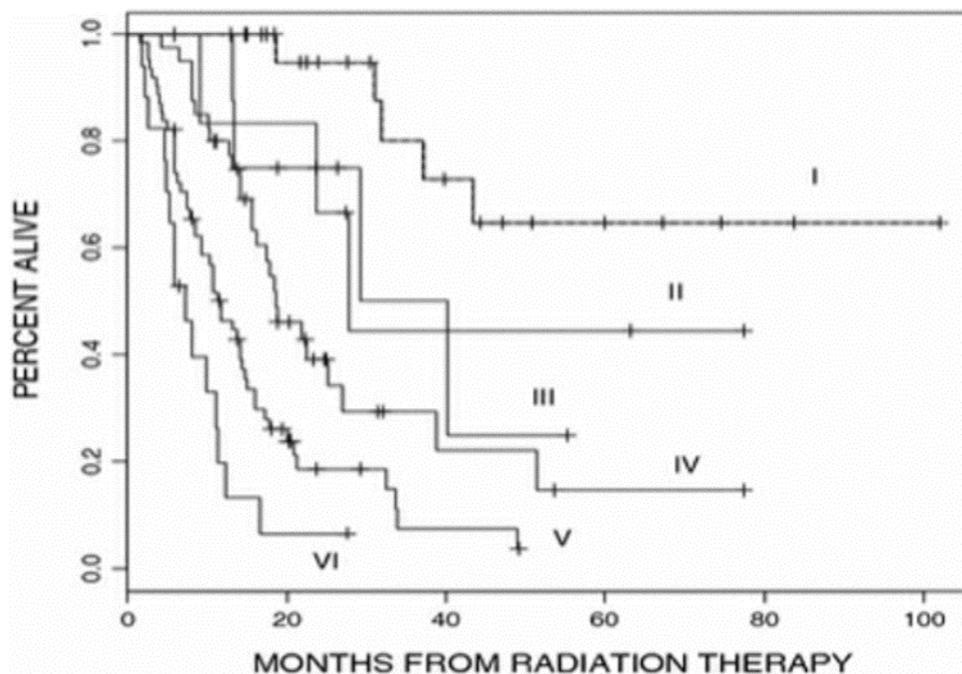


Рис. 4. Общая выживаемость больных с астроцитарными опухолями высокой степени злокачественности по данным RTOG на основании разработанной модели RPA. (метод Каплана-Майера)

В 2006г. Европейской организацией по исследованию и лечению рака и Национальным институтом рака Канады (EORTC/NCIC) был предложен адаптированный вариант RPA для глиом, в программу лечения которых входил темозоломидом (TMZ), а критериями классификации стали возраст (≥ 50 лет), функциональный статус больного (WHO, индекс Карновского), объем операции, и психический статус (MMSE). В конечном итоге исследователи пришли к выводу, что RPA сохраняет свою прогностическую значимость у пациентов, получавших традиционную лучевую терапию с/без темозоломидом, особенно в классах III и IV. При этом были получены достоверные преимущества по 2-летней общей выживаемости в RPA классе III в группах с TMZ / RT перед группой только с RT (43% и 20%; $p=0.006$), RPA классе IV – 28% и 11%, соответственно ($p=0.0001$). Для RPA класса V достоверных различий отмечено не было (17% и 6%, соответственно

($p=0.054$) [128]. В 2010г. в США University of Texas MD Anderson Cancer Centre была модернизирована первичная классификация RPA. Авторами было предложено выделение 3х прогностических групп III, IV и V+VI. Объединение V+VI группы модели RPA было оправдано, так как показатели общей выживаемости в этих группах были одинаковые [115].

Таким образом, разработанная на основе рекурсивного анализа RTOG модель классификации RPA для астроцитарных опухолей высокой степени злокачественности в настоящее время является наиболее информативной при анализе общей выживаемости, качества проведенного лечения и разработке новых методов лечения данного контингента онкологических больных.

В настоящее время также продолжают развиваться разработки усовершенствованных классификаций RPA для астроцитарных опухолей высокой степени злокачественности на основе рабочей модели RTOG RPA. Так, например Paravati AJ с соавторами предложил модель классификации RPA, состоящую из би классов и основанной на оценке функционального состояния (индекса Карновского), возраста, гистологической структуры опухоли, а также на новые прогностические критерии, касающиеся локализации новообразования, наличия госпитализации пациента в период проведения курса лучевой терапии, курении табака и времени развития неврологических симптомов на момент установки клинического диагноза ($<>$ 1,5 месяца) [149].

Таким образом, в целом, обзор доступной научной литературы по изучаемому вопросу позволяет сделать следующие выводы:

- на сегодняшний день лечение ПОГМ у взрослых требует согласованного (комплексного) использования трех методов специального лечения, а именно операции, лучевой и химиотерапии;
- комбинация этих методов и объем их использования зависит от конкретной клинической ситуации;
- при достаточной высокой вероятности достижения стойкого клинического эффекта у больных с локализованным опухолевым

процессом первоочередной задачей является минимизация непосредственных и отдаленных последствий противоопухолевой терапии за счет дифференцированного выбора метода и методик послеоперационного лечения;

- при распространенном опухолевом процессе требуется совершенствование методик лучевой и химиотерапии с возможным пересмотром используемых в настоящее время подходов в плане дифференцированного воздействия на онкологический процесс, с учетом риска развития рецидива опухоли;
- несомненно, что совершенствование методов лечения данной категории онкологических больных должно базироваться на детальном анализе причин неудач и последствий используемых методов противоопухолевой терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика материала.

Объектом исследования явились клинические наблюдения за 559 пациентами 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.

В целом, отмечено стандартное распределение больных по возрасту с преобладание пациентов от 50 до 70 лет, причем у 230 пациентов возраст на момент верификации диагноза находился в диапазоне от 18 до 49 лет (41,1%), а у 329 – 50 и более лет (58,9%) (рис. 5), и при этом медиана возраста равнялась 53 годам.

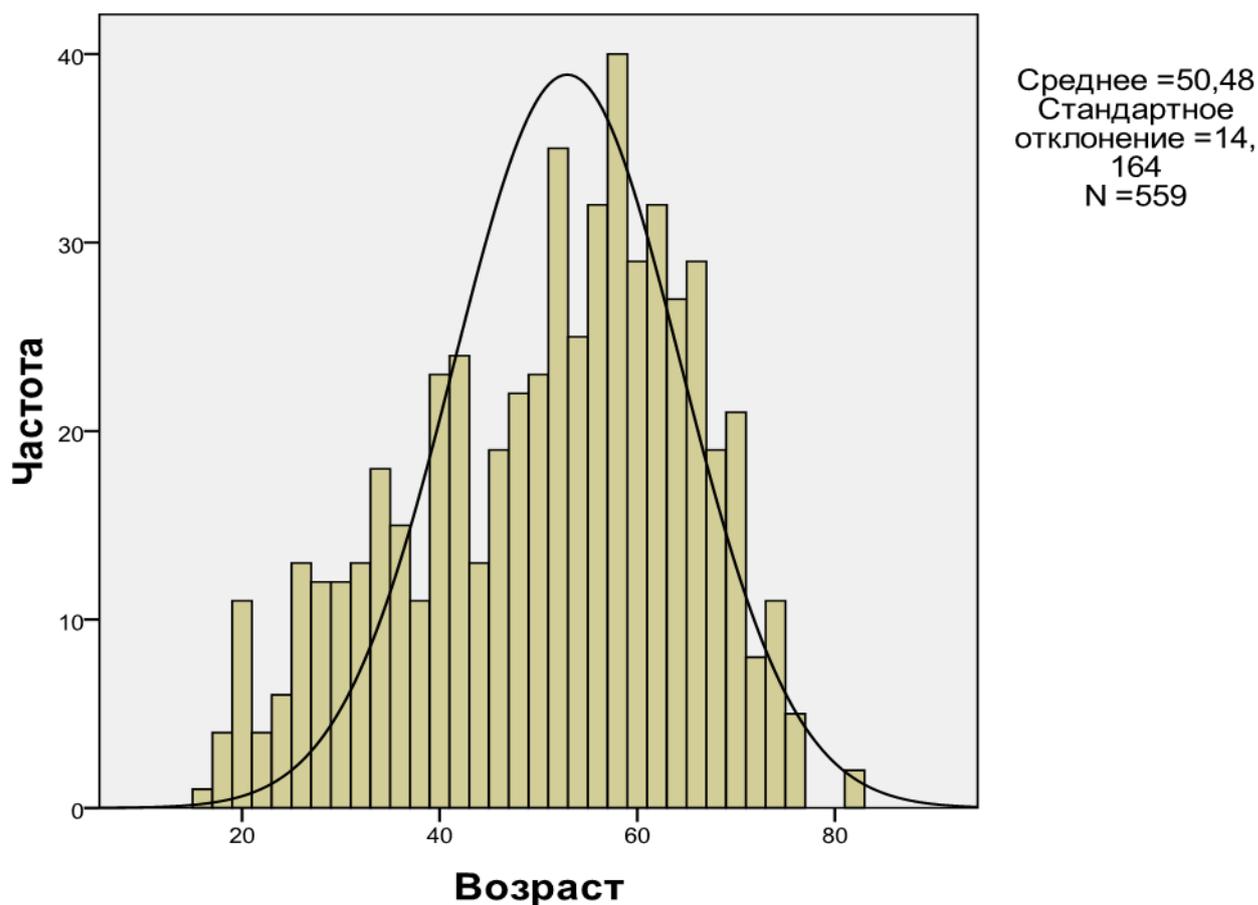


Рис. 5. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по возрасту.

Больных моложе 40 лет оказалось 126 человек (22,5 %), а больные 60 лет и старше - 168 (30,1 %). Табл. 4.

Таблица 4. Распределение больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по возрастным группам.

| | Возраст < 40 лет | | Возраст < 50 лет | | Возраст < 60 лет | |
|------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| | < 40лет, % | >40лет, % | < 50лет, % | >50лет, % | < 60лет, % | > 60лет, % |
| Число больных | 126 22,5% | 433 77,5% | 230 41,1% | 329 58,9% | 391 69,9% | 168 30,1% |

Из общей группы пролеченных пациентов, мужчин было несколько больше 282 (50,27%), чем женщин - 277 больных (49,73%) (рис. 6).

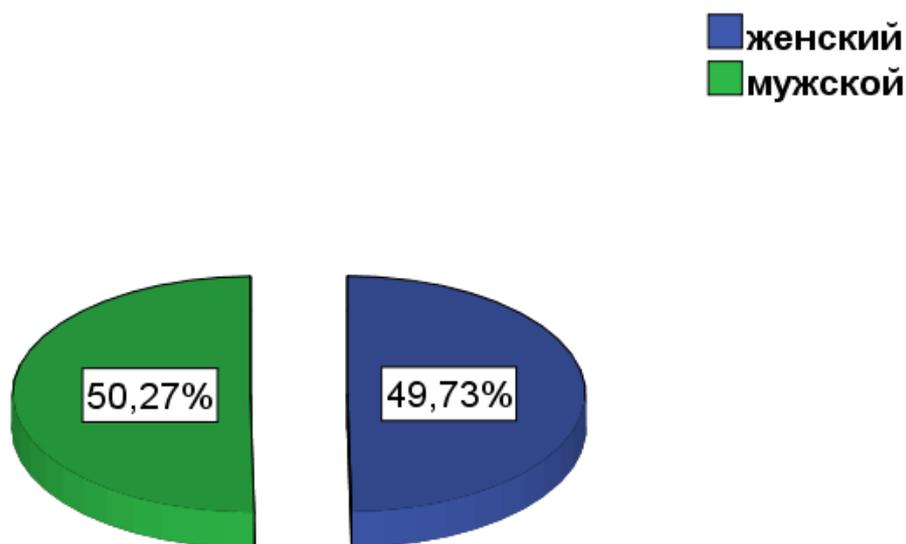


Рис. 6. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по полу.

В общей когорте пролеченных пациентов с верифицированными первичными глиомами головного мозга степень злокачественности grade 3 была диагностирована у 133 (23,79%), а grade 4 – у 426 (76,21%) больных (рис.7).

Объем хирургического вмешательства оценивался на основании послеоперационных МРТ/КТ, выполняемых с/без контрастного усиления (КУ) в сроки от 2 до 14 дней после операции. При этом опухоль была удалена

тотально у 119 (21,3%) пациентов, субтотально у 390 (69,8%) и стереотаксическая биопсия выполнена у 50 больных (8,9%) (рис.8).

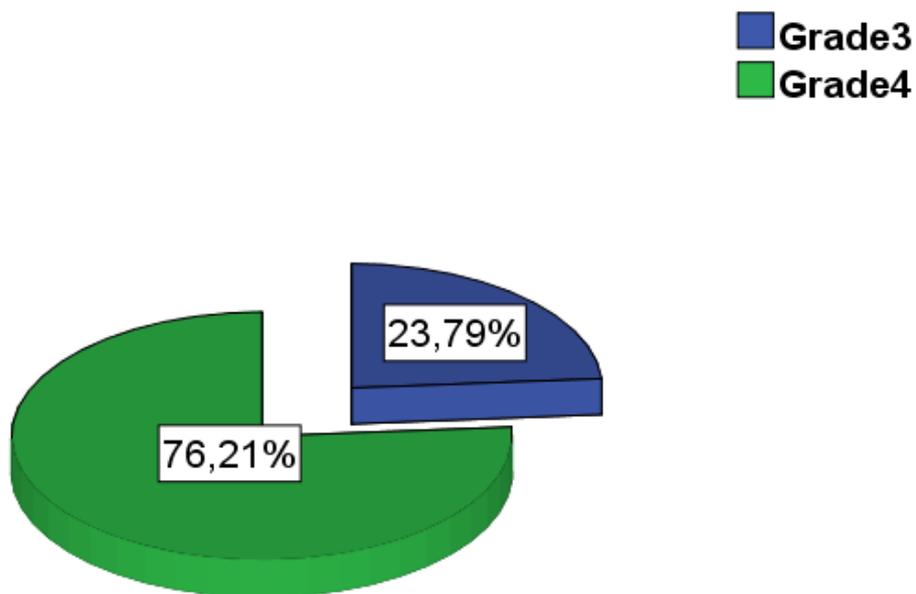


Рис. 7 Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от степени злокачественности опухоли.

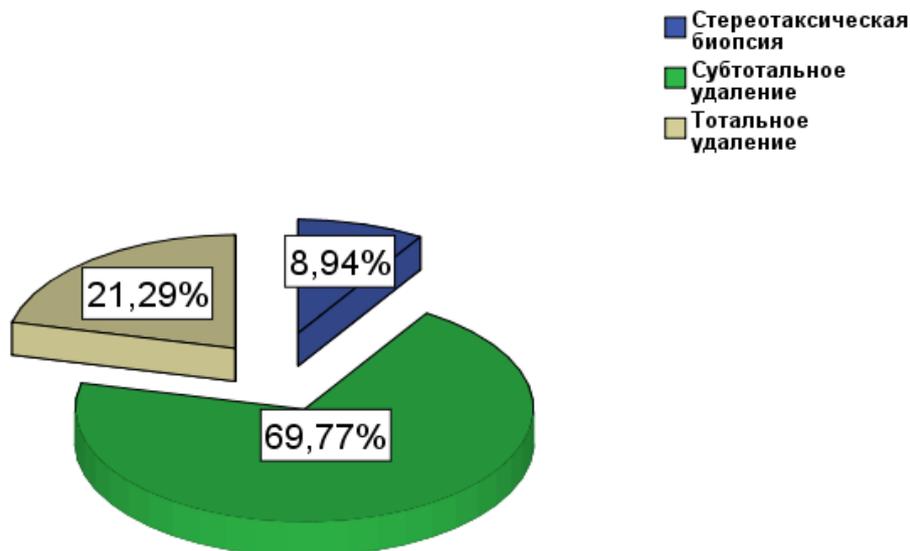


Рис. 8 Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от объема хирургического удаления опухоли.

Известно, что оптимальными сроками начала адъювантного лечения является интервал до 30 дней после оперативного вмешательства. В проведенном исследовании он был соблюден у 197 пациента (35,2%), а у 362

больным адъювантное лечение было начато спустя 4 недели после хирургического этапа (рис.9).

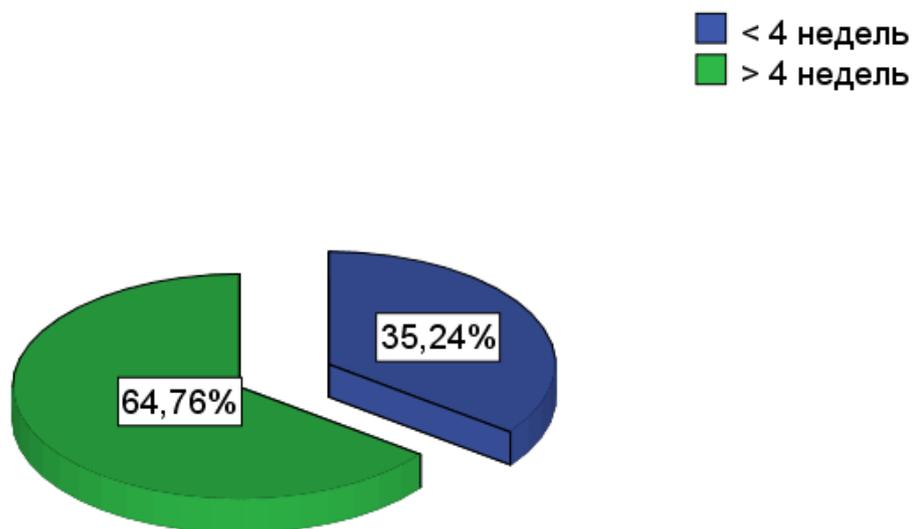


Рис. 9 Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от сроков начала адъювантной терапии.

Следует отметить, что задержки в сроках начала лечения были обусловлены, в основном, послеоперационными осложнениями различной степени тяжести, а в ряде случаев, организационными сложностями начала адъювантной терапии.

В зависимости от использованных источников излучения были распределены на 2 основные группы. В первую группу вошли больные, которым радиотерапия проводилась на гамматерапевтическом аппарате – 329 человек (58,9%). Во вторую группу вошли пациенты, которым проводилось облучение остаточной опухоли или послеоперационной зоны фотонным излучением на медицинском линейном ускорителе энергией 6-18МэВ (230, 41,1%) (рис. 10).

В соответствии с общепринятой классификацией RPA (RTOG), в которой одним из прогностических факторов является максимальный измеряемый линейный размер опухоли более или менее 5 см., поэтому и в нашей работе этот параметр был включен в исследование. При этом максимальный плоскостной размер остаточной опухоли или первичного процесса после

хирургического этапа лечения оценивался по данным МРТ/КТ с/без контрастного усиления, выполненное в послеоперационном периоде (рис. 11).

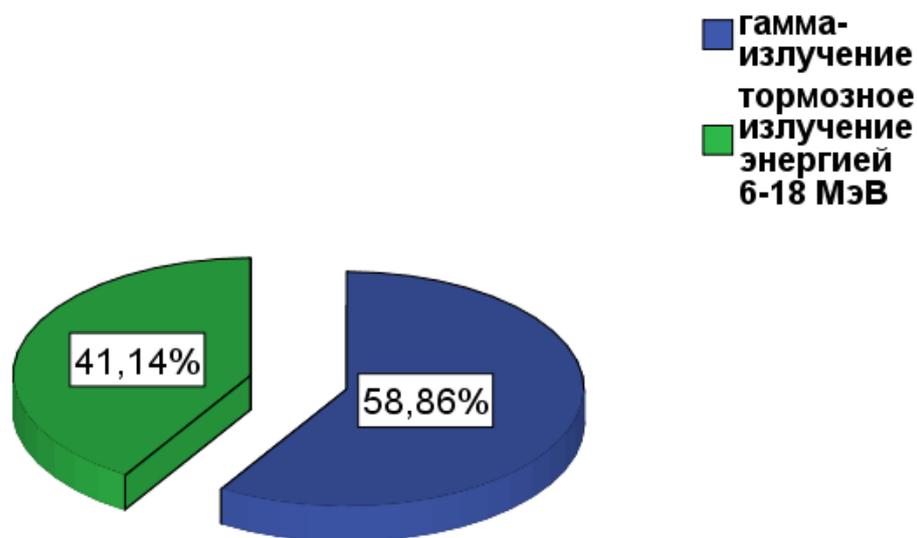


Рис. 10. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от вида ионизирующего излучения.

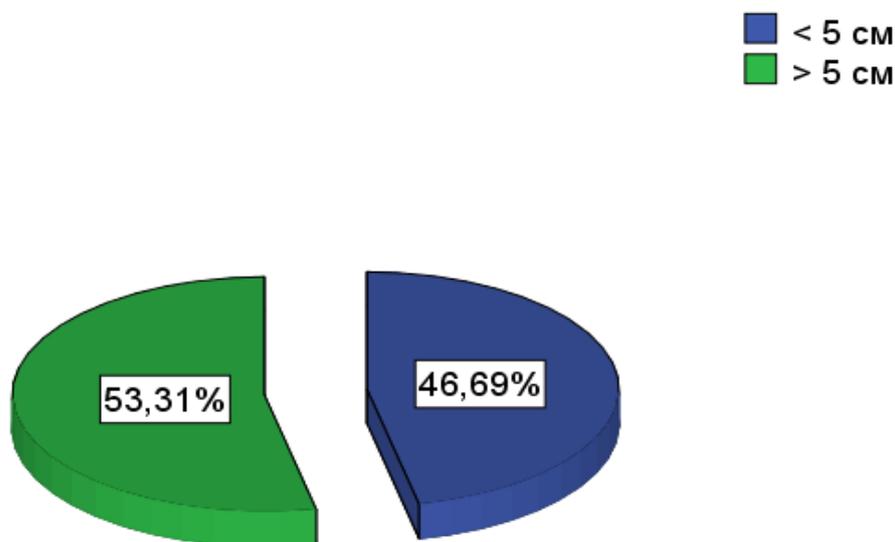


Рис. 11. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от размера опухоли.

Как следует из рис. 11, что больных с размером опухоли больше 5 см на момент проведения курса адъювантной терапии составило 298 человека (53,3 %), а с размером опухоли менее 5 см - 261 (46,7 %).

В данной работе, нами оценивалось смещение срединных структур головного мозга, а именно дислокация головного мозга (дислокационный

синдром), которая возникает в результате смещения ткани мозга по отношению к твердым структурам (кости черепа). В исследуемой когорте больных смещение срединных структур головного мозга отмечено у 279 (49,9 %), а у 280 больных (50,1 %) дислокационного синдрома выявлено не было (рис.12).

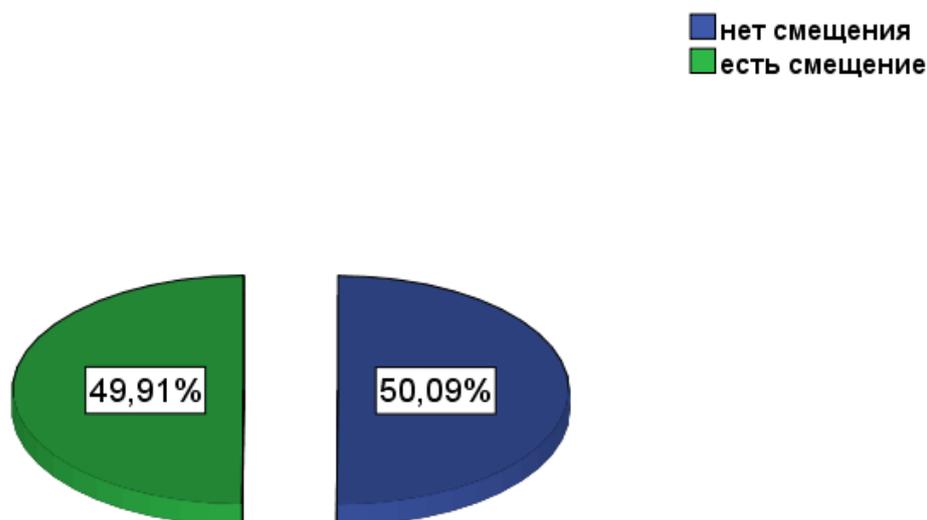


Рис. 12. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия дислокации срединных структур головного мозга.

Следует отметить, что все исследуемые больные на момент начала адьювантного лечения в плановом порядке консультированы неврологом, и при этом оценивалось наличие неврологической симптоматики, а именно видимые неврологические нарушения, которые в ряде случаев купировались сопроводительной медикаментозной терапией. Распределение пациентов в зависимости от наличия неврологических нарушений представлено на рис. 19.

Как видно на рис. 13, только у 73 (13,1 %) пациентов не были выявлены неврологические нарушения, а у преобладающего большинства исследуемых больных 486 (86,9 %) были зафиксированы те или иные неврологические расстройства.

Как известно, что одним из важных прогностических факторов в дебюте заболевания является время развития неврологических и

психоневрологических симптомов перед началом специального лечения. Согласно международным критериям классификации RPA (RTOG) оценивается временной интервал более/менее 3 месяцев и непосредственное начало специального лечения (рис. 14).

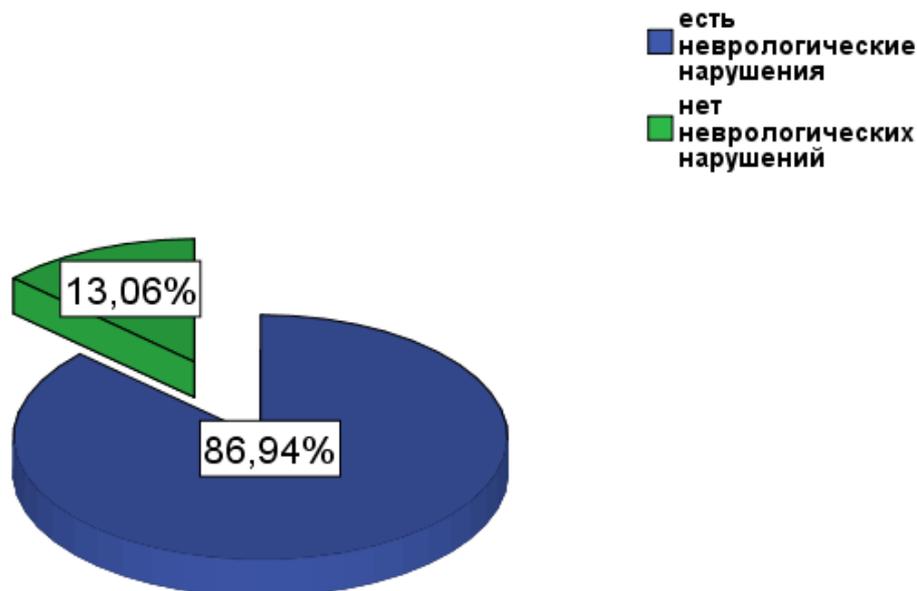


Рис. 13. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия или отсутствия неврологических нарушений.

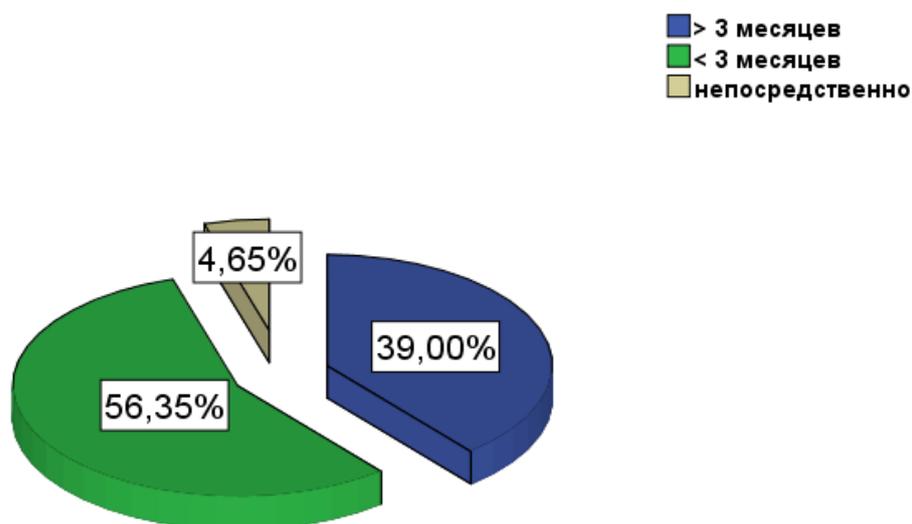


Рис. 14. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от скорости нарастания неврологических и психоневрологических симптомов.

Стоит отметить, что 26 (4,7 %) больным непосредственное удаление опухоли было выполнено сразу же после выполненного МРТ/КТ с/без

контрастного усиления, 315 (56,4 %) спустя менее 3х месяцев и 218 (39 %) более 3х месяцев после начала дебюта заболевания, что и явилось основной причиной выполнения нейрохирургического вмешательства в специализированном медицинском учреждении.

Стоит отметить, что в нашей работе пациенты в каждой группе были разделены также на 2 подгруппы в зависимости от проведения адъювантного химиорадиотерапевтического либо только радиотерапевтического лечения рис. 15.

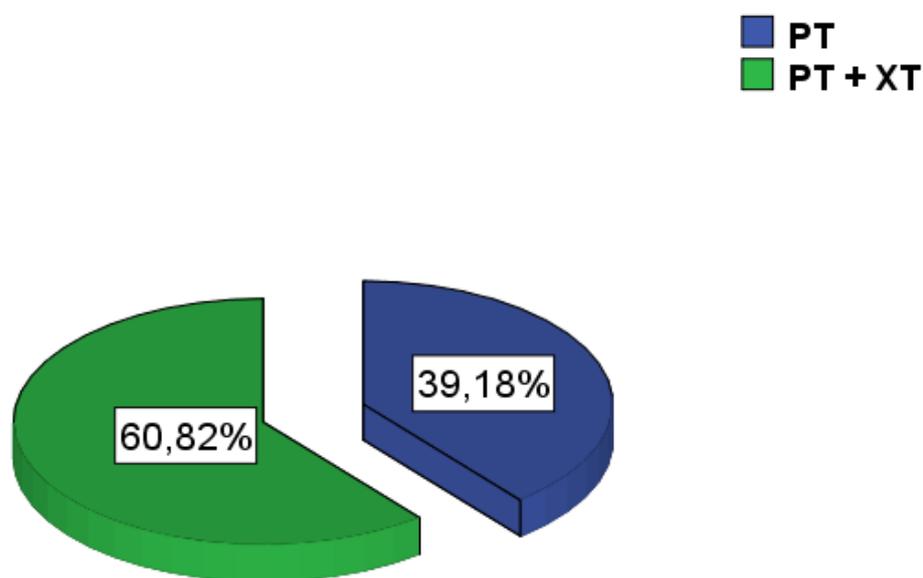


Рис. 15. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от радио- или химиорадиотерапевтического лечения.

Как следует из рис. 15, что больным, которым проведено химиорадиотерапевтическое лечение составило 340 человек (60,8 %), а вот 219 больным (39,2 %) проводилось радиотерапия в монорежиме.

У всех пациентов оценивалось наличие психических расстройств в плане проведения соответствующей сопроводительной поддерживающей терапии. Наличие у больного психических расстройств, так же является одним из параметров общепринятой классификации RPA (RTOG). Распределение больных в зависимости от наличия психических расстройств представлено на рис. 22

По данным рис. 16, только у 27 больных (4,83 %) были выявлены те или иные незначительные психические расстройства, в большинстве случаев выражающиеся в снижении памяти и легкой степени деменции, а у большинства исследуемых больных 532 (95,2 %) психические расстройства не были выявлены.

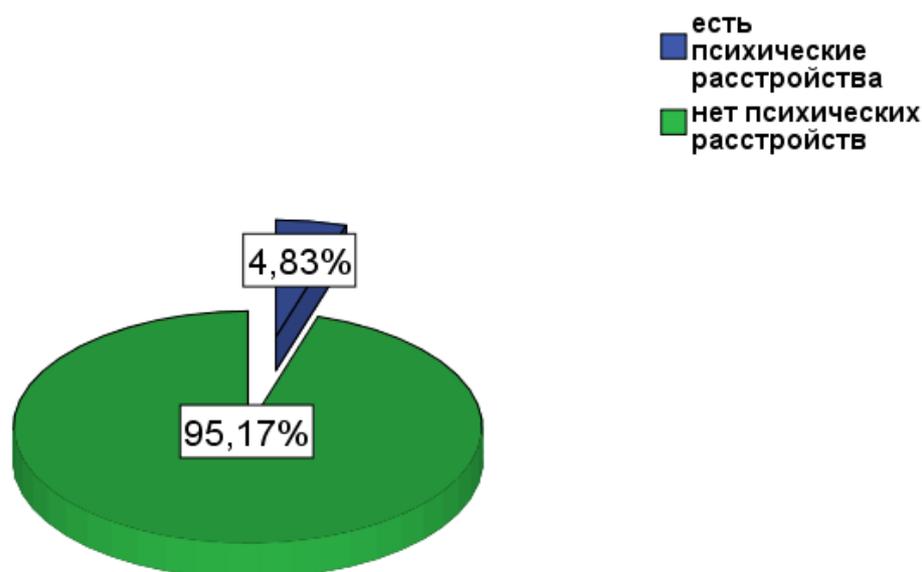


Рис. 16. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости наличия/отсутствия психических расстройств.

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. 17.

Как представлено на рис. 17, большинством 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 %.

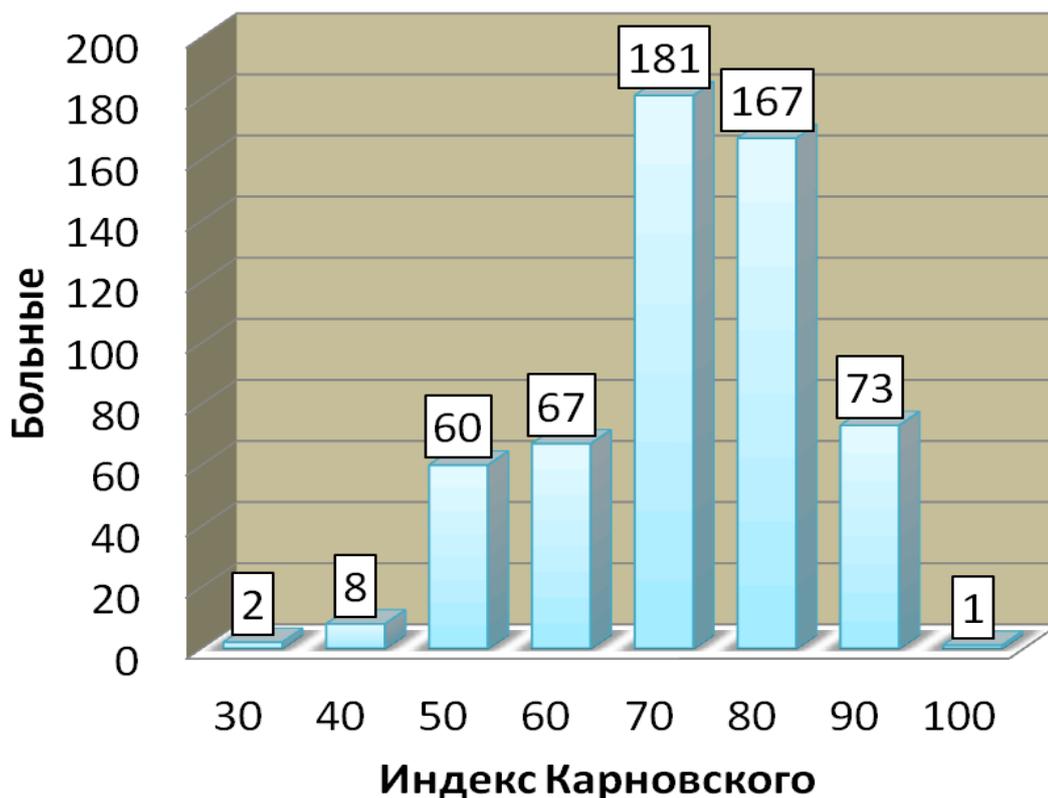


Рис. 17. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по индексу Карновского.

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 %. Распределение больных в зависимости от уровня индекса Карновского представлено в табл. 5.

Таблица 5. Распределение больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от уровня индекса Карновского.

| Число больных (n), % | Уровень индекса Карновского 30 – 50 % | | Уровень индекса Карновского 60 – 70 % | | Уровень индекса Карновского 80 – 100 % | |
|----------------------------|---------------------------------------------|---------|---------------------------------------------|---------|----------------------------------------------|---------|
| | Число | Процент | Число | Процент | Число | Процент |
| | 70 | 12,5 % | 248 | 44,4 % | 241 | 43,1 % |

Из общей группы пролеченных больных (табл. 5.) 248 (44,4 %) относились к уровню индекса Карновского 60 – 70 %, то есть эти пациенты нуждались в периодической медицинской помощи; 241 пациент (43,1 %) относился к уровню индекса Карновского 80 – 100 %, при этом эти больные себя обслуживали самостоятельно в полном объеме; группа из 70 больных (12,5 %) относилась к уровню индекса Карновского 30 – 50 % и в данной группе пациентам требовалась постоянная специализированная медицинская помощь.

2.2. Предлучевая подготовка больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

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.

2.2.1. Этапы предлучевой подготовки

Всем больным в плане проведения предлучевой подготовки проводилось изготовление индивидуального фиксирующего устройства, компьютерная топометрическая разметка и оконтуривание зоны остаточной опухоли (GTV), клинического объема облучения (CTV) и планируемого объема облучения (PTV). При составлении плана лучевой терапии учитывались критические дозы, получаемые в ходе облучения здоровыми тканями, критическими органами и тканями, а также оценивался риск развития возможных лучевых реакций и осложнений. С целью максимальной конформности проведения

курса конформной дистанционной лучевой терапии всем пациентам изготавливались формообразующие иммобилизующие фиксирующие устройства, представляющие собой термопластические маски с различной толщиной (2-5мм), формой и составом, в зависимости от фирмы производителя и имеющие различные приспособления и механизмы крепления к столу компьютерного томографа, на котором проводится предлучевая КТ/МРТ-разметка и, соответственно, к деке радиотерапевтической установки, на котором проводится курс лучевой терапии. В процессе изготовления формообразующей маски также производился подбор наиболее оптимального подголовника для пациента, в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей, наличия неврологических изменений и пожеланий больного.

Для детального анализа анатомических параметров больного и индивидуализации методики лучевой терапии выполнялась компьютерно-томографическая и магнитнорезонансная топометрия на современных аппаратах Toshiba Asteion 4, Philips BRILLIANCE 16 и Siemens Somaton Definition AS 20. Этот метод позволял получить томографический срез или несколько срезов, иллюстрирующих взаимное расположение нормальных тканей, опухоли и критических органов на уровне центров предполагаемых полей облучения (в случае использования двухплоскостного (2D при облучении всего объема головного мозга) планирования). При использовании трехплоскостного (объемного) планирования выполнялись я КТ/МРТ-топометрия с записью данных на диск либо передачей цифровых данных на сервер, что давало возможность оценки распределения дозы в объеме, выбора оптимального расположения полей облучения по отношению к критическим органам на уровне всего объема предполагаемых полей и зон облучения (GTV, PTV, CTV). Для каждого пациента в процессе проведения КТ/МРТ-топометрии присваивался уникального индивидуального ID (индификационного номера), который впоследствии был интегрирован в

планирующую систему и в план расписание лечения пациентов на медицинском ускорителе электронов или гамматерапевтической установке.

Рентгеновская компьютерная и магнитнорезонансная томографии всего объема головного мозга проводилась без контрастного усиления, в положении лечения (лежа на спине). На коже, на уровне центров полей, устанавливали рентгеноконтрастные метки. Полученные томографические срезы подвергали обработке с помощью системы планирования «Тонкий Луч» или «Поле» при плоскостном планировании, а также интерполировались в цифровом формате с использованием трехмерного объемного планирование в системе «Varian Eclipse» или «Oncentra Master Plan».

В ряде случаев после подведения определенной дозы на область облучения (PTV) выполнялась повторная компьютерно-томографическая топометрия для составления плана уменьшения зоны облучения (PTV2) с минимальным воздействием на критические органы и системы.

2.2.2 Составление плана лучевой терапии.

В различные периоды времени использовали как двухплоскостное (только на уровне центров полей) или трехплоскостное объемное планирование (на 5-30 уровнях в пределах поля облучения).

На этом этапе оценивалось распределение дозы в тканях, адекватность дозы в области остаточной опухоли или в после операционной зоне, лучевая нагрузка на критические органы, а также проводилась окончательная коррекция размеров полей, расположения их центров, приспособлений, формирующих полей облучения. После этого врач-радиотерапевт совместно с медицинским физиком анализировал различные варианты плана лечения с помощью компьютерной планирующей системы «Varian Eclipse», «Oncentra Master Plan» или «Тонкий Луч».

В последние годы облучение зоны мишени проводилось фотонами медицинского линейного ускорителя высоких энергий с формированием

полей при помощи использования многолепесткового коллиматора (MLC) в автоматическом режиме с обязательным условием иммобилизации головы термопластичной маской. Ряд пациентов облучались без применения MLC. В данной работе подробно освещаются клинико-дозиметрические аспекты для облучения пациентов с помощью MLC и проводится сравнение с ранее используемыми методиками.

При планировании лучевой терапии для облучения остаточной опухоли или послеоперационного ложа до середины 2008 г. применялись двухплоскостные методики «Тонкий луч», «Поле». С середины 2008 г. для планирования лучевой терапии области данной области в Центре стали применяться фотонная терапия и трехплоскостная объемная планирующая система «Oncentra Master Plan», позволяющая оценить распределение изодозы во всем облучаемом объеме (PTV), а также оценивать лучевую нагрузку на критические органы и системы.

2.3. Варианты фракционирования и уровни суммарных очаговых доз при первичных глиомах головного мозга высокой степени злокачественности.

2.3.1 Формирование зон облучения, фракционирование и суммарные дозы лучевой терапии.

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. Блоки при гамма-облучении устанавливались, согласно расчетам, физико-дозиметрическому

планированию системы «Тонкий Луч» и их проекцию иначе как по анатомическим ориентирам (костный край орбиты) определить было затруднительно.

В клинике Центра на протяжении ряда лет реализуется научная программа по изучению выбора режима фракционирования лучевой терапии при лечении злокачественных новообразований головного мозга в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса и наличия соответствующих прогностических факторов. 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 адьювантная 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.

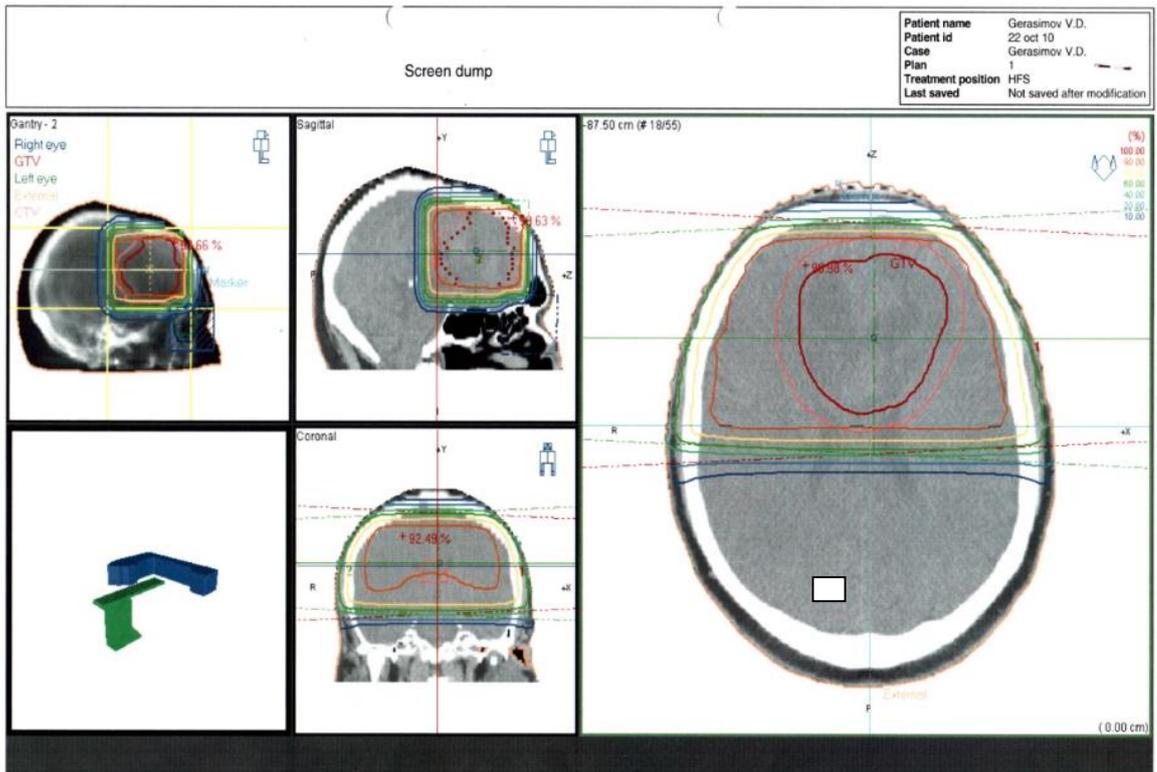
Анализ различных вариантов методик облучения остаточной опухоли или послеоперационной области показал, что наиболее оптимальным с позиций распределения дозы в очаге и нагрузки на критические органы является использование нескольких полей под углами с использованием клиновидных фильтров или MLC (в зависимости от длины облучаемой области РТВ и технических возможностей аппарата) с различными видами энергий облучения. Применение методик облучения мишени с двух полей под углами, как показали расчеты, сопровождается риском выхода из зоны максимума дозы участков области РТВ в зонах критических органов и структур.

У пациентов с мультифокальным поражением головного мозга после тотального облучения всего объема обеих гемисфер проводилось дополнительное прицельное облучение на область отсевов глиом после проведения контрольной МРТ, с определением зоны планируемого облучения PTV2. В данной клинической ситуации суммарная очаговая доза на весь объем головного мозга составляла 30-36Гр, а далее локально дополнительное прицельное облучение проводилось на выявленные отсевы глиальной опухоли до суммарных доз 56-62 Гр. Величина дополнительной суммарной дозы определялась локализацией отсевов и, следовательно, потенциальной радиочувствительностью головного мозга: при локализации очагов в области задней черепной ямки, ствола головного мозга и хиазмально-селлярной зоны использовались дополнительные дозы 2 Гр (суммарно до 56 Гр), при локализации в лобных, височных, теменных и затылочных областях, где риск развития лучевых реакций (радионекроз) меньше, дополнительная доза составляла 2 Гр (до 60-62 Гр).

У пациентов с первичным очагом, располагающимся в глубинных структурах головного мозга нередко с распространением на оба полушария, как правило, облучался фотонным излучением ЛУЭ с энергией 18 МэВ. Данные представлены на рисунке 18.

Примеры планов распределения изодозы лучевой терапии различных методик и аппаратов представлены на рис. 18, 19, 20 и 21.

Как видно на рис. 19 при облучении глиобластомы глубинных отделов лобных долей на гамматерапевтической установке АГАТ-Р1, используются два статических поля под углами с клиновидными фильтрами, при этом на лобные и затылочные доли приходится всего менее 10% изодозного распределения.



Printed 25 Oct 2010 09:29:19

Page 1(1)

Oncentra MasterPlan 3.1 Service Pack 3

Рис. 18. Распределение дозы при облучении больного с первичной глиобластомой медиальных отделов лобных долей головного мозга фотонами с энергией 18 МэВ.

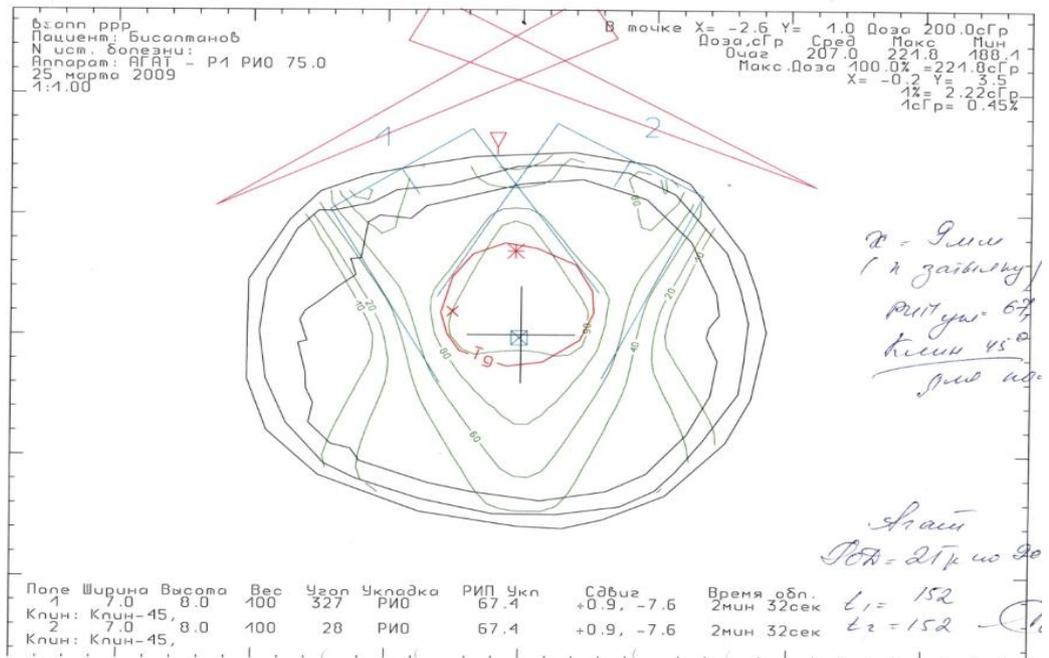


Рис. 19. Распределение дозы при облучении больного пациентов с первичной глиомой головного мозга высокой степени злокачественности (глиобластома) гамма-излучением.

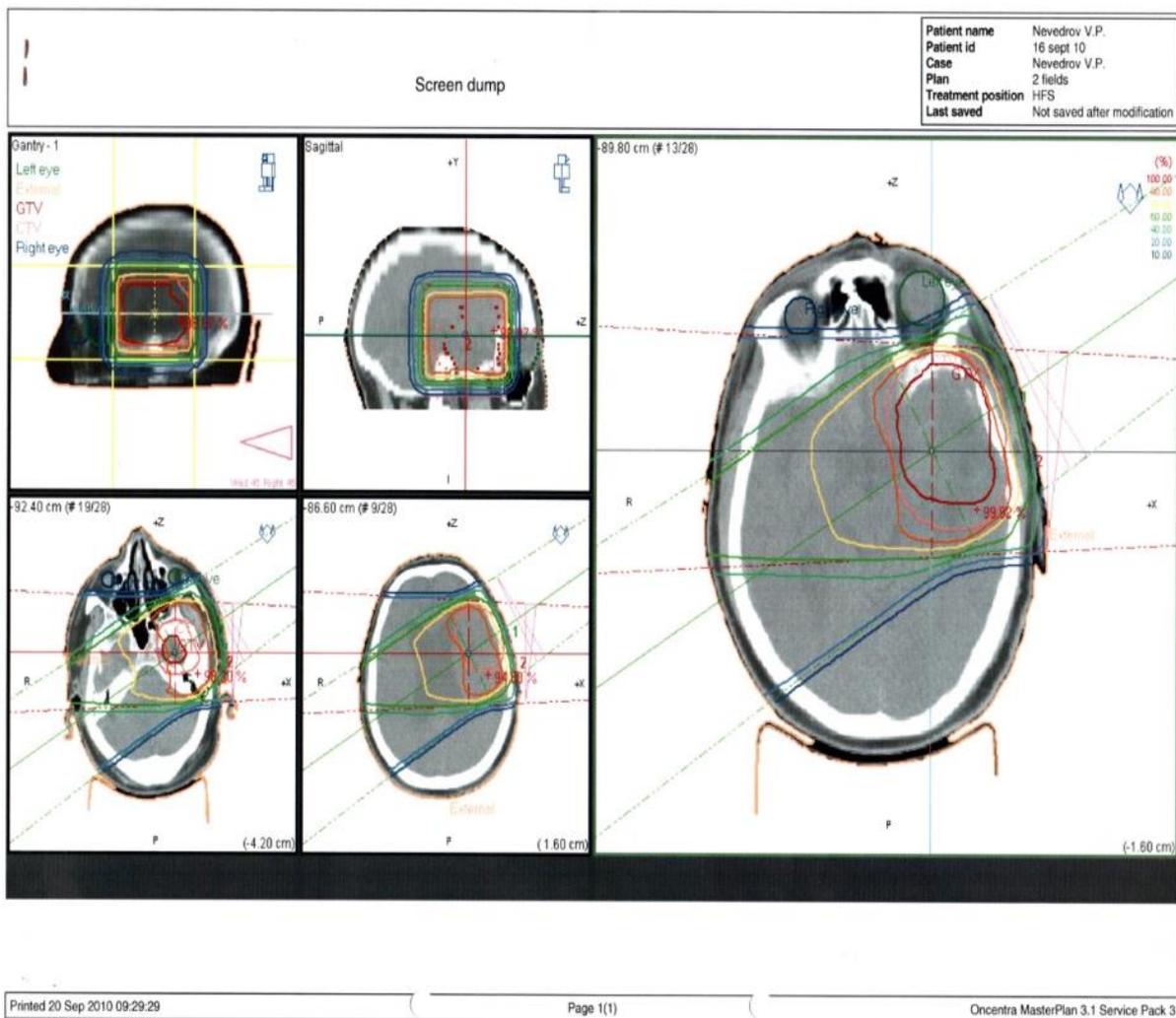
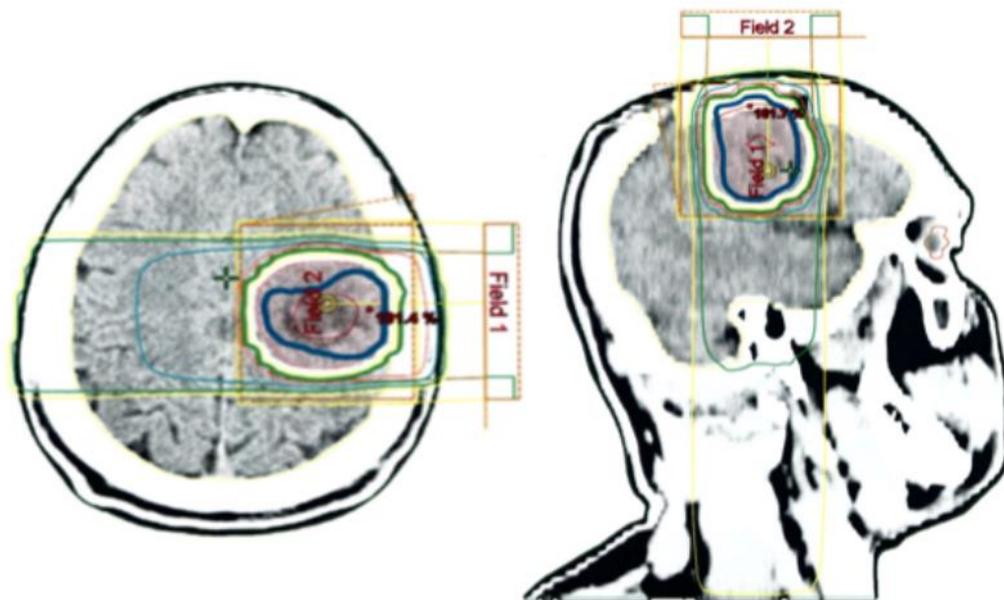


Рис. 20. Распределение дозы при облучении больного с первичной глиобластомой левой височной доли головного мозга фотонами с энергией 18 МэВ, полученное с помощью системы «Oncentra Master Plan», поля 8.5 x 8.0 см и 8.5 x 8.0 см, РИП 91.5 см, энергия 18 МэВ

Как видно на рис. 20 при облучении глиобластомы левой височной области на ЛУЭ используется энергия 15 МэВ, при этом критические органы (левый глаз, хиазма, зрительные нервы) приходится менее 10% облучения, что соответствует толерантным дозам для этих структур.

Как видно на рис. 21 при облучении первичной анапластической астроцитомы левой лобно-теменной области головного мозга на ЛУЭ для наиболее оптимального распределения изодозы и как отражено на графике доза-объем при планировании оказалась достаточно применение энергией 6 МэВ.



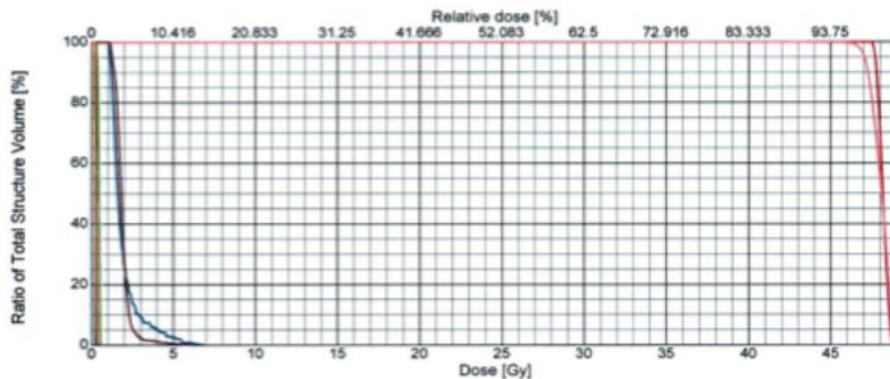
External Beam Planning

External Beam Planning 10.0.42

Patient: DAVYDOV, D.S.
Patient ID: 437714 8887 14
Comment:

Plan ID: Plan4 couch
Plan Status: Planning Approved
Course ID: C1

Cumulative Dose Volume Histogram



| Structure | Structure Status | Coverage (%/%) | Volume | Min Dose | Max Dose | Mean Dose | Modal Dose | Median Dose | Std Dev |
|-----------------|------------------|----------------|---------------------|----------|----------|-----------|------------|-------------|---------|
| Chiasma Opticum | Approved | 100.0 / 100.0 | 0.1 cm ³ | 1.1 Gy | 0.0 Gy | 1.9 Gy | 1.9 Gy | 1.8 Gy | 0.0 Gy |
| Left N. Optic | Approved | 100.0 / 100.0 | 0.1 cm ³ | 0.4 Gy | 0.0 Gy | 0.9 Gy | 0.9 Gy | 0.9 Gy | 0.1 Gy |
| Right Lens | Approved | 100.0 / 99.7 | 0.2 cm ³ | 0.2 Gy | 0.0 Gy | 0.2 Gy | 0.2 Gy | 0.2 Gy | 0.0 Gy |
| Right N. Optic | Approved | 100.0 / 100.0 | 0.2 cm ³ | 0.3 Gy | 0.0 Gy | 0.5 Gy | 0.4 Gy | 0.5 Gy | 0.1 Gy |
| Left Lens | Approved | 100.0 / 100.0 | 0.2 cm ³ | 0.2 Gy | 0.0 Gy | 0.2 Gy | 0.2 Gy | 0.2 Gy | 0.0 Gy |
| Hypophysis | Approved | 100.0 / 99.0 | 0.4 cm ³ | 1.0 Gy | 0.0 Gy | 0.8 Gy | 1.8 Gy | 1.8 Gy | 0.9 Gy |
| Right Eye | Approved | 100.0 / 99.9 | 7.2 cm ³ | 0.2 Gy | 0.4 Gy | 0.3 Gy | 0.2 Gy | 0.3 Gy | 0.0 Gy |
| Left Eye | Approved | 100.0 / 100.0 | 7.4 cm ³ | 0.2 Gy | 0.4 Gy | 0.3 Gy | 0.3 Gy | 0.3 Gy | 0.0 Gy |

Рис. 21. Распределение дозы при облучении больного с первичной анапластической астроцитомы левой лобно-теменной области головного мозга фотонами с энергией 6 МэВ (Varian 2100 C/D), полученное с помощью системы «Varian Eclipse» External Beam Planning 10.0.42., MLC-Millennium_120, энергия 6 МэВ/

2.3.2. Адьювантная химиотерапия.

340 (60,8%) больным в процессе радиотерапии параллельно проводилась и адьювантная химиотерапия. При этом использовалась стандартная схема лечения, предусмотренная Европейской организацией по исследованию и

лечению рака (EORTC), Национальным институтом рака Канады (NCIC) и стандартами оказания медицинской помощи онкологическим больным в России. Тезоломид применяется в онкологии при злокачественных опухолях: впервые выявленная мультиформная глиобластома (комбинированное лечение с лучевой терапией с последующей адъювантной монотерапией); злокачественная глиома (мультиформная глиобластома), при наличии рецидива или прогрессирования заболевания после стандартной терапии. Темозоломид является имидазотетразиновым алкилирующим противоопухолевым препаратом, обладающий иммунодепрессивными свойствами и нарушающий клеточный цикл, структуру и синтез ДНК. При попадании в системный кровоток при физиологических значениях pH активное вещество этого препарата подвергается быстрому химическому превращению с образованием цитотоксичного соединения монометилтриазеноимидазолкарбоксамид (МТИК), цитотоксическое действие которого обусловлено алкилированием гуанина в положении O6 и дополнительным алкилированием в положении N7. В свою очередь, именно цитотоксические повреждения запускает механизм аберрантного восстановления метилового остатка.

При приеме внутрь Темозоломид быстро и полностью всасывался из ЖКТ, при этом средняя степень выведения с фекалиями пациента в течение 7 дней составляла в среднем 0,8%, что свидетельствует о его хорошем всасывании. При этом, он только на 10-20% связывается с белками крови и быстро проникает через ГЭБ. Следует отметить, что Темозоломид не метаболизируется в печени, период полураспада ($T_{1/2}$) его из плазмы составляет примерно, 1,8 часа и при этом объем распределения и $T_{1/2}$ не зависят от дозы препарата. Плазменный клиренс темозоломида также не зависит от возраста больного и функции работы почек. В неизменном виде 5-10% (через 24 ч после приема) данный алкилирующий агент быстро выводится из организма преимущественно с мочой, а часть в виде 4-амино-5-имидазол-карбоксамид гидрохлорида и других метаболитов.

В нашей группе больных Темозоломид принимался внутрь, натощак, не менее чем за 1 ч до приема пищи и за 30-40 минут до проведения курса радиотерапии. При этом капсулы больные проглатывали целиком, запивая стаканом теплой воды. Доза Темозоломида для пациентов, получавших химиорадиотерапевтическое лечение составляла 75 мг/м² 1 раз в сутки в течение всего курса радиотерапии при 30 или 17-дневном цикле лечения, при условии, что в 1-й день лечения число нейтрофилов не ниже $1,5 * 10^9/л$, а число тромбоцитов - не ниже $100 * 10^9 /л$.

В последующем через 28 дней этой группе больных (340) по месту жительства продолжалось системное курсовое химиотерапевтическое лечение в соответствии с международными и российскими стандартами лечения больных с первичными внутримозговыми глиальными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности. Но при этом Темозоломид принимался внутрь, натощак, не менее чем за 1 ч до приема пищи, капсулы больные проглатывали целиком, запивая стаканом теплой воды. Начальная доза Темозоломида в монорежиме составляла 150 мг/м² 1 раз в сутки в течение 5 ежедневных приемов препарата в 28-дневном цикле лечения с последующим ее повышением во втором цикле до 200 мг/м². В стандартном обязательном порядке перед проведением химиотерапевтического лечения больным определялся уровень гемоглобина, тромбоцитов и лейкоцитов, а также других форменных элементов периферической крови, и только при значении исследуемых величин в референсных показателях проводилось специальное лечение. При этом в 1-й день следующего цикла число нейтрофилов должно быть не ниже $1,5 * 10^9/л$, а число тромбоцитов - не ниже $100 * 10^9 /л$. Следует отметить, что всем больным данной группы было проведено запланированное сочетанное системное химиотерапевтическое лечение без интенсификации и редукции дозы лекарственных препаратов. Длительность и количество курсов химиотерапевтического лечения после окончания этапа радиотерапии оказалась различной. В целом, большинству больным было проведено 6

курсов химиотерапии и при этом максимальная длительность лечения составила 2 года. Только при появлении признаков прогрессирования основного заболевания дальнейшее проведение химиотерапии не имело смысла и прекращалось.

2.4. Молекулярно-биологические исследования.

Для выявления молекулярно-биологических прогностических факторов 26 больным (14 женщин и 12 мужчин) проведено молекулярно-генетическое исследование. При этом 16 (61,5%) пациентам произведено субтотальное удаление опухоли, 9 (30,8%) – тотальное и одному выполнена стереотаксическая биопсия. Распределение пациентов по возрасту не отличается от стандартного, при этом средний возраст в обследуемой группе составил 57 лет, а большинство пациентов было старше 50 лет.

Молекулярно-генетическое исследование включало:

1. Выделение ДНК

ДНК выделяли из парафиновых срезов толщиной 10 мкм. Сначала проводили депарафинизацию материала О-ксилолом и поэтапную регидратацию этанолом. Непосредственно для выделения ДНК использовали готов набор готовый набор реагентов «Пробоподготовка ускоренная» ООО «Лаборатория изоген», согласно прилагаемой инструкции.

2. Анализ соматических мутаций в генах IDH1 (экзон 4), IDH2 (экзон 4), EGFR и определение статуса метилирования генов MGMT и PRDX1

Исследования проведены на материале, полученном из парафиновых блоков, которые прошли морфологический контроль и были признаны соответствующими критериям для достоверного анализа ДНК опухолевых клеток.

ДНК определяли с помощью набора реагентов «FFPE ExtractDNA» (ЗАО «Евроген», Москва) и оценивали ее концентрацию и качество с помощью набора реагентов «aXY-Detect» (ООО «Синтол», Москва). Для анализа статуса метилирования из образцов ткани выделяли ДНК с помощью трехэтапной процедуры, которая включала в себя депарафинизацию 90%-ным раствором D-лимонена (Sigma, США), обработку протеиназой К (Amresco, США) при 56⁰ С в течение 3 суток и экстракцию ДНК из лизата с помощью набора реагентов «DNA Clean&Concentrator-5» (Zymo Research, США). Концентрацию ДНК оценивали с помощью флуориметра Qubit и набора реагентов «Quant-IT HS DNA Kit» (Life Technologies, США).

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.

2.5. Методы статистической обработки данных.

При написании данной работы нами использовался ретроспективный анализ медицинской документации 559 больных, включенных в исследование, а также результаты динамического наблюдения за ними. Анализ подвергались методики и режимы лучевой терапии, сравнивались различные варианты дозных распределений, оценивалась нагрузка на критические органы, изучалась переносимость лечения, непосредственные реакции и осложнения, выяснялись возможные причины и локализация

рецидивов, а также оценивалась переносимость проведенного лечения и его результаты.

Следует отметить, что в информационной аналитическо-статистической базе РНЦРР интегрировано более 100 различных параметрических и непараметрических прогностических факторов на каждого пролеченного больного с верифицированной опухолью ЦНС. Для анализа неудач лечения использовался корреляционный анализ, расчеты кумулятивной выживаемости методом Каплан-Майера, многофакторный анализ регрессии Кокса и логистическая регрессия. Изучение непосредственных и отдаленных результатов с применением вышеуказанных методов статистической обработки выполнялось с помощью пакета программ “Microsoft Excel”, “IBM SPSS Statistics” (20 версия), «StatSoft STATISTICA 8.0» и «STATA 20.0».

ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ВАРИАНТА КЛАССИФИКАЦИИ RPA И ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (МНОГОФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ)

3.1. Оценка эффективности разработанного отечественного варианта классификации RPA, по сравнению с общепринятыми классификациями RPA-RTOG.

Европейской организацией по исследованию и лечению рака и Национальным институтом рака Канады (EORTC/NCIC) в 2006 г. был предложен адаптированный вариант RPA для глиом головного мозга, при этом критериями классификации выявлены, такие как возраст, функциональный статус, объем хирургического вмешательства и показатель оценки психического статуса. Показано, что RPA сохраняет свою прогностическую значимость у пациентов, получавших радиотерапию с/без темозоломидом, преимущественно в классах III и IV, при этом получены достоверные различия по 2-летней общей выживаемости (ОВ) в RPA классе III в группах больных с химиолучевым лечением, по сравнению с группой больных которым проводилась самостоятельная радиотерапия (43% и 20%; $p=0.006$), RPA классе IV – 28% и 11%, соответственно ($p=0.0001$). Для RPA класса V достоверных различий не отмечено: 17% и 6%, соответственно ($p=0.054$).

В клинике РНЦРР проведено специальное лечение 559 пациентов со злокачественными глиомами grade 3-4. По классификации RTOG класс I диагностирован у 86 больных (15,4%), класс II – соответственно у 23 (4,1%), класс III – у 18 (3,2%), класс IV – у 138 (24,7%), класс V – у 279 (49,9%) и класс VI – у 15 (2,7%). Распределение больных по классам, медиане наблюдения и летальным исходам представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, наибольшее количество пациентов было в V классе классификации RTOG (279 человек), затем в IV классе (138), при этом в VI и III оказалось всего 15 и 18 пациентов.

Таблица 6. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по классам классификации, RTOG медиане наблюдения и летальным исходам

| Класс RPA | Число наблюдений (n) | Умерло (%) | Медиана наблюдений (годы) | 95% доверительный интервал | |
|-----------|----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Класс I | 86 | 23 (26,7%) | 6,908 | 5,973 | 7,842 |
| Класс II | 23 | 6 (26,08%) | 5,175 | . | . |
| Класс III | 18 | 7 (38,9%) | 7,195 | . | . |
| Класс IV | 138 | 60 (43,5%) | 2,114 | 1,665 | 2,562 |
| Класс V | 279 | 190 (68,1%) | 1,284 | 1,188 | 1,381 |
| Класс VI | 15 | 13 (86,7%) | ,953 | ,749 | 1,157 |
| Всего | 559 | 299 (53,5%) | 1,788 | 1,588 | 1,988 |

Общая медиана наблюдения составила около 2х лет (1,788). Почти 90 % пациентов VI класса умерли, а в I и II классах классификации RTOG - умерло чуть больше четверти (26,7% и 26,08%).

Исследуемая группа больных (559 пациентов) со злокачественными глиомами grade 3-4, также была проанализирована по адаптированной классификации RPA-RTOG, при этом класс I диагностирован у 86 больных (15,4%), класс II – соответственно у 23 (4,1%), класс III – у 18 (3,2%), класс IV – у 138 (24,7%) и класс V – у 294 (49,9%). Распределение больных по классам, медиане наблюдения и летальным исходам представлены в табл.2.

Как видно из таблицы 7, в V и IV классах классификации RPA-RTOG было максимальное количество пациентов 294 и 138, а в III и II классах, соответственно, 18 и 23 больных. Общая медиана наблюдения составила 1,763 года. Более 70% пациентов умерло в V классе, при этом в I и II классах летальные случаи составили чуть больше четверти (26,7% и 26,08%).

Таблица 7. Распределение пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по классам классификации RPA-RTOG, медиане наблюдения и летальным исходам.

| Класс RPA | 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 |

Эти показатели оказались идентичными с показателями летальности больных I и II классов классификации RTOG. Показатель общей выживаемости больных при глиомах grade 3 и grade 4 в зависимости от модели RTOG. представлены на рисунке 22.

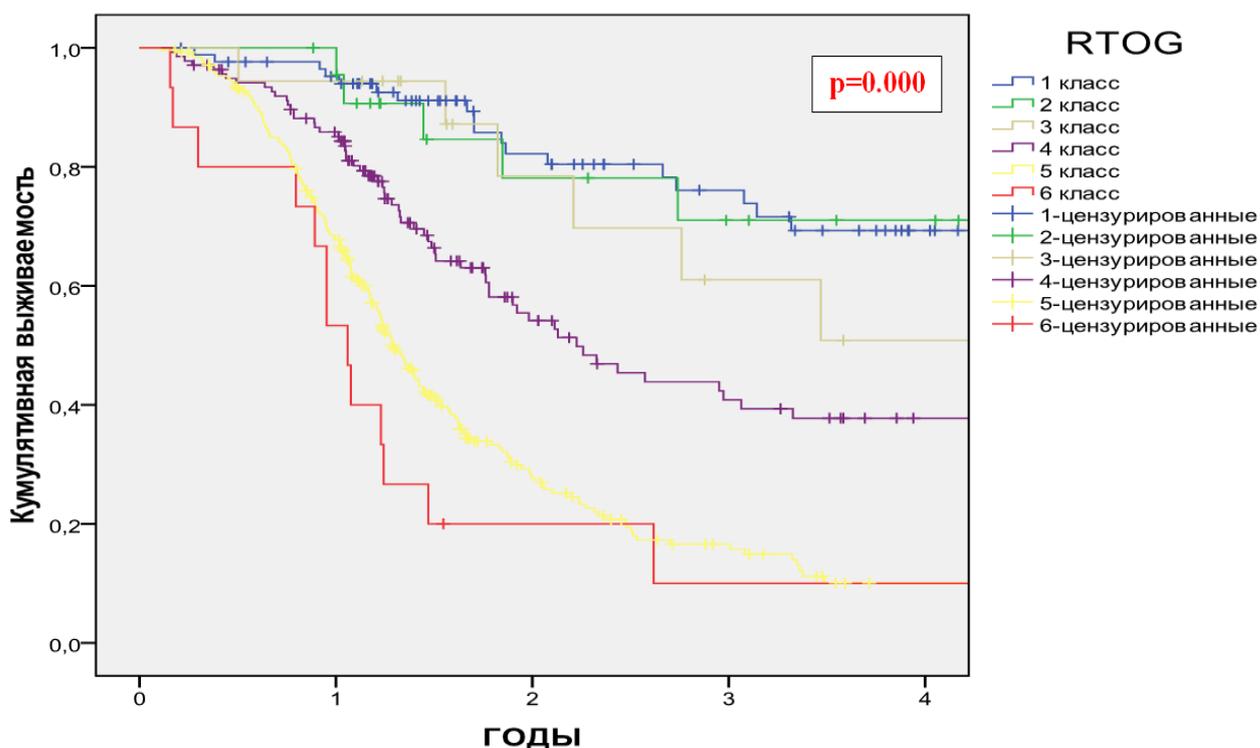


Рис. 22. Показатель общей выживаемости больных при глиомах grade III и grade IV в зависимости от модели RTOG.

Как следует из рисунка 22, в группе больных IV-VI классов модели RTOG общая 2-х летняя выживаемость составила, соответственно, 52,2%, 28,4%, 20% ($p=0.02$), в тоже время в группе больных I-III классов общая 2(3) -х летняя выживаемость оказалась существенно выше и составила 82,5%, 78,8%, 82,5%, соответственно ($p=0.82$).

Вместе с тем, с нашей точки зрения, несмотря на высокую достоверность ($p=0.0000$) классификации RTOG по критерию общей выживаемости недостаточно четко выделяются группы больных с благоприятным (класс I-III) и неблагоприятным прогнозом заболевания (классы V-VI).

Хочется отметить, что в настоящее время в современной нейроонкологии разработанная на основе рекурсивного анализа RTOG классификация RPA для астроцитарных опухолей высокой степени злокачественности и ее последующие модификации являются наиболее информативными при анализе общей выживаемости, качества проведенного лечения и разработке новых подходов к лечению данного контингента больных. Вместе с тем, с нашей точки зрения определенным недостатком классификации RPA (вариант RTOG), является ее достаточно сложная структура, наличие в ней факторов, отражающих методику лечения, связанную, в частности, с объемом хирургического вмешательства и подведенной дозы облучения, что, в конечном итоге, затрудняет реальную возможность классифицировать пациента по определенному классу RPA до начала специального лечения.

В 2010 году в РНЦРР на основе общепринятой классификации рекурсивного анализа разделения Recursive Partition Analysis (RPA) была разработана и апробирована усовершенствованная классификация (вариант 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 разработки усовершенствованной классификации RPA (вариант РНЦРР) был проведен

многофакторный анализ основных прогностических факторов общепринятой классификации моделей RTOG и RPA-RTOG. Табл. 8.

Таблица 8. Регрессионная модель выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по факторам риска классификаций RTOG и RPA-RTOG.

| Фактор | p | Exp(B) | 95,0% CI для Exp(B) | |
|-------------------------|-------|--------|---------------------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| ИК: 80 – 100% | 0,000 | - | - | - |
| ИК: 60 – 70% | 0,000 | 4,812 | 2,723 | 8,502 |
| ИК: 30 – 50% | 0,000 | 2,629 | 1,709 | 4,044 |
| Возраст </> 50 лет | 0,002 | 1,911 | 1,268 | 2,880 |
| Grade 3/4 | 0,000 | 4,324 | 2,326 | 8,038 |
| Размер опухоли </> 5 см | 0,507 | 1,125 | 0,795 | 1,591 |
| Переход средней линии | 0,906 | 1,022 | 0,715 | 1,461 |
| Неврология +/- | 0,885 | 0,898 | 0,208 | 3,873 |
| Психический статус +/- | 0,977 | 1,006 | 0,658 | 1,538 |
| Длительность симптомов | 0,878 | 0,980 | 0,752 | 1,277 |

Как видно из табл. 8 только возраст больного, уровень индекса Карновского и степень злокачественности опухолевого процесса (grade III или 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 (вариант РНЦРР). При этом для каждого из перечисленных выше факторов были введены параметрические величины, отражающие их прогностическую значимость (Табл. 9), а именно:

Возраст: 0 – моложе 50 лет; 1 – 50 лет и старше.

Функциональное состояние (Индекс Карновского - ИК): 0 – ИК 80-100%; 1 – ИК 60-70%; 2 – ИК 30-50%.

Степень злокачественности: 1 – grade III (анапластические опухоли); 2 – grade IV (глиобластома).

Таблица 9. Основные факторы и параметрические величины адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР).

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

После интегрирования, выделенных параметрических и непараметрических величин в аналитическую исследовательскую базу данных по каждому клиническому законченному случаю (на каждого пролеченного пациента) прогностический класс определялся простым методом суммации этих параметров (Табл. 9). Таким образом, оказалось достаточно просто было определить, что, например, пациент с анапластической астроцитомой в возрасте 36 лет с первоначальным ИК 90% относится к классу I (1+0+0), а пациент с глиобластомой в возрасте 61 года с первоначальным ИК 50% относится к классу V (2+1+2) (Табл. 10)

Таблица 10. Адаптированная классификация RPA (вариант РНЦРР) больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по значимым факторам риска.

| I класс RPA | II класс RPA | III класс RPA | IV класс RPA | V класс RPA |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| моложе 50 лет - 0 (ИК) 80–100% - 0 АА - 1 | моложе 50 лет - 0 (ИК) 60 – 70% - 1 АА - 1 | моложе 50 лет - 0 (ИК) 30 – 50% - 2 АА - 1 | моложе 50 лет - 0 (ИК) 30 – 50% - 2 ГБ - 2 | старше 50 лет - 1 (ИК) 30 – 50% - 2 ГБ - 2 |
| | моложе 50 лет - 0 (ИК) 80 – 100% - 0 ГБ - 2 | моложе 50 лет - 0 (ИК) 60 – 70% - 1 ГБ - 2 | старше 50 лет - 1 (ИК) 30 – 50% - 2 АА - 1 | |
| | старше 50 лет - 1 (ИК) 80 – 100% - 0 АА - 1 | старше 50 лет - 1 (ИК) 60 – 70% - 1 АА - 1 | старше 50 лет - 1 (ИК) 60 – 70% - 1 ГБ - 2 | |
| | | старше 50 лет - 1 (ИК) 80 – 100% - 0 ГБ - 2 | | |

Как следует из данных табл. 10, достаточно просто определить принадлежность пациента к тому, или иному классу адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР).

Из 559 пациентов в адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР), класс I 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 – соответственно, у 41 пациентов (7,3%). Распределение больных по классам адаптированной отечественной классификации RPA (вариант РНЦРР) представлен на рис. 23.

Как видно на рисунке 23, распределение пациентов в классах адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР) оказалось более равномерным по сравнению с распределением пациентов в классах классификации RPA-RTOG.

Распределение больных адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР) по классам, медиане наблюдения, летальным исходам больных представлены в табл. 11.

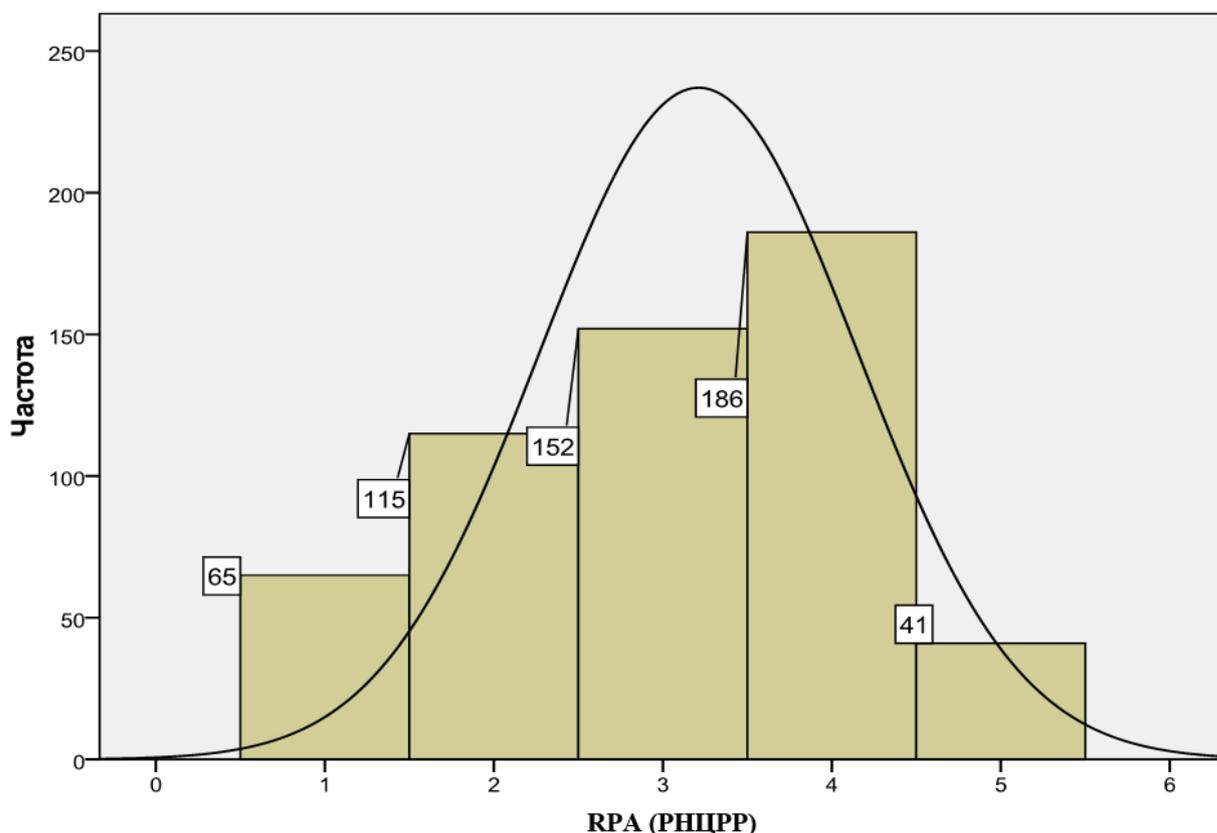


Рис. 23. Частота распределения пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по классам адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР)

Таблица 11. Распределение больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по классам адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР), 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 |

Как видно из таблицы 11, распределение пациентов по классам адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР) представляется более равномерным, а именно 65, 115, 152, 186 и 41 соответственно I - V классам, по сравнению с данными табл. 5, где распределение пациентов по классам модели RPA-RTOG представлено 86, 23, 18, 138 и 294, соответственно.

Общая медиана наблюдения составила 1,763 года. Около 80 % пациентов умерло в IV классе и чуть больше 80% в V, при этом в I и II классах летальные случаи составили значительно меньше половины случаев наблюдений (соответственно, 12,3% и 33%). Эти показатели несколько отличались по сравнению с показателями летальности больных I и II классов по классификации RPA-RTOG. Анализ кумулятивной выживаемости, также показал значимые различия в подгруппах больных с классами RPA I-V (вариант РНЦРР) по критерию общей выживаемости ($p=0.0000$), результаты которой представлены в таблице 12 и рисунке 24.

Как видно в табл. 12 при анализе общей кумулятивной выживаемости пациентов с глиомами grade III и grade IV в зависимости от класса модели

RPA. (вариант РНЦРР) выявлены достоверные различия по всем классам разработанной модели на протяжении 1 - 4х летних периодов наблюдения.

Таблица 12. Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при адаптированном варианте классификации RPA (вариант РНЦРР).

| Класс | Всего (n) | 1-летняя | 2-летняя | 3-летняя | Достоверность |
|-----------|-----------|----------|----------|----------|---------------|
| Класс I | 65 | 99,3% | 96,7% | 91,1% | p=0.0000 |
| класс II | 115 | 95,1% | 72,3% | 68,4% | |
| Класс III | 152 | 82,8% | 42,5% | 32,2% | |
| Класс IV | 186 | 68,4% | 20,1% | 10,3% | |
| Класс V | 41 | 31,3% | 17,9% | 5,7% | |

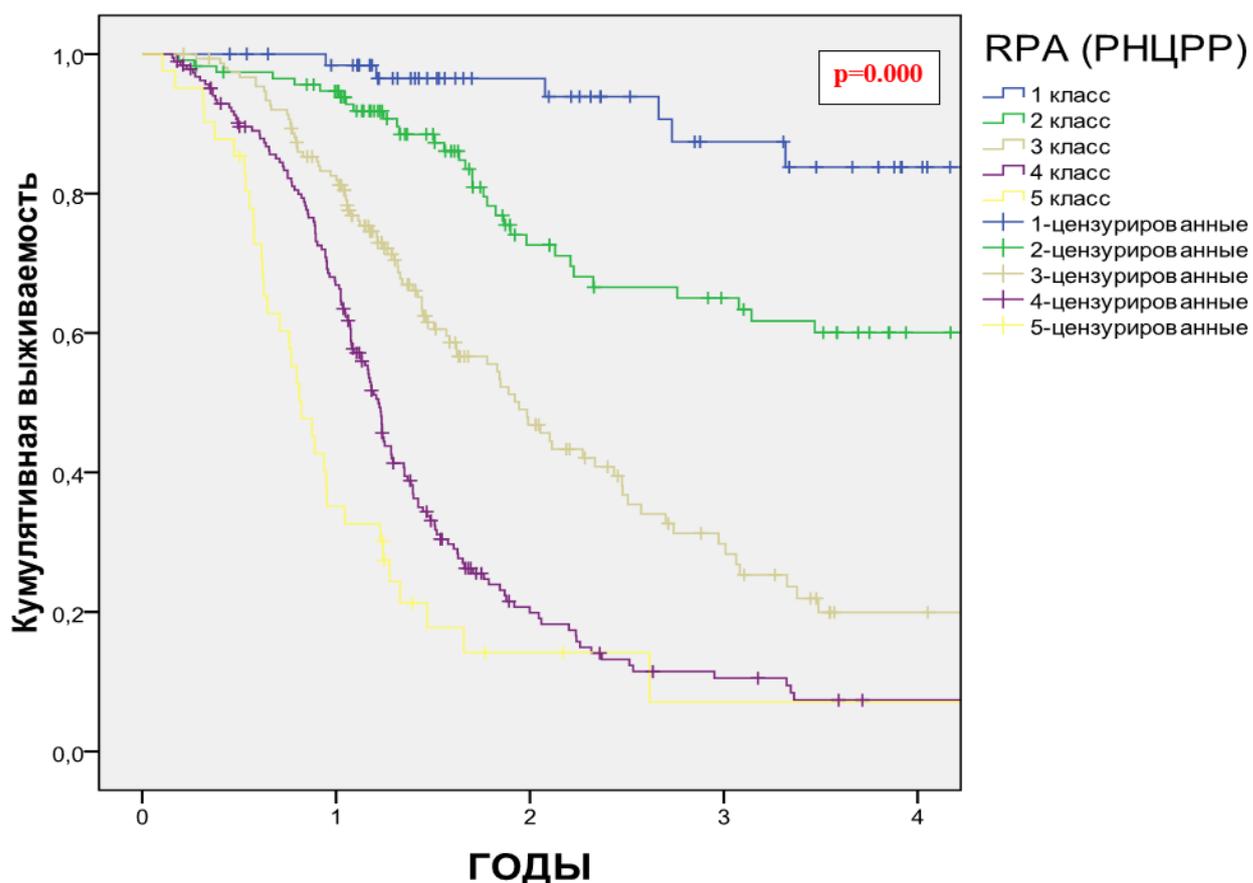


Рис. 24. Показатель общей выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от класса модели RPA. (вариант РНЦРР)

Как следует из представленных данных (рисунок 24), при глиомах I-V RPA (вариант РНЦРР) общая 2-летняя выживаемость составила 96,7%, 74,4%, 50,8%, 22,7% и 17,3%, соответственно, при этом различия во всех группах классификации RPA (вариант РНЦРР) оказались статистически значимыми ($p=0.0000$).

Также нами была проведена сравнительная оценка двух вариантов классификации RPA с помощью парного корреляционного анализа (корреляция Пирсона) по критерию показателей общей кумулятивной выживаемости, с целью выявления корреляционной связи по двухстороннему или одностороннему критерию значимости (r), при $p < 0.05$ или $p < 0.01$. При этом, вариант модели RPA. (вариант РНЦРР) показал большую статистическую значимость, по сравнению с вариантом модели RPA-RTOG (табл. 13).

Таблица 13. 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 ($p<0.01$) |

Как видно из табл. 13, если при чисто лучевом лечении сравнительная эффективность вариантов классификации RPA (RTOG) и RPA (РНЦРР) была одинаковой, то, при сочетании темозоломида с лучевой терапией эффективность варианта РНЦРР оказалась значительно выше.

Адаптированный вариант классификации RPA (вариант РНЦРР) обладает также высокой информативностью как при монорадикотерапии, так и в группе химиорадикотерапевтического лечения (рис. 25).

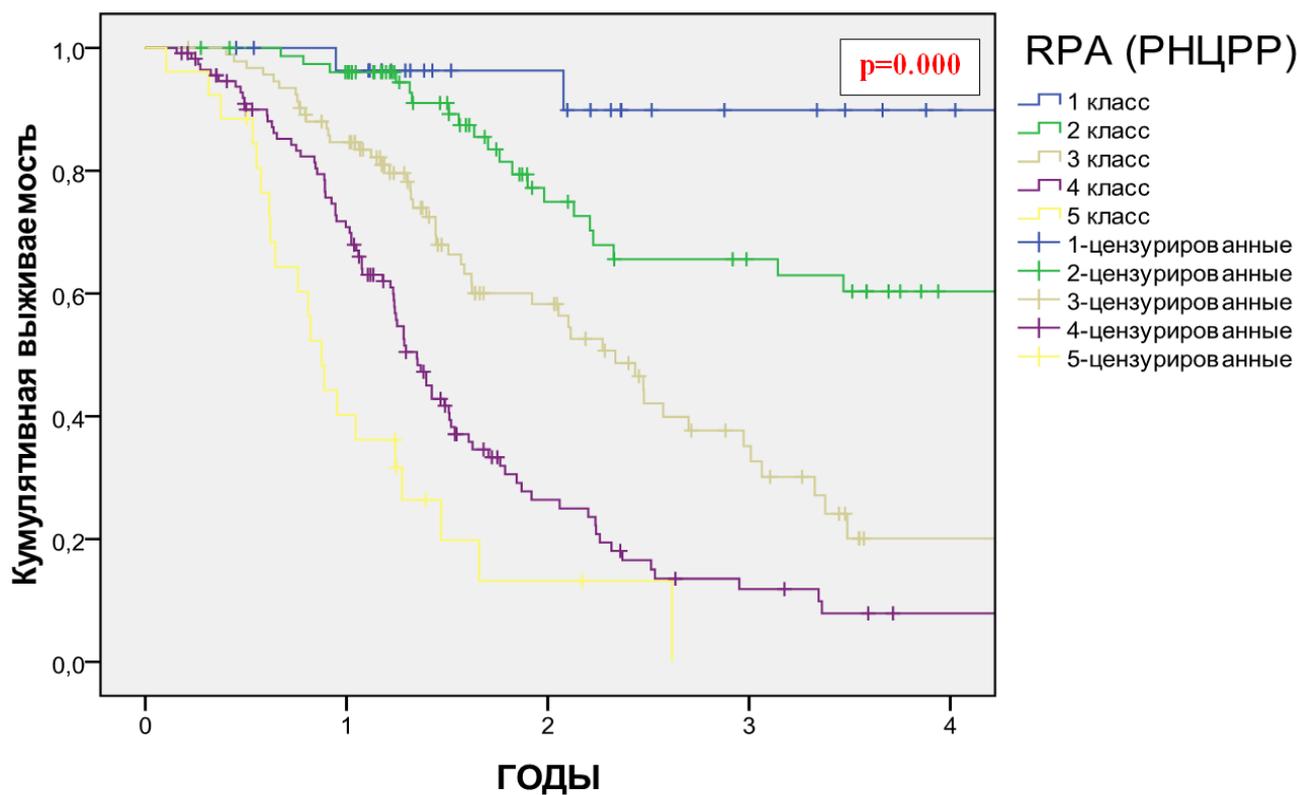
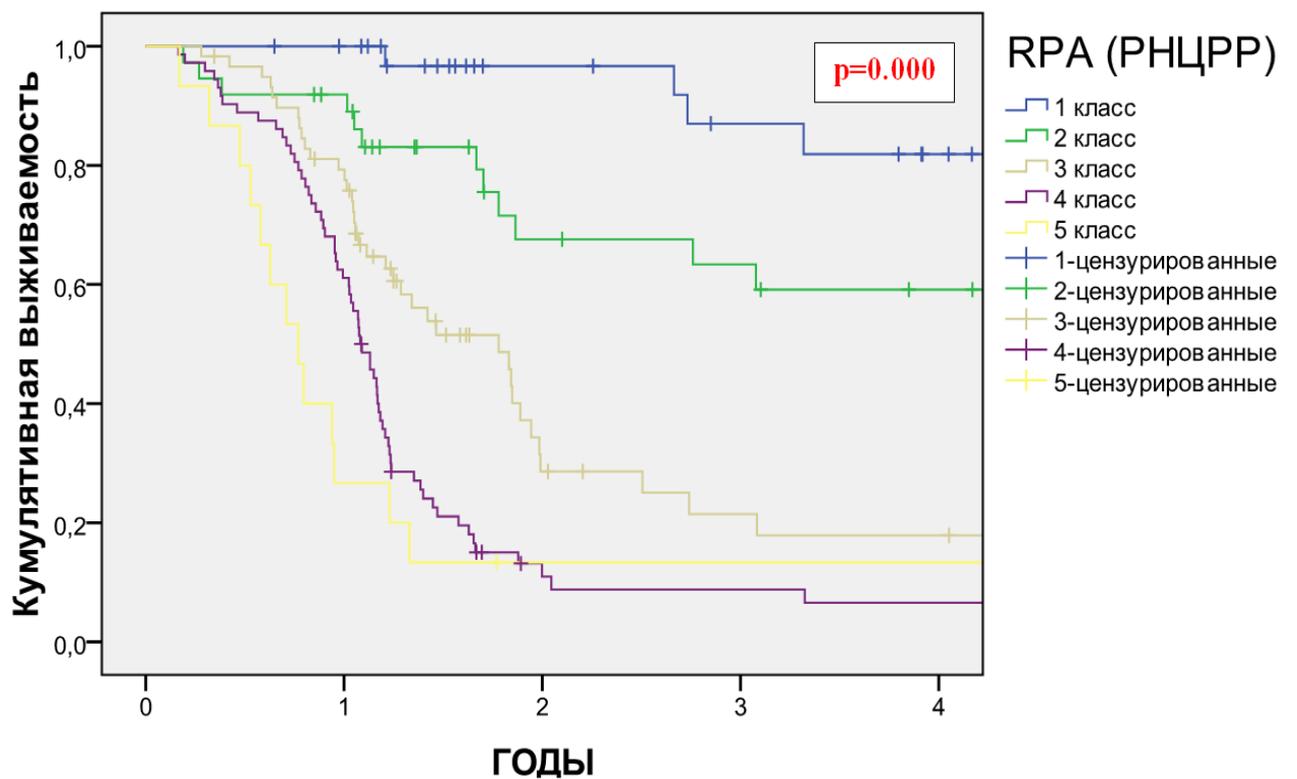


Рисунок 25 А и Б. Показатель общей выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от РПА (вариант РНЦРР) при лучевом (А) и химиолучевом лечении (Б).

Многофакторный анализ (регрессионная модель выживаемости Кокса).

Регрессионная модель Кокса позволяет с помощью ряда независимых переменных прогнозировать эффективность общей кумулятивной выживаемости. Обычно любая оценка параметра (регрессионной модели), которая, по крайней мере, в два раза превосходит свою стандартную ошибку ($t\text{-value} > 2,0$), может рассматриваться как статистически значимая (на уровне $p < 0.05$).

При дальнейшем сравнении двух вариантов классификации RPA, нами была выявлена большая значимость классификации RPA (вариант РНЦРР), по сравнению с вариантом модели RPA (вариант RTOG), что было подтверждено результатами статистической обработки с помощью многофакторного анализа, а именно регрессионной модели выживаемости Кокса для независимых переменных (табл. 14).

Таблица 14. 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 | Верхняя |
| 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 |

Как видно из таблицы 14, при проведении многофакторного анализа достоверные различия показателей общей кумулятивной выживаемости исследуемых пациентов (559) выявлены между всеми классами

классификации RPA (вариант РНЦРР) ($p=0.000$), при проведении дальнейшего анализа, а именно принудительном включении блока 2 с добавлением показателей группы классификации модели RPA (вариант RTOG) статистической значимости не оказалось ($p=0,073$).

Таким образом, использование адаптированной классификации RPA (РНЦРР) позволяет обеспечить возможность индивидуализации программ лечения злокачественных глиом. В адаптированной классификации для каждого пациента принадлежность к прогностическому классу определяется простым методом суммации цифровых параметров трех значимых факторов риска. В целом, проведенный анализ показал высокую прогностическую значимость разработанной адаптированной модели, и между всеми классами отмечены достоверные различия по показателям общей выживаемости. Процент летальных исходов при глиомах класс I-V составил, соответственно, 12,3%, 33%, 57,2%, 79,6% и 83%, а общая 2-летняя выживаемость - 96,7%, 74,4%, 50,8%, 22,7% и 17,3% соответственно, что свидетельствует об адекватном выделении прогностических классов по критериям адаптированной классификации RPA (вариант РНЦРР).

3.2. Оценка прогностической роли факторов риска, влияющих на эффективность адъювантного лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

Эффективность проведенного лечения в медицинском научно-практическом исследовании общепринято оценивать по вполне определенным критериям, а именно по показателям общей, безрецидивной, болезнь специфической, среднестатистической популяционной выживаемости, а также по ряду других схожих показателей, изменяемым на определенном временном интервале. В предыдущей главе нами была показана высокая значимость критерия общей выживаемости больных по выделенным в классификации

RPA (вариант RPA-RTOG) факторам, из которых достоверно значимыми на уровне $p < 0,01$ оказались возраст больного, уровень индекса Карновского, степень злокачественности (grade III или grade IV), в связи с чем, именно на этих показателях была и создана классификации RPA (вариант РНЦРР).

Для адекватной оценки прогностической роли факторов риска, влияющих на эффективность радиотерапии первичных анапластических астроцитом и глиобластом головного мозга, в первую очередь, нами был проведен парный корреляционный анализ (корреляция Пирсона) различных показателей с целью выявления корреляционной связи по двухстороннему или одностороннему критериям значимости (r), при $p < 0.05$ или $p < 0.01$. При проведении корреляционного анализа, определенную корреляционную связь с показателем общей выживаемости в первую очередь имеет время начала курса адьювантной радиотерапии после проведенного хирургического вмешательства (более или менее 4х недель). В то же время при проведении корреляционного анализа оценки психического статуса и неврологических функциональных нарушений на момент установки диагноза достоверных корреляционных связей нами выявлено не было ($p > 0.05$). При этом объем хирургического лечения (тотальное, субтотальное удаление или стереотаксическая биопсия (СТБ)) оказывал значимое статистическое влияние на показатель общей выживаемости ($p < 0.01$) а радикальность диапазонов суммарных очаговых доз (менее/более 54 Гр) имело хотя и не высокую, но, в то же время, достоверную корреляционную связь с показателями летальности ($p < 0.05$). Данные корреляционного анализа между прогностическими факторами и показателем общей выживаемости представлены в табл. 11.

Как видно из табл. 15, ряд выделенных в классификации RPA (вариант RTOG) факторов (ментальный статус, неврологический дефицит), тесно коррелирующих с функциональным состоянием пациента (индекс Карновского), в целом не имеют самостоятельного значения ($r = -0,055$ и $r = -0,012$).

Таблица 15. Парный корреляционный анализ (корреляция Пирсона (r)) между прогностическими факторами и показателем общей выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

| ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР | Корреляция (r) (n=559) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Возраст | -0,279** |
| Дозы (2 Гр и 3 Гр) | -0,111** |
| Функциональное состояние (индекс Карновского) | -0,283** |
| Группы злокачественности: grade III, grade IV | -0,320** |
| Неврологические функции | -0,012 |
| Психическое состояние | -0,055 |
| Сроки начала курса ЛТ (< > 4нед.) | +0,169** |
| Объем хирургического вмешательства | +0,095* |
| Радикальность СОД (менее/более 54 Гр) | +0,133** |
| Примечание: **. Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторон.) *. Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторон.) | |

Таким образом, при проведении статистического корреляционного анализа ряд прогностических факторов в классификации RPA (RTOG), а именно ментальный статус, неврологический дефицит на момент проведение адъювантного лечения, достоверно тесно коррелируют с функциональным состоянием пациента (индекс Карновского). Простота адаптированной модели RPA (вариант РНЦРР), удобство её практического применения в повседневной клинической работе и достоверность полученных результатов позволяют рекомендовать ее для практического использования в специализированные медицинские учреждения РФ, занимающиеся проблемами нейроонкологии.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ (ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ)

4.1. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от величины разовой очаговой дозы радиотерапии.

Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при традиционном (2 Гр) и среднем (3 Гр) режимах фракционирования согласно данным классификации RPA (вариант РНЦРР).

Проведен анализ показателей общей выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при традиционном (2 Гр) и среднем (3 Гр) режимах фракционирования по всем классам разработанной модели RPA (вариант РНЦРР) (рис. 26 А и Б). При этом по данным рис. 26 А и Б отмечено, что в исследуемых сопоставимых группах больных, которым проводился курс радиотерапии с режимом фракционирования 2 и 3 Гр, выявлены достоверные различия по показателю общей выживаемости ($p=0.000$). Таким образом, в нашем исследовании были подробно проанализированы группы больных классов I – IV модели RPA (РНЦРР) и группы больных класса V модели RPA (РНЦРР)

При использовании традиционного режима фракционирования у пациентов с классами I - IV из 182 человек умерло 105 (57,7%), а при среднем режиме фракционирования из 309 больных умерло 169 (54,7%) ($p=0.029$). Распределение больных по режимам фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам представлены в табл. 16.

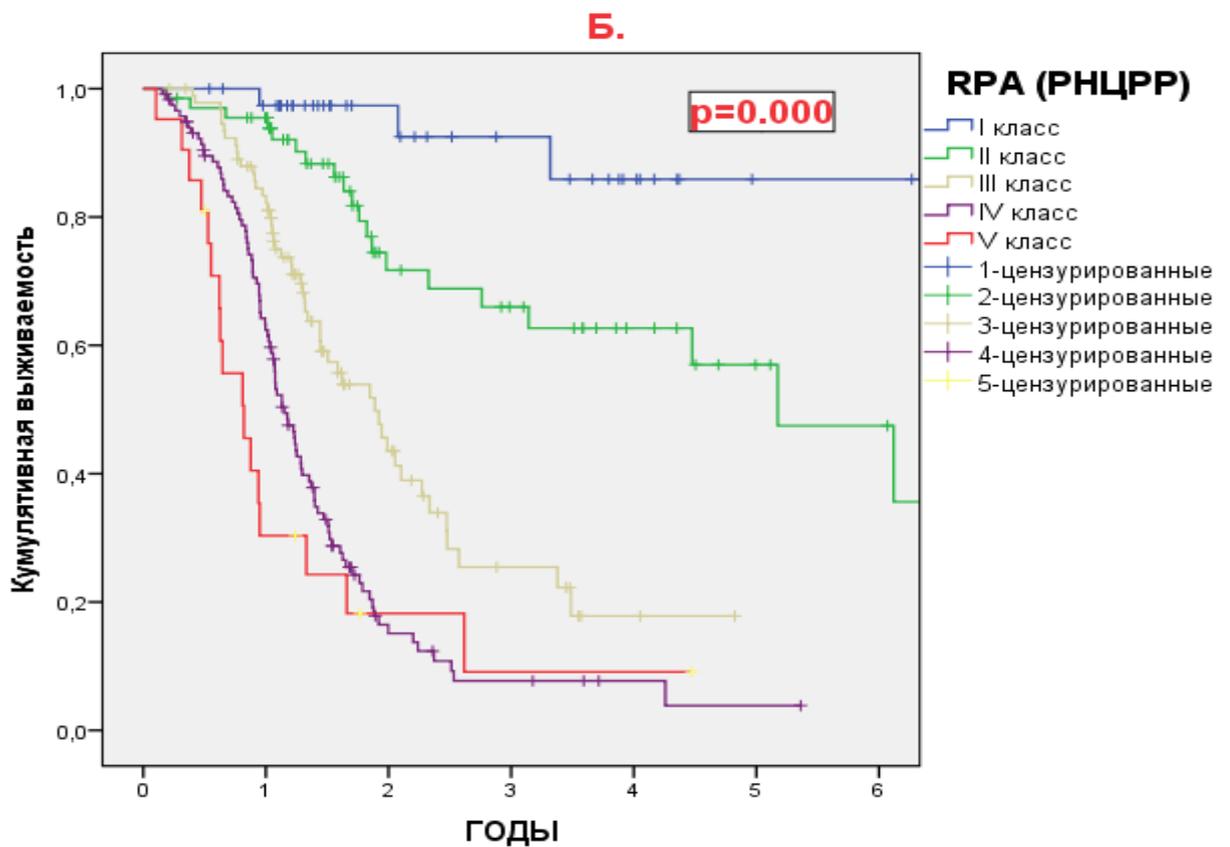
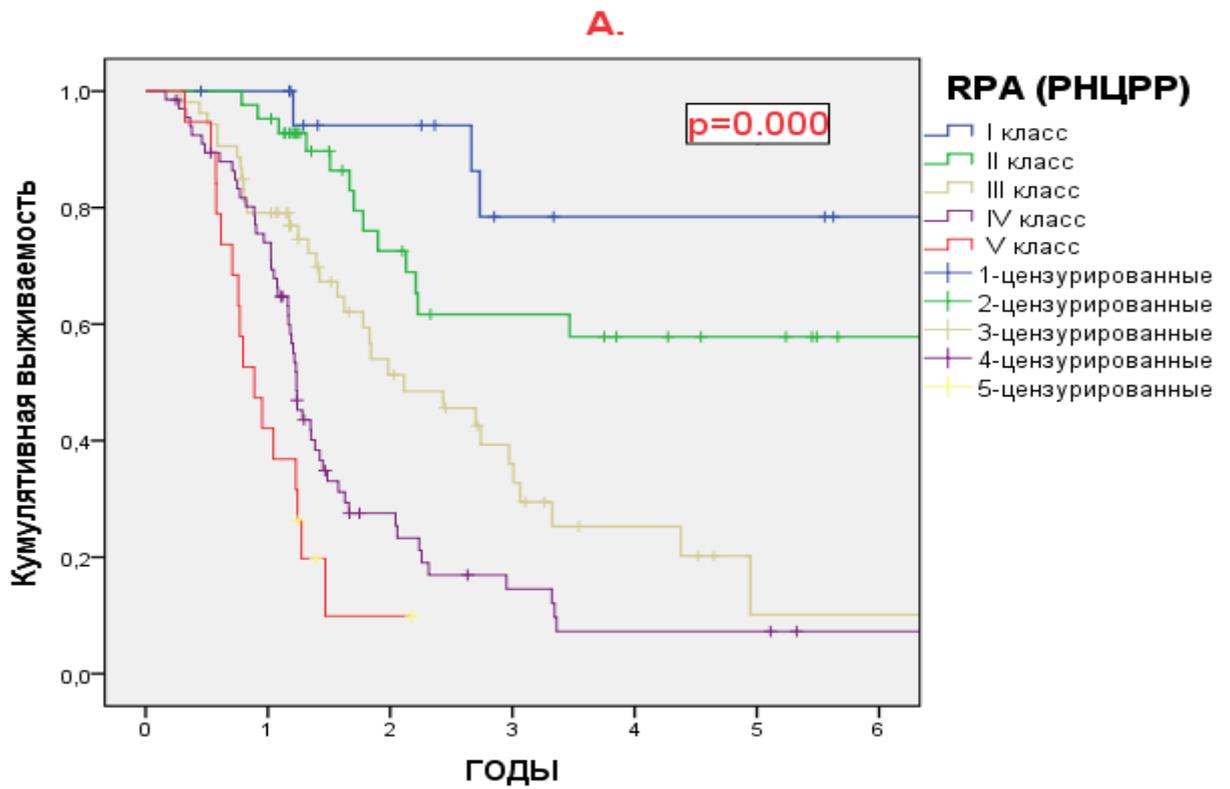


Рис. 26 А и Б. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных при глиомах grade III - IV в зависимости от разовой очаговой дозы (А- РОД 2 Гр, Б – РОД 3 Гр)

Таблица 16. Распределение больных классами I - IV с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по режиму фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам.

| Режим фракционирования | Число больных (n) | Медиана наблюдения (годы) | Умерло (%) |
|------------------------|-------------------|---------------------------|-------------|
| 2 Гр | 182 | 3,32 | 105 (57,7%) |
| 3 Гр | 309 | 3,31 | 169 (54,7%) |

Как видно из данных таблицы 16, медиана наблюдения в группе пациентов при использовании традиционного режима сопоставима с медианой наблюдения при среднем режиме фракционирования и составляет более около 3 лет.

В тоже время при анализе выживаемости пациентов V класса (n=41) при использовании традиционного режима фракционирования из 19 человек умерло 16 (84,2%), а при среднем режиме фракционирования из 21 больного умерло 17 (81%) (p=0.597). Распределение по режимам фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам представлены в табл. 17.

Таблица 17. Распределение больных V класса с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по режиму фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам.

| Режим фракционирования | Число больных (n) | Медиана наблюдения (годы) | Умерло (%) |
|------------------------|-------------------|---------------------------|------------|
| 2 Гр | 19 | 1,21 | 16 (84,2%) |
| 3 Гр | 21 | 1,09 | 17 (81%) |

Как следует из табл. 16 и 17 отмечается значимо большая медиана наблюдения за пролеченными больными в группе пациентов I - IV классов (3,326 и 3,318 лет), по сравнению с группой больных V класса (1,218 и 1,090 лет), независимо от используемого режима фракционирования (2 или 3 Гр). Несомненно, что различия в медиане наблюдения групп больных V класса и I

- IV классов напрямую связано с показателем общей выживаемости больных, так же у пациентов V класса разработанной модели RPA (вариант РНЦРР) смертность оказалась выше, по сравнению с группой больных I - IV классов. При анализе общей кумулятивной выживаемости пациентов в исследуемых классах достоверные различия были выявлены в I - IV классах ($p=0,029$) (рис. 27 А и Б).

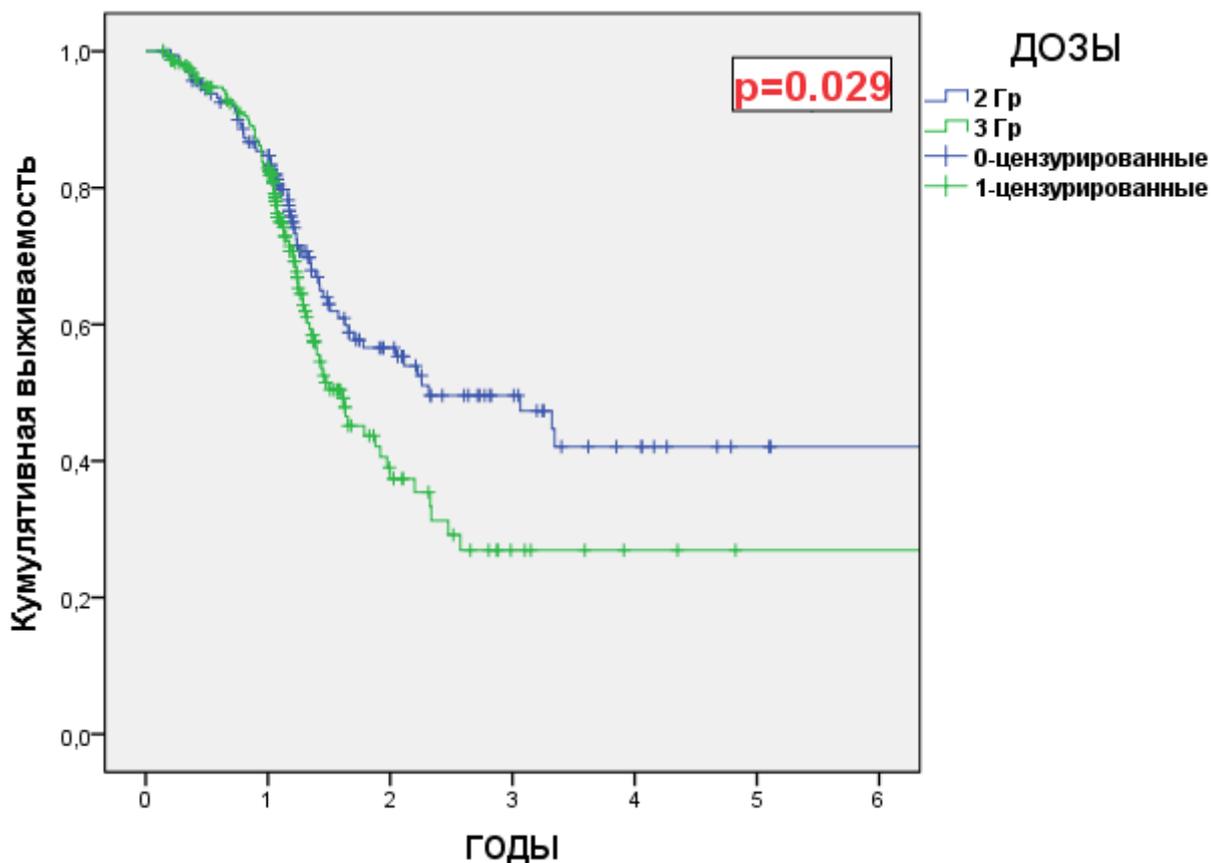


Рис. 27 А. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных при глиомах grade III - IV в зависимости от режима фракционирования у пациентов с классами I – IV.

По данным проведенного анализа у пациентов I - IV классов общая 1-летняя выживаемость при традиционном и среднем режиме 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, общая 1-летняя выживаемость составила 38,4% и 29,2%, 2-летняя – 10,1% и 18,4%, соответственно ($p=0.597$).

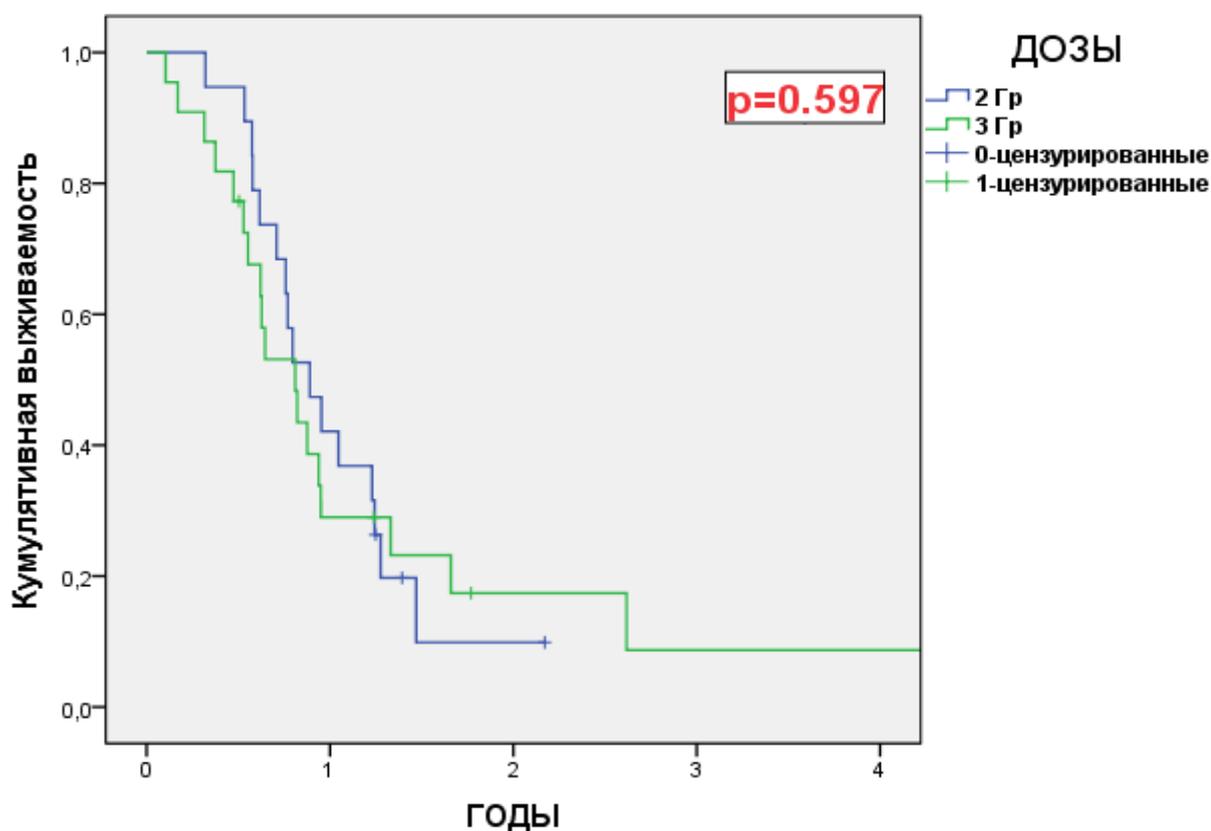


Рис. 27 Б. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных при глиомах grade III - IV в зависимости от режима фракционирования у пациентов V класса.

Таким образом, у пациентов V класса RPA (РНЦРР) возможно применение, как традиционного режима фракционирования, так и использование более высоких уровней разовых очаговых доз (РОД 3 Гр).

В рамках углубленного изучения полученных результатов специального лечения нами был проведен многофакторный анализ выживаемости больных (регрессионная модель выживаемости Кокса) и при этом были проанализированы следующие параметры радиотерапии:

- режимы фракционирования с РОД 2-3 Гр;
- радикальность СОД - эквивалентный режим с дозой менее/более 54 Гр;
- общий уровень СОД.

При этом у пациентов I-V классов RPA (вариант РНЦРР) по данным многофакторного анализа выживаемости некоторых параметров радиотерапии именно параметр радикальности подведенной СОД оказался наиболее значимым (табл. 18).

Таблица 18. Основные параметры эффективности радиотерапии по данным регрессионной модели выживаемости Кокса пациентов I - V классов RPA (вариант РНЦРР) с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

| Параметры радиотерапии | p | Exp(B) | 95,0% CI для Exp(B) | |
|-------------------------------------|-------|--------|---------------------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| Режим фракционирования с РОД 2-3 Гр | 0,516 | 1,098 | 0,828 | 1,455 |
| Доза менее/более 54 Гр | 0,460 | 0,858 | 0,571 | 1,288 |
| Общий уровень СОД | 0,584 | 1,005 | 0,986 | 1,025 |
| Радикальность СОД | 0,003 | 0,628 | 0,463 | 0,851 |

По данным таблицы 18, по результатам проведенного регрессионного анализа выживаемости у пациентов с классами I - V RPA (вариант РНЦРР) одним из основных критериев эффективности лучевой терапии, влияющих на показатель общей выживаемости, является радикальность подведенной суммарной очаговой дозы ($p=0,003$).

При монофакторном анализе показателей общей кумулятивной выживаемости все исследуемые параметры радиотерапевтического лечения, кроме применения режима фракционирования с РОД 2 - 3 Гр ($p=0.495$), имеют достоверное значение, а именно подведенная доза (менее/более 54 Гр), СОД и радикальность СОД ($p=0.000$, $p=0.003$ и $p=0.000$), соответственно.

При дальнейшем анализе, полученных данных в график функции выживания для четырех рассмотренных независимых переменных со средними значениями были заданы дихотомические значения параметра радикальности СОД (рис. 28).

Из представленного графика на рис. 26, видно, что при подведении радикальной СОД показатель общей выживаемости существенно выше по сравнению с группой больных, у которых подведен нерадикальный уровень СОД, при этом статистический показатель Log Rank (Mantel-Cox) составил 17,44.

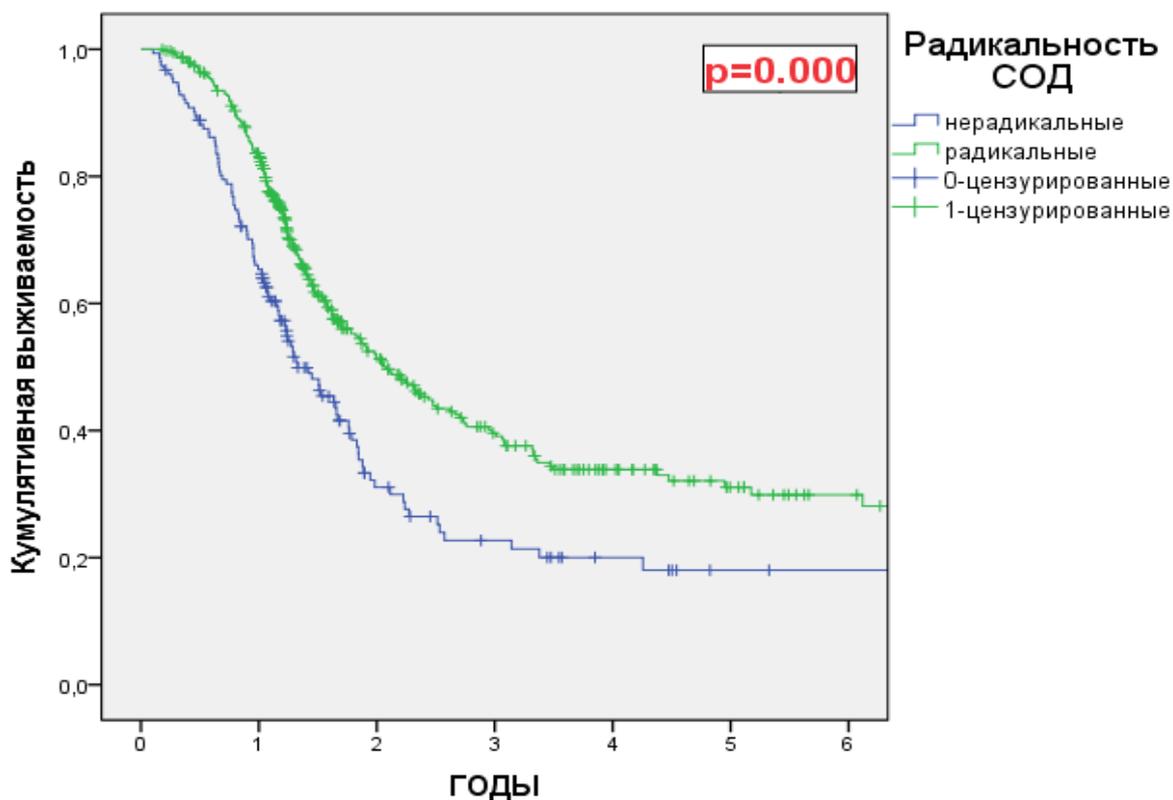


Рис. 28. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных при глиомах grade III - IV в зависимости от радикальности СОД.

Различия по показателю выживаемости в зависимости от подведенной радикальной или нерадикальной суммарной очаговой дозы в группе исследуемых больных с первичными внутримозговыми глиомами головного мозга высокой степени злокачественности оказались достоверными ($p=0.000$).

4.2. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от возраста < > 50 лет.

Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при традиционном (2 Гр) и среднем (3 Гр) режимах фракционирования.

В проведенном исследовании именно возрастной критерий более и менее 50 лет является одним из основных прогностических факторов, в общепринятой классификации он оказался одним из наиболее значимых при

оценке выживаемости больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от возраста ($p=0.000$).

Так при использовании традиционного режима фракционирования у пациентов в возрасте менее 50 лет из 158 человек умерло 80 (50,6 %), а при среднем режиме фракционирования из 231 умерло 98 больных (42,4 %) ($p=0.73$). Распределение больных по режимам фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам представлены в таблице 19.

В то же время при использовании традиционного режима фракционирования у пациентов в возрасте 50 и более лет из 51 больного умерло 39 (78 %), а при среднем режиме фракционирования - из 119 - 90 (76,9 %) ($p>0.05$). Распределение по режимам фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам представлены в таблице 20.

Таблица 19. Распределение больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по режиму фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам у пациентов в возрасте менее 50 лет.

| Режим фракционирования | Число больных (n) | Медиана наблюдения (годы) | Умерло (%) Больных |
|------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| 2 Гр | 158 | 2,43 | 80 (50,6%) |
| 3 Гр | 231 | 2,47 | 36 (42,4%) |

Таблица 20. Распределение больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по режиму фракционирования, медиане наблюдения и летальным исходам у пациентов в возрасте 50 и более лет.

| Режим фракционирования | Число больных (n) | Медиана наблюдения (годы) | Умерло (%) Больных |
|------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|
| 2 Гр | 51 | 1,23 | 39 (78%) |
| 3 Гр | 119 | 1,18 | 90 (76,9%) |

Как следует из табл. 19 и 20, при режиме фракционирования с РОД 2 Гр отмечена большая медиана наблюдения за пролеченными больными в группе младше 50 лет (2,434 лет), по сравнению с группой больных пожилого возраста (1,229 лет).

Различия в показателях медианы наблюдения в группах больных 50 лет и более и группой больных моложе 50 лет независимо от режима фракционирования (2 или 3 Гр), оказались закономерными, в плане более низкой выживаемости больных в возрасте 50 лет и старше, по сравнению с группой больных моложе 50 лет.

Однако в целом, при сравнении двух сопоставимых групп больных достоверные различия по возрастному составу в кумулятивной общей выживаемости отмечены не были. (рис. 29 А и Б).

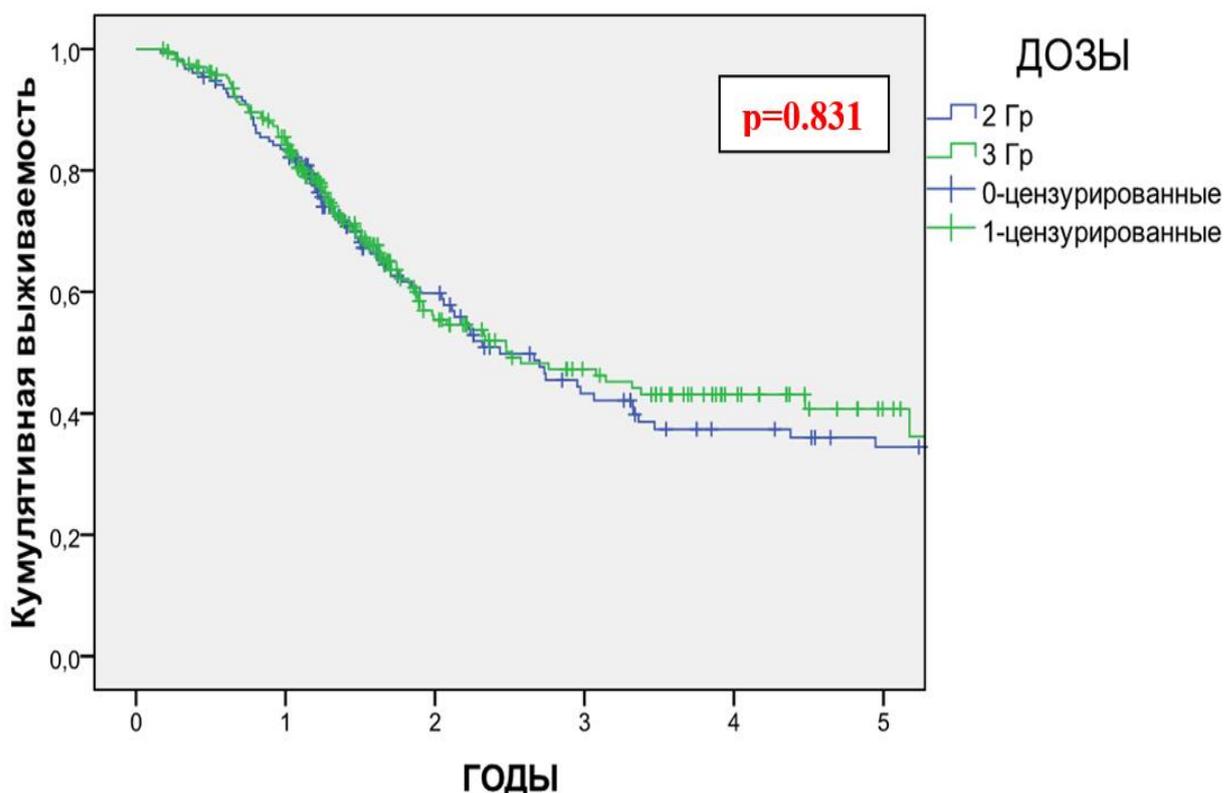


Рис. 29 А. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных в возрасте менее 50 лет при глиомах grade III - IV в зависимости от режима фракционирования.

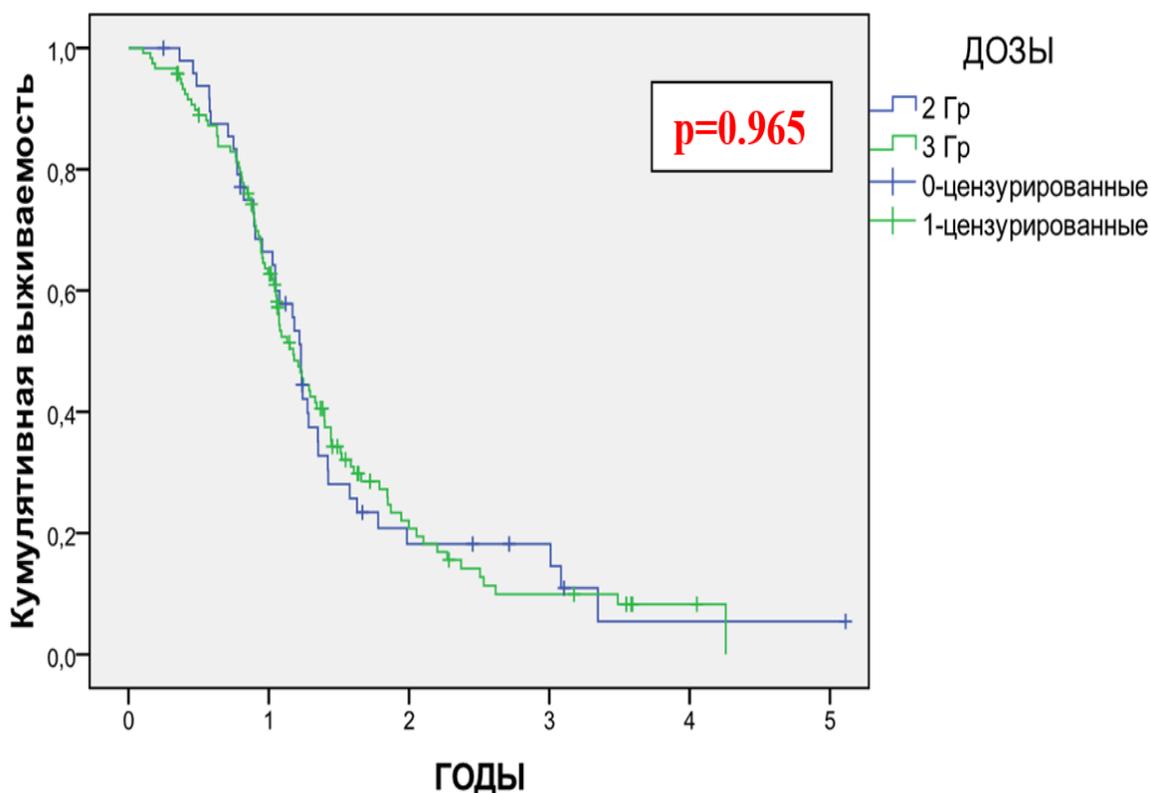


Рис. 29 Б. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных в возрасте 50 и более лет при глиомах grade III - IV в зависимости от режима фракционирования.

По данным проведенного анализа (рисунок 29 А и Б) у больных в возрасте менее 50 лет общая 1-летняя выживаемость при традиционном и среднем режиме фракционирования составила, соответственно, 82,8% и 83,1%, 2-летняя – 60,8% и 58,3% и 3-летняя – 43,7% и 48,1 (p=0.831). В тоже время, у больных в возрасте 50 и более лет общая 1-летняя выживаемость составила 65,2% и 62,3%, 2-летняя – 18,7% и 20,4% и 3-летняя – 14,5% и 10,4%, соответственно (p=0.965).

Таким образом, в связи с отсутствием достоверных различий в выживаемости у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, как в пожилом возрасте (50 и более лет), так и в группе больных более молодого возраста возможно, наряду с общепринятой методикой классического фракционирования, использование среднего режима с РОД 3 Гр.

4.3. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с/без применения химиотерапии.

Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при радио- и химиорадиотерапевтическом лечении по данным классификации RPA (вариант РНЦРР)

Проведение анализа эффективности лечения группы пациентов I класса RPA (РНЦРР) в зависимости от приема химиотерапии оказалось невозможным, поскольку данным больным Темозоломид не назначался.

При использовании радиотерапии в самостоятельном виде у пациентов классов II - IV модели RPA (вариант РНЦРР) из 168 человек умерло 119 (70,8%), а при комбинации радиотерапии с химиотерапией из 285 умерло 154 (59,7%), ($p=0.001$). Распределение по программам лечения, медиане наблюдения, летальным исходам и доверительным интервалам представлены в таблице 21.

Таблица 21. Распределение больных II - IV классов RPA (вариант РНЦРР) с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по программам лечения, медиане наблюдения, количеству больных, летальным исходам и доверительных интервалов.

| Схема лечения | Число наблюдений (n) | Умерло (%) | Медиана наблюдений (годы) | 95% доверительный интервал | |
|---------------|----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Радиотерапия | 168 | 119 (70,8%) | 1,34 | 1,141 | 1,542 |
| РТ+ ХТ | 285 | 154 (59,7%) | 1,98 | 1,652 | 2,312 |

Как видно из таблицы 21, медиана наблюдения оказалась несколько больше в группе больных при применении химиорадиотерапевтического лечения, по сравнению с больными, которым проводилось только радиотерапия (1,9 лет и 1,3 года, соответственно). В этой же группе больных,

показатель общей выживаемости также оказался более высоким, по сравнению с группой больных которым проводился только курс радиотерапии.

В то же время в группе больных V класса разработанной модели RPA (РНЦРР) при применении радиотерапии в самостоятельном виде из 15 человек умерло 13 (86,7%), а при комбинации радиотерапии с химиотерапией из 26 умерло 21 (80,8%) ($p=0.634$). Распределение по программам лечения, медиане наблюдения, количеству больных, летальным исходам и доверительных интервалов у пациентов V класса модели RPA (РНЦРР) представлены в таблице 18.

По данным таблицы 22, медиана наблюдений в группе больных с применением радиотерапии оказалась сопоставимой с медианой наблюдений в группе больных, которым применялась комбинации радиотерапии с химиотерапией и составила 0,769 и 0,876 лет, соответственно.

Таблица 22. Распределение больных V класса RPA (вариант РНЦРР) с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по программам лечения, медиане наблюдения, количеству больных, летальным исходам и доверительных интервалов.

| Схема лечения | Число наблюдений (n) | Умерло (%) | Медиана наблюдений (годы) | 95% доверительный интервал | |
|---------------|----------------------|------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Радиотерапия | 15 | 13 (86,7%) | 0,77 | 0,555 | 0,984 |
| ЛТ+ ХТ | 26 | 21 (80,8%) | 0,87 | 0,747 | 1,005 |

В целом, при анализе эффективности лечения в группах больных II - IV и V классов модели RPA (вариант РНЦРР) при применении комбинации радиотерапии с химиотерапией и при монорадииотерапии достоверные различия показателей общей кумулятивной выживаемости были отмечены только у пациентов с II - IV классами (рис. 30 и 31).

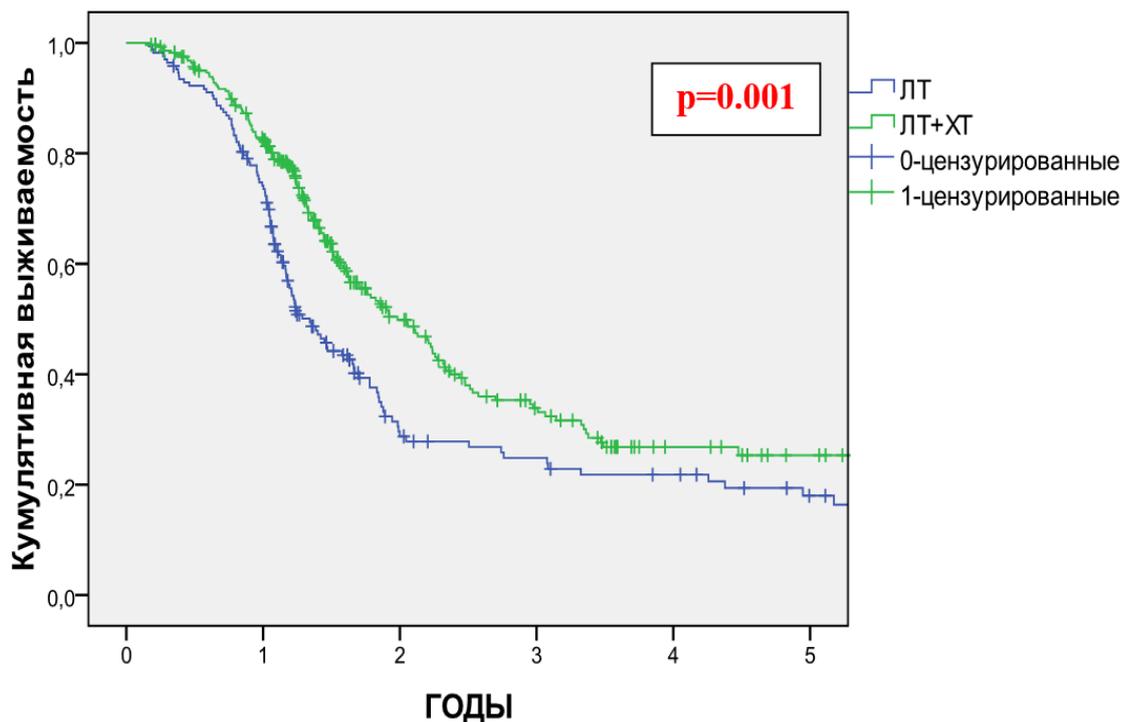


Рис. 30. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при радио- и химиорадиотерапевтическом лечении в II - IV классы RPA (РНЦРР).

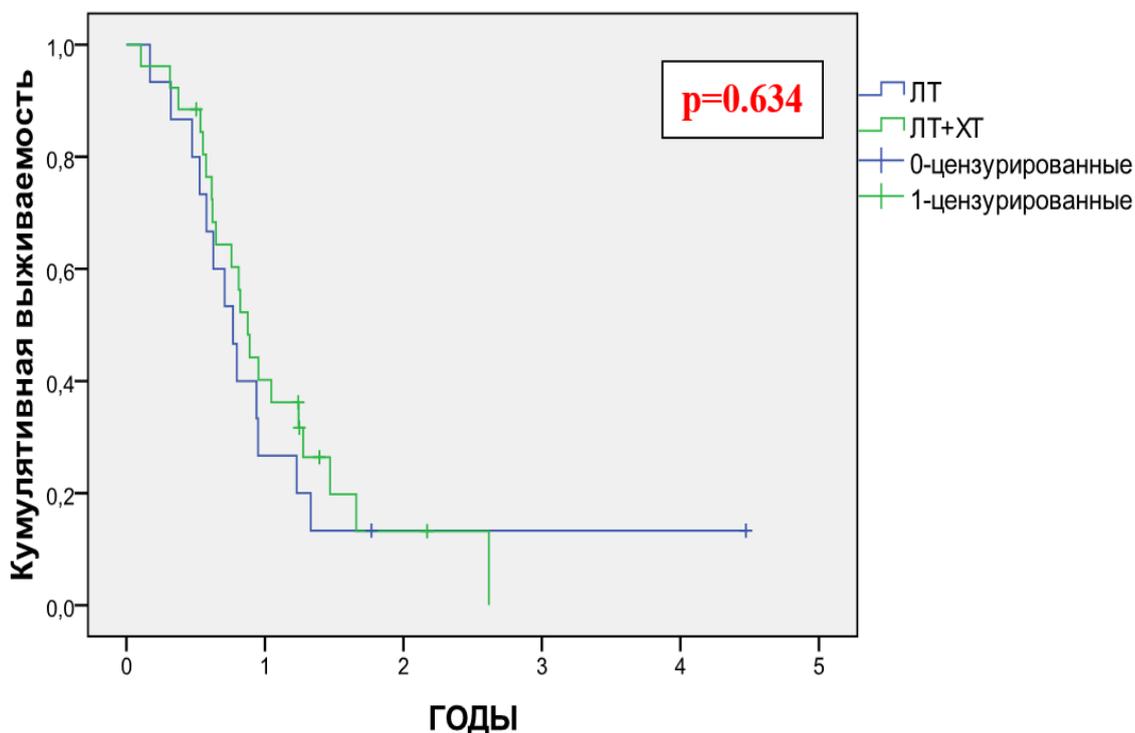


Рис. 31. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при глиомах grade III - IV при радио- и химиорадиотерапевтическом лечении в V классе модели RPA (РНЦРР).

По данным рис. 30 у пациентов II-IV классов RPA (РНЦРР) общая кумулятивная 1-летняя выживаемость при лучевой и химиолучевой терапии составила 72,1% и 82%, 2-летняя – 31% и 50,6%, 3-летняя – 22,2% и 33,8%, соответственно ($p=0.001$). В то же время у пациентов V класса RPA (РНЦРР) (рис. 31): общая кумулятивная 1-летняя выживаемость – 28,7% и 40,2%, 2-летняя – 12,8% и 10%, 3-летняя – 9,8% и 0%, соответственно ($p=0.634$).

Таким образом, с нашей точки зрения у пациентов именно II - IV классов RPA (РНЦРР) в программу послеоперационной (адьювантной) терапии, наряду с радиотерапией необходимо включать системную химиотерапию (темозоломид), в то время, как больным V класса RPA (РНЦРР) возможно применение радиотерапии в самостоятельном виде.

4.4. Выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при применении эквивалентных суммарно очаговых доз при различных режимах фракционирования.

Методическим стандартом проведения радиотерапии у первичных больных с глиомами высокой степени злокачественности является применение традиционного режима фракционирования дозы с использованием разовой очаговой дозы 2 Гр и суммарной очаговой дозы 60 Гр на опухоль или её ложе при grade IV, а при grade III, соответственно - 56 Гр. [87, 188].

Как известно, фактор ВДФ (время - доза - фракционирование) - это количественная оценка эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи [17, 74]. С помощью модели ВДФ при планировании радиотерапии, как правило, решаются следующие задачи: сравнение различных режимов фракционирования дозы, определение изоэффективных доз для различных схем фракционирования, учет перерывов в облучении. Данная концепция была создана путем математической интерпретации результатов клинических наблюдений и

радиобиологических экспериментов. В конечном счете была создана формула для расчетов, которая сведена в ряд таблиц [17]. По этим таблицам можно определить фактор ВДФ при разных дозах за фракцию. Формула расчета фактора ВДФ имеет следующий вид:

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

где d - разовая доза облучения здорового органа (сГр),

T - длительность курса лечения (сутки), N - число фракций облучения.

Предельное значение ВДФ составляет 100 единиц.

Критерий ВДФ можно использовать при любых условиях облучения, в том числе при расщепленном курсе, а также при разных методах проведения облучения (дистанционная и контактная) радиотерапии. Он является универсальной величиной, учитывающий получаемую очаговую дозу на объем облучаемых тканей, условия фракционирования и облучения, длительность курса радиотерапии [17, 74].

В большинстве радиологических клиниках США и Европы применяются разработанные стандарты и методические рекомендации учета доз радиотерапии по линейно-квадратичной модели (ЛКМ, EQD2):

$$\text{EQD2} = D(d + \alpha/\beta) / (2 + \alpha/\beta)$$

где, EQD2 – суммарная очаговая доза, подведенная фракциями по n Гр и эквивалентная по биологическому эффекту суммарной очаговой дозе D использованного режима облучения фракциями по d Гр,

α и β - параметры модели.

Нами были сопоставлены показатели расчета по таблицам сопряженности модели ВДФ и значения по формуле ЛКМ (Fowler), при этом, α/β соотношение летальных и сублетальных повреждений клетки для первичных опухолей головного мозга принималось 3, в соответствии с радиобиологическими особенностями глиом высокой степени злокачественности [17, 98, 142, 154, 166].

В нашем исследовании в послеоперационном периоде у 211 больного (37,7 %) проводилась адьювантная лучевая терапия с применением

традиционного режима фракционирования дозы облучения (grade III - РОД 2 Гр, СОД 54-56 Гр, grade IV - РОД 2 Гр, СОД 60-62 Гр). В то же время режим среднего фракционирования был реализован у 348 больных (62,3 %), причем при grade III СОД доводилась до 45-48 Гр, а при grade IV – соответственно, до 51 – 54 Гр.

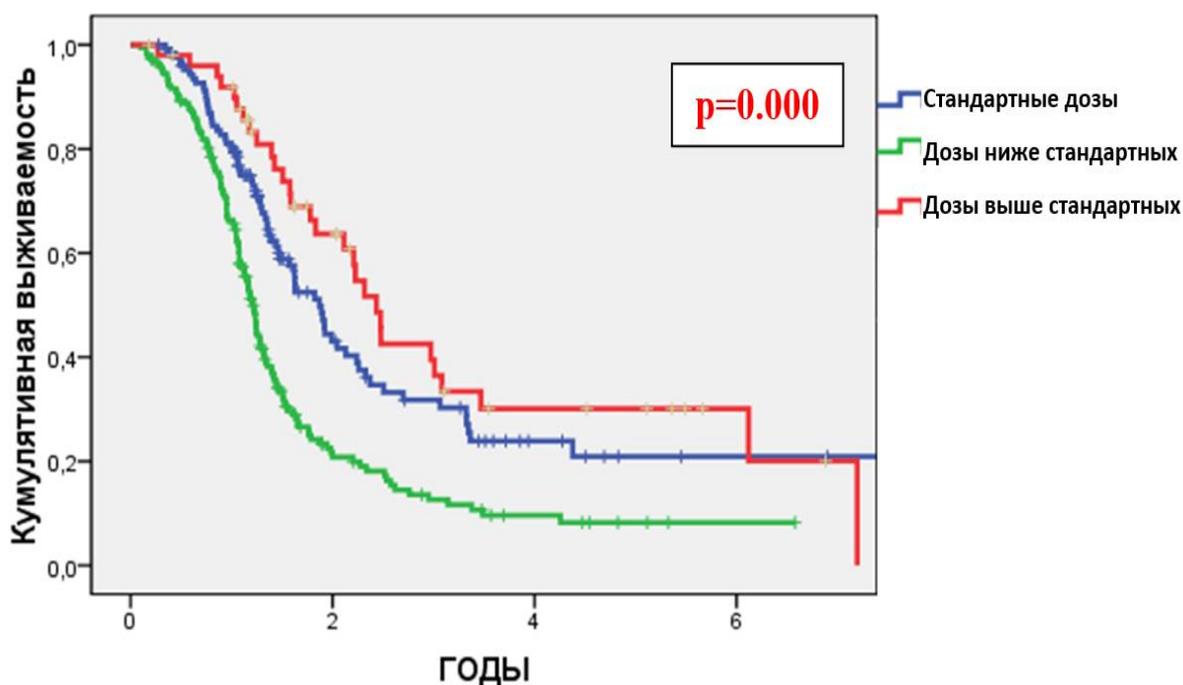
По фактору модели ВДФ и ЛКМ, рассчитываемым по таблицам сопряженности и формуле Fowler [17], пациенты были распределены на три группы:

- первая группа 187 случаев (33,4 %) - стандартные дозы (подведенные суммарные очаговые дозы радиотерапии соответствовали 60-62 Гр, при РОД 2Гр и 51Гр, при РОД 3Гр),

- вторая группа 245 случаев (43,8 %) – дозы ниже уровня стандартных (подведенные суммарные очаговые дозы радиотерапии были ниже стандартных доз - РОД 2Гр, СОД 56-60Гр и РОД 3Гр, СОД 45-48Гр),

- третья группа 127 случаев (22,8%) – дозы выше уровня стандартных (подведенные суммарные очаговые дозы радиотерапии были выше стандартных доз - РОД 2Гр, СОД 64-66Гр и при РОД 3Гр, СОД 54-57Гр). Показатель общей выживаемости в зависимости от суммарных очаговых доз представлен на рисунке 32.

Как видно на рисунке 32, в группе больных с подведенными дозами ниже стандартным вероятность летального исхода оказалась в 2,9 раз выше [Exp(B)] в случае, если доза была стандартной, в то время как в группе больных с подведенными дозами выше стандартных - более чем в 1,2 раза ниже [Exp(B)]. Нами проведена оценка и выявлена взаимосвязь параметров комплексного лечения в группе больных, которым проводился курс радиотерапии стандартными дозами. Группе 187 больным (33,4 %), были подведены стандартные дозы. При этом отмечена неординарная взаимосвязь некоторых параметров комплексного лечения и стандартных доз радиотерапии (табл. 23).



| Дозы радиотерапии | P | 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. 32. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от суммарных очаговых доз.

Таблица 23. Многофакторный анализ значимости параметров комплексного лечения в группе больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от уровня подведенных стандартных доз радиотерапии.

| Факторы | P | Exp(B) | 95,0% CI для Exp(B) | |
|------------------------------------------|-------|--------|---------------------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| Разовые очаговые дозы | 0,000 | 2,025 | 1,429 | 2,870 |
| Химиотерапия | 0,002 | 1,767 | 1,226 | 2,547 |
| Объем хирургического вмешательства | 0,132 | 0,783 | 0,569 | 1,076 |
| Начало курса радиотерапии (< > 4 недель) | 0,240 | 1,230 | 0,871 | 1,736 |

Как видно из данных таблицы 23, при многофакторном анализе именно при показателях разовых очаговых доз и химиотерапевтического компонента лечебного процесса в зависимости от стандартных доз радиотерапии выявлена достоверная значимость ($p=0,000$ и $p=0,002$). При этом объем хирургического лечения и начало курса радиотерапии не оказало значимого влияния на показатель общей выживаемости в группе больных с подведенными стандартными дозами радиотерапии ($p=0,132$ и $p=0,240$).

При оценке взаимосвязи параметров комплексного лечения и курса радиотерапии с подведенными дозами ниже стандартных нами проведен многофакторный анализ регрессионной модели по Коксу. При этом из общей группы пациентов (559) дозы ниже уровня стандартных были подведены 245 больным (43,8 %). Несмотря на это ряд параметров комплексного лечения достоверно оказал влияние на курс радиотерапии. Данные взаимосвязи параметров комплексного лечения и доз радиотерапии ниже общепринятых стандартных представлены в таблице 24.

Таблица 24. Многофакторный анализ значимости параметров комплексного лечения в группе больных первичными глиомами головного мозга высокой степени с подведенными дозами, ниже стандартных.

| Факторы | P | Exp(B) | 95,0% CI для Exp(B) | |
|------------------------------------------|-------|--------|---------------------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| Разовые очаговые дозы | 0,928 | 0,985 | 0,711 | 1,365 |
| Химиотерапия | 0,721 | 0,948 | 0,708 | 1,270 |
| Объем хирургического вмешательства | 0,000 | 0,578 | 0,436 | 0,766 |
| Начало курса радиотерапии (< > 4 недель) | 0,217 | 0,821 | 0,600 | 1,123 |

Как видно из данных таблицы 24, только объем хирургического вмешательства оказался значимым в группе пациентов, которым были подведены дозы ниже стандартных ($p=0,000$). Другие факторы, такие как

проведение химиотерапии, сроки начала курса радиотерапии и уровень разовых очаговых доз 2 и 3Гр не оказали значимого влияния на показатель общей выживаемости в группе больных с подведенными дозами ниже стандартных ($p=0,721$, $p=0,217$ и $p=0,928$).

При проведении анализа ряда параметров комплексного лечения в группе больных, которым были подведены дозы выше стандартных, выявлены прогностические факторы, влияющие на показатель общей выживаемости в этой группе больных. При этом дозы выше уровня стандартных были подведены 127 больным (22,8 %), а результаты представлены в таблице 25.

Исходя из данных, представленных в таблице 25, выявлено достоверные различия в уровне разовых очаговых доз ($p=0,011$) и объеме хирургического вмешательства ($p=0,001$) в группе больных с показателями подведенных доз выше общепринятых стандартных единиц.

Таблица 25. Многофакторный анализ значимости параметров комплексного лечения в группе больных первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с подведенными дозами, выше стандартных.

| Факторы | P | Exp(B) | 95,0% CI для Exp(B) | |
|------------------------------------------|-------|--------|---------------------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| Разовые очаговые дозы | 0,011 | 1,706 | 1,130 | 2,576 |
| Химиотерапия | 0,141 | 1,382 | 0,898 | 2,128 |
| Объем хирургического вмешательства | 0,001 | 0,552 | 0,388 | 0,785 |
| Начало курса радиотерапии (< > 4 недель) | 0,621 | 0,901 | 0,596 | 1,362 |

В тоже время химиотерапевтическое лечение и сроки начала курса радиотерапии не оказали значимого влияния на показатель общей выживаемости больных в группе с подведенными дозами радиотерапии выше стандартных ($p=0,141$ и $p=0,621$).

В настоящее время, благодаря моделям расчета доз радиотерапии (ЛКМ и ВДФ) врачу, при планировании лечения необходимо решать такие задачи как, сравнение различных режимов фракционирования дозы, определение изоэффективных доз для различных схем фракционирования, в том числе и с учетом перерывов в облучении. Определение значения фактора моделей позволяет рассчитывать суммарную поглощенную дозу, время облучения, мощность дозы облучения.

С помощью моделей расчета доз клиницисту несложно определить уровни разовых очаговых доз, количество фракций, соответствующих разным дозам за фракцию.

В проведенном исследовании показана ценность общепринятых моделей, благодаря чему можно учитывать выбор режима фракционирования радиотерапии при глиомах высокой степени злокачественности, а также судить об эффективности лечения данной категории нейроонкологических больных.

Также, было отмечено, что в группе больных с подведенными дозами ниже стандартных вероятность летального исхода оказалась в 2,9 раз выше, по сравнению со стандартными подведёнными дозами, а в группе больных с подведенными дозами выше стандартных ниже более чем в 1,2 раза.

В то же время, были выявлены некоторые параметры комплексного лечения в группе больных с подведенными стандартными дозами радиотерапии, а именно отмечены достоверные различия уровня подведенных стандартных доз радиотерапии и уровня разовых очаговых доз, а также и от приема химиотерапии ($p=0,000$ и $p=0,002$). При этом хирургическое вмешательство и сроки начала курса лучевой терапии не оказали значимого влияния на показатель общей выживаемости в группе больных с подведенными стандартными дозами радиотерапии ($p=0,132$ и $p=0,240$)

В группе больных с подведенными дозами ниже стандартных достоверные различия выявлены только в связи с хирургическим вмешательством ($p=0,000$). Другие параметры комплексного лечения, такие

как проведение химиотерапии, сроки начала курса радиотерапии и уровень разовых очаговых доз достоверно не влияли на показатель общей выживаемости данного контингента больных.

При этом обращает внимание, тот факт, что больным, которым были подведены дозы радиотерапии выше стандартных именно объем хирургического удаления опухоли и разовые очаговые дозы достоверно влияют на показатель общей выживаемости в этой группе ($p=0,001$ и $p=0,011$). В то же время химиотерапевтическое лечение и сроки начала курса радиотерапии не оказали достоверного влияния на показатель общей выживаемости ($p=0,141$ и $p=0,621$).

В заключении хочется отметить, что, несмотря на то, что в настоящее время расчетные модели (ЛКМ и ВДФ) не так часто используется в клинической практике, тем не менее, благодаря разработанным критериям оценки доз, они могут быть применены при любых условиях облучения, в том числе и при расщепленном курсе радиотерапии, а также при различных методах её проведения (дистанционной и контактной). При этом критерий моделей является универсальной величиной, учитывающей дозу на критические органы, условия фракционирования и облучения, а также длительность курса радиотерапии.

4.5. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от сроков начала адьювантной терапии.

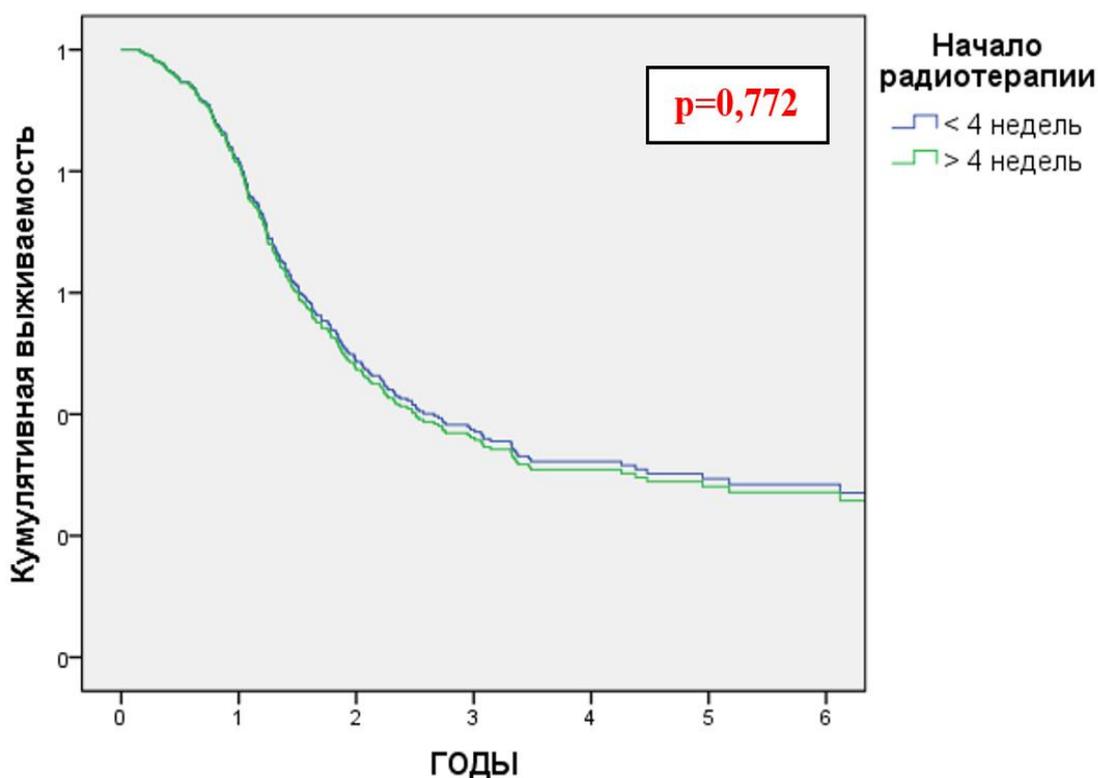
Интервал начало курса радиотерапии после хирургического вмешательства также оказался важным прогностическим фактором. Большинству пациентов 362 (64,8 %) адьювантная терапия была начата, спустя 4 недели после хирургического вмешательства, а 197 (35,2 %) - менее 4-х недель после операции.

В группе больных I - IV классов модели RPA (РНЦРР) 180 пациентам адьювантная терапия была начата в интервал от 2 до 4-х недель после

хирургического этапа, а 338 чел. послеоперационное лечение проводилось спустя 4 недели после оперативного удаления опухоли (Рис.33)

Как видно на рисунке 33, интервал проведения адъювантного лечения не оказало значимого влияния на показатель общей выживаемости в группах больных I – IV классов отечественной модели RPA (РНЦРР) ($p=0.772$)

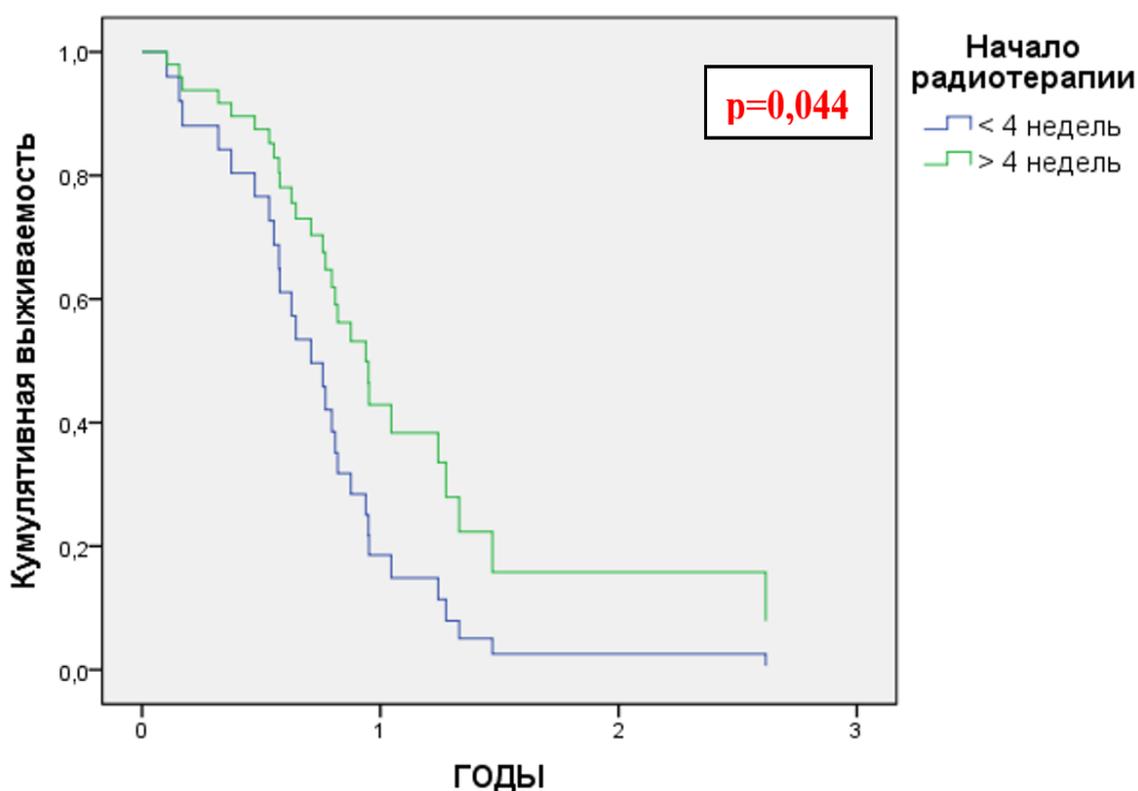
Стоит отметить, что в группе больных V класса отечественной модели RPA (РНЦРР) 18 пациентам начало адъювантной терапии реализовывалось через 4 недели после хирургического этапа комплексного лечения, при этом 23 больных послеоперационная терапия проводилась через 4 недели после оперативного вмешательства (рис. 34).



| I-IV класс RPA (РНЦРР) | P | Exp(B) | 95,0% CI для Exp(B) | |
|------------------------------------------|-------|--------|---------------------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| Начало курса радиотерапии (< > 4 недель) | 0,772 | 1,037 | 0,810 | 1,328 |

Рис. 33. Показатель общей выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от начала адъювантного лечения в группах I - IV классах модели RPA (РНЦРР).

Начало проведения адъювантного лечения оказало влияние на показатель общей выживаемости больных только в группе V класса разработанной отечественной модели RPA (РНЦРР) (рис. 34). При этом, у пациентов, которым курс адъювантной терапии был начат раньше 4-х недель после оперативного вмешательства вероятность летального исхода оказалась в 1,9 раз выше ($Exp(B)$), по сравнению с больными, у которых послеоперационное лечение было начато спустя 4 недели после хирургического удаления опухоли. При этом стоит отметить, что в группе больных V класса RPA (РНЦРР) время начала проведения адъювантного курса лечения оказало достоверное влияние на показатель общей выживаемости ($p=0.044$).



| V класс RPA (РНЦРР) | P | Exp(B) | 95,0% CI для Exp(B) | |
|------------------------------------------|-------|--------|---------------------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| Начало курса радиотерапии (< > 4 недель) | 0,044 | 1,990 | 1,901 | 4,394 |

Рис. 34. Показатель общей выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от начала адъювантного лечения в группах V классах модели RPA (РНЦРР).

4.6. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от молекулярно-генетических повреждений.

В нашем исследовании 24 больным с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности были проведены молекулярно-генетические исследования, на основании которых проанализирована эффективность их лечения. В процессе проведения статистического анализа из 24 исследуемых больных только у 17 (65,4%) пациентов удалось проследить результат лечения. Таким образом, фактический анализ показателей общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от проведения того или иного молекулярно-генетического исследования проводился в группе цензурируемых больных, состоящей из 17 человек, при этом из отслеженных 17 пациентов летальных случаев было 11 (64,7%).

В результате проведенного исследования только в трех случаях была выявлена мутация в гене IDH 1. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в зависимости от наличия мутации в гене IDH 1 представлен на рисунке 35.

Как видно из представленных данных на рисунке 35, у пациентов с выявленной мутацией в гене IDH 1 показатель общей 5-летней кумулятивной выживаемости составил 100%, в то время как при ее отсутствии все пациенты не пережили 4-летний период наблюдения ($p=0.027$). В то же время мутации в гене IDH 2 в нашем исследовании не были выявлены ни у одного пациента, что, по-видимому, обусловлено малым количеством наблюдений.

Молекулярно-генетическое определение делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR было выполнено в 11 случаях. При этом у четырех больных (36,4%) выявлен транскрипт, соответствующий делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR (рис. 36).

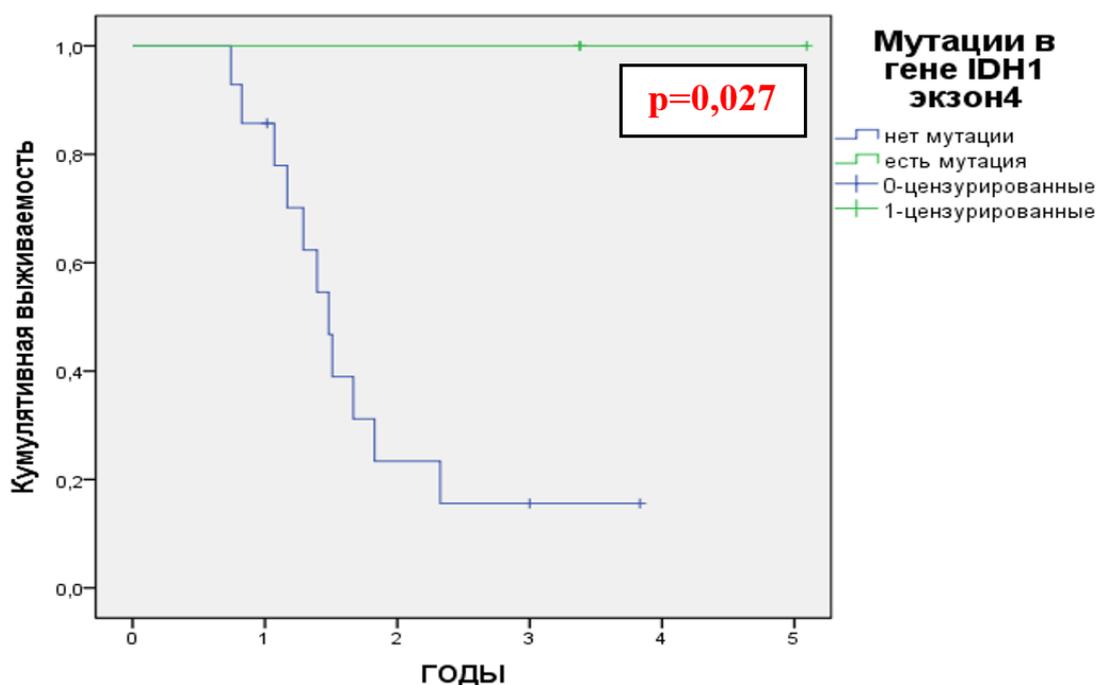


Рис. 35. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия мутации в гене IDH 1.

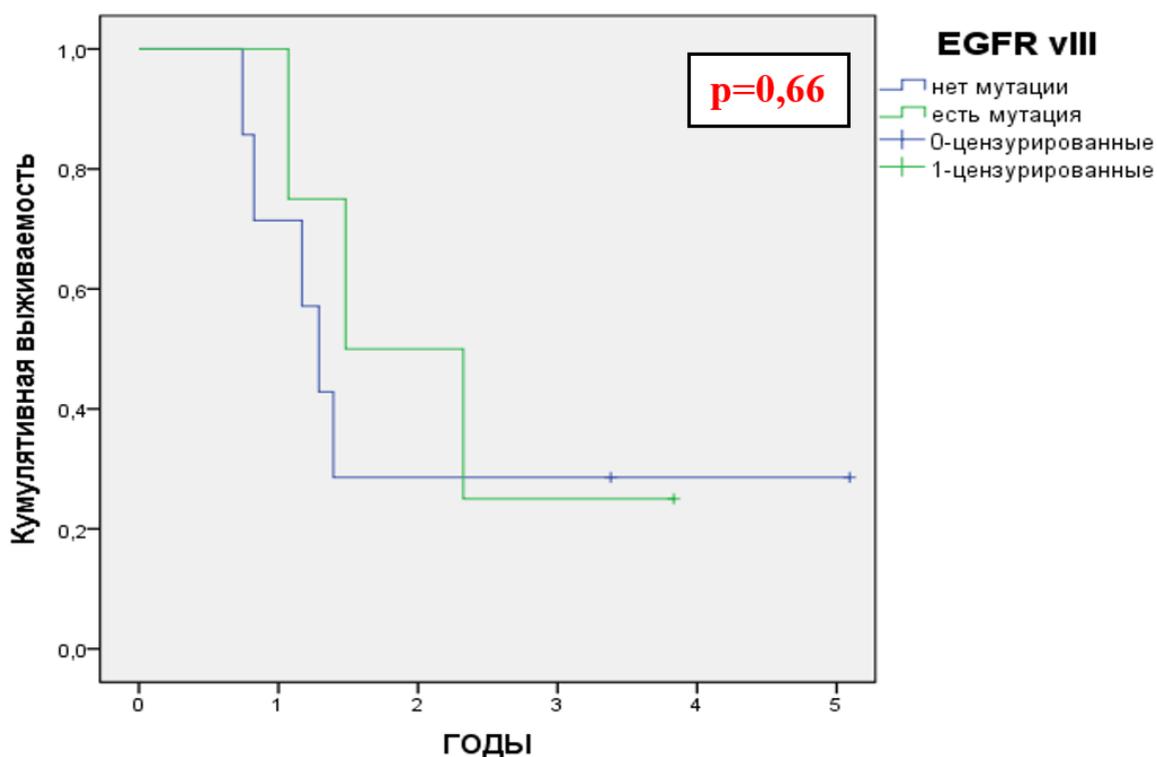


Рис. 36. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR.

В целом, при анализе эффективности проведенного лечения в зависимости от наличия делеции EGFRvIII по показателю общей кумулятивной выживаемости больных достоверных различий выявлено не было ($p=0.66$) (рис. 36).

В настоящее время большинство молекулярно-генетических исследований при глиальных опухолях головного мозга связано с оценкой статуса метилирования промоторной области гена MGMT, так как его определение напрямую связано с необходимостью проведения индивидуализированной противоопухолевой лекарственной терапии. В нашем исследовании при анализе промоторной области гена MGMT только у 8 из 17 больных было выявлено гиперметилирование (47%). При этом по показателю общей выживаемости отмечено достоверное различие преимущество в выживаемости больных при наличии метилированного гена MGMT ($p=0.013$) (рис. 37).

По данным, представленным на Рис. 37, 6 пациентов с выявленным метилированием промоторной области гена MGMT прожили более 5 лет после комплексного лечения, в то время как пациенты, у которых отсутствовал метилированный ген MGMT, прожили не более 2,5 лет.

В 6 (37,5%) случаях при обследовании 17 больных выявлено метилирование «тела» гена MGMT. При этом показатель общей выживаемости у пациентов с выявленным метилированием «тела» гена MGMT оказался выше, по сравнению с группой больных, у которых оно не определялось (рис. 38).

По данным рис. 38, наблюдаемые различия оказались статистически не значимыми ($p=0,359$), что, скорее всего, связано с недостаточным количеством наблюдений. По-видимому, наличие метилированного гена MGMT, в целом, отражает более благоприятный фенотип опухоли и не зависит от проведенного специального лечения.

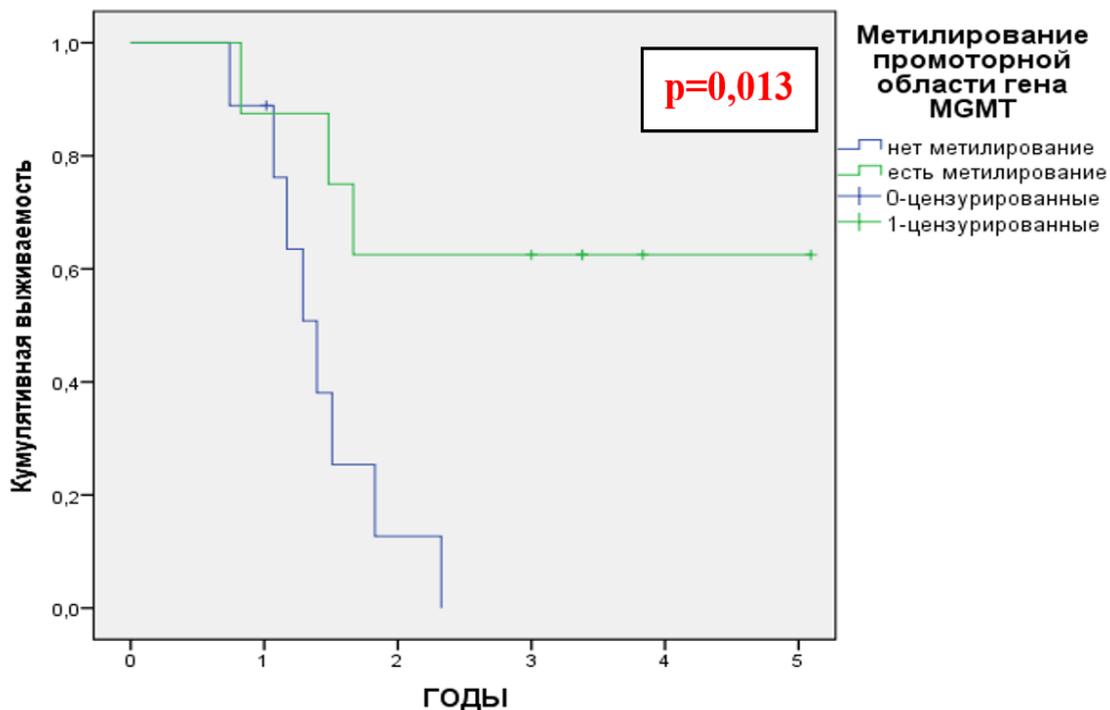


Рис. 37. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия метилирования промоторной области гена MGMT.

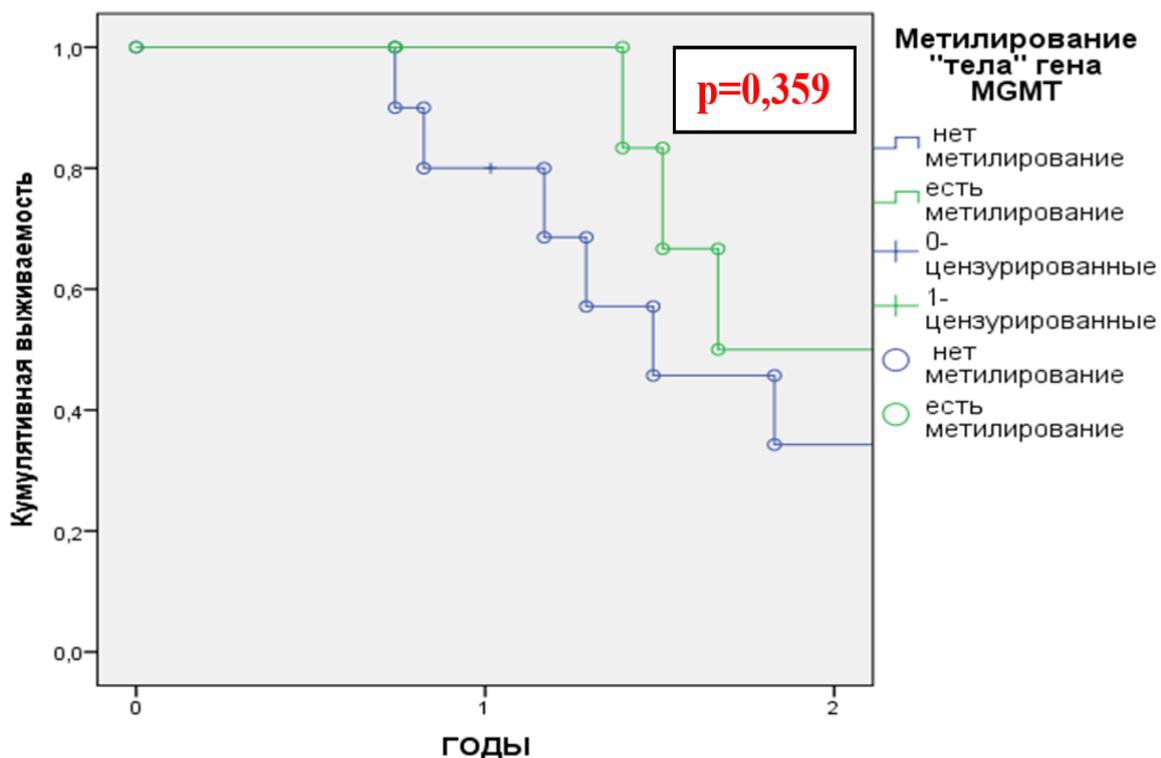


Рис. 38. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от наличия метилирования «тела» гена MGMT.

Метилирование промоторной области гена PRDX1 в нашем исследовании было выявлено в 12 (75%) случаях при обследовании 16 больных. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов в группах с гиперметилированным геном PRDX1 и его отсутствием (Рис. 39).

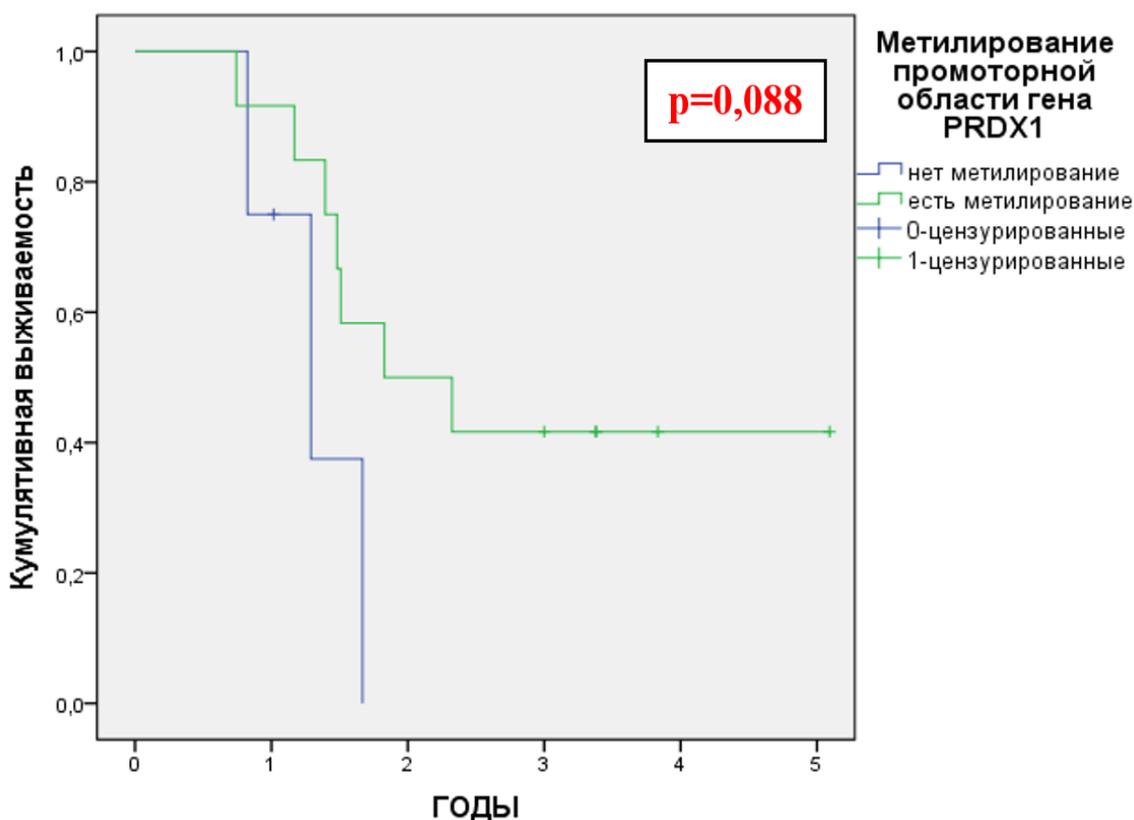


Рис. 39. Показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от статуса метилирования промоторной области гена PRDX1.

Как видно из данных, представленных на рисунке 39, общая 3-летняя кумулятивная выживаемость у пациентов с гиперметилированием гена PRDX1 наблюдалась у 40% больных.

В то время как, больные с отсутствием метилирования промоторной области гена PRDX1 не прожили и двух лет. Стоит отметить, что достаточно ярко выраженная тенденция различий в показателях общей выживаемости в этих группах больных, но, скорей всего, в связи с незначительной выборкой эти данные оказались статистически не значимыми ($p=0,088$).

Хотелось бы подчеркнуть, что при анализе результатов лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности для выявления наиболее значимых независимых молекулярно-генетических факторов, оказывающих влияние на показатель общей выживаемости, нами был проведен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса, которая оценивает и показывает отношения и риски имеющихся факторов (табл. 26)

Таблица 26. Регрессионная модель показателей общей выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по независимым молекулярно-генетическим повреждениям.

| Факторы | p | Exp(B) | 95,0% CI | |
|-----------------------------------------------------|-------|--------|----------|---------|
| | | | Нижняя | Верхняя |
| Мутации в гене <i>EGFR VIII</i> | 0,115 | 0,855 | 0,705 | 1,039 |
| Метилирование промоторной области гена <i>PRDX1</i> | 0,198 | 0,329 | 0,060 | 1,789 |
| Гиперметилированный фенотип | 0,014 | 18,946 | 1,795 | 2,005 |
| Метилирование «тела» гена <i>MGMT</i> | 0,032 | 0,169 | 0,033 | 0,862 |
| Мутации в гене <i>IDH1</i> (экзон 4) | 0,964 | --- | 0,000 | --- |

Как следует из таблицы 26, такие молекулярно-генетические повреждения, как, гиперметилированный фенотип и метилирование «тела» гена *MGMT* опухоли оказали достоверное влияние на показатель общей выживаемости у этих больных ($p=0.014$ и $p=0.032$). В то же время выявленные мутации в генах *IDH1* (экзон 4), *EGFR VIII* и определение статуса метилирования промоторной области гена *PRDX1* не оказало значимого влияния на показатель общей выживаемости в этой группе ($p>0.05$).

Таким образом, необходимо констатировать тот факт, что несмотря на изучение даже такой небольшой по количеству группы больных полученные

данные, позволили выявить определенные генетические изменения, характерные для глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности и в какой-то мере, определить их прогностическое значение.

4.7. Токсические проявления при применении эквивалентных суммарно очаговых доз при различных режимах фракционирования.

В процессе проведения специального лечения всем больным с первичными глиомами высокой степени злокачественности головного мозга оценивалась токсичность реализуемой адъювантной терапии, которая классифицировалась по критериям RTOG - EORTC. В целом, в исследуемой группе больных ранних токсических реакций III и IV степеней по шкале RTOG отмечено не было, а I и II степеней выявлено менее, чем у 5% пациентов.

При этом хотелось бы подчеркнуть, что развитие ранних токсических реакций, при проведении специального лечения не вносило необходимости корректировать ранее запланированную программу адъювантного курса терапевтического воздействия. В основном, при проведении курса адъювантной радиотерапии пациенты предъявляли жалобы на снижение аппетита, тошноту, легкое головокружение и слабость.

В целом, гематологическая токсичность проводимого адъювантного лечения в исследуемой группе больных была выражена незначительно. При этом лишь у 15 больных (2,68%) определялась токсичность II степени и в 6 (1,07%) случаях - III степени по шкале RTOG.

Также хотелось бы подчеркнуть тот факт, что в данной работе оценка поздних лучевых реакций и осложнений не проводилась, в первую очередь, в связи с вполне определенными трудностями анализа оценки статуса пациентов после проведения курса радио или химиотерапии, так как, в подавляющем большинстве случаев они в последующем уже, по каким-либо причинам не наблюдались в клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НА ГАММАТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ УСТАНОВКАХ И МЕДИЦИНСКИХ УСКОРИТЕЛЯХ ЭЛЕКТРОНОВ

Нами была проведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от использованных различных источников излучения. При этом пациенты были распределены на 2 основные группы, из которых первую группу составили больные, которым курс дистанционной радиотерапии реализовался на гамматерапевтическом аппарате Рокус АМ (329 больных - 58,9%) с проведение плоскостного дозиметрического планирования, а вторую – больные, которые облучались на высокоэнергетическом медицинском линейном ускорительном комплексе фирмы Varian (230 человек - 41,1%) с проведением объемного 3D дозиметрического планирования. Данное распределение больных в зависимости от типа аппарата, на котором проводился курс радиотерапии (рис. 40).

Как следует из рисунка 40, несколько большее количество больных было пролечено на гамматерапевтическом аппарате 58,8%, что связано с оснащением Центра современными медицинскими ускорителями лишь в 2008 году.

В общей группе исследуемых 559 больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности распределение параметров комплексного лечения в зависимости от источника излучения в по группам разработанной классификации RPA (РНЦРР) представлено в Таблице 27.

Как видно из табл. 27, распределение пациентов с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности по источнику применяемой радиотерапии в зависимости от клинических факторов оказалось достаточно равномерным.

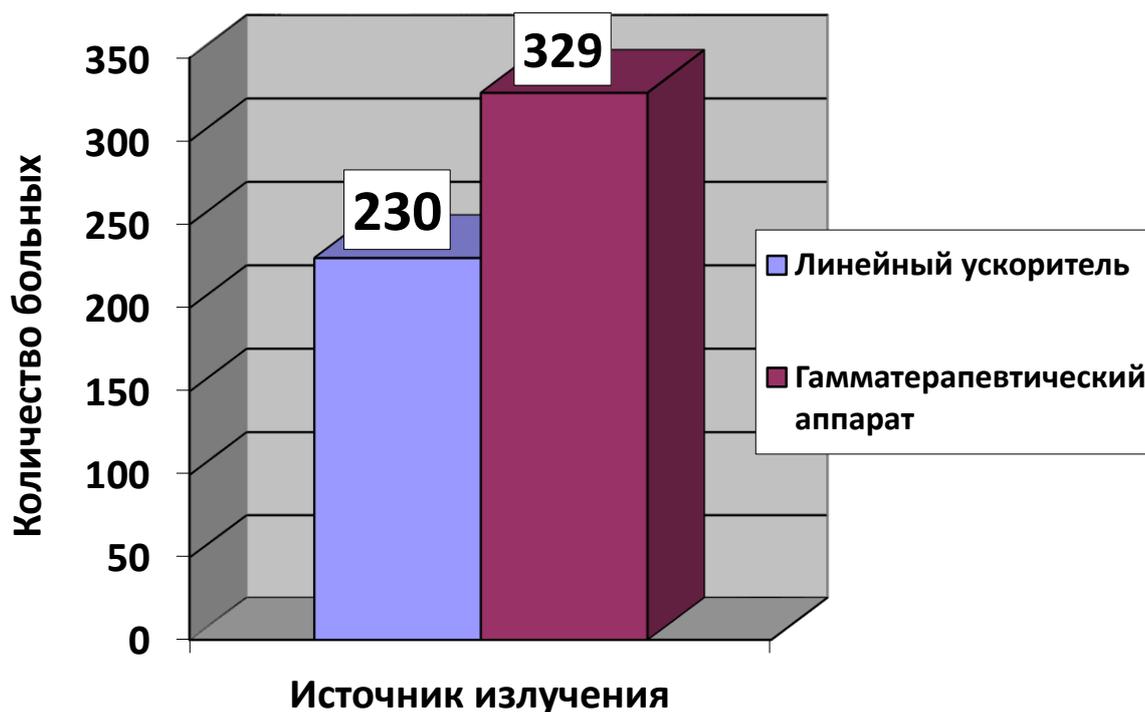


Рис. 36. распределение пациентов больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от источника излучения.

При этом распределение больных по классам разработанной модели RPA (РНЦРР), как на гамматерапевтической установке, так и на медицинском линейном ускорителе с энергией 6-18 МэВ было равноценным, хотя при подробном анализе группы больных I класса RPA (РНЦРР) только 25 (7,9 %) пациентов были пролечены на гамматерапевтической установке, а 39 (17 %) - на линейном ускорителе электронов. Стоит отметить, что при уровне индекса Карновского 30–50% 42 больным (12,8 %) проводилось лечение на гамматерапевтическом аппарате, а 128 (55,7 %) - на линейном ускорителе электронов. В целом, группы больных с ПГВСЗ в зависимости от источника излучения оказались сопоставимые по исследуемым параметрам, в связи с чем группы больных I - IV классов модели RPA (РНЦРР) решено было объединить и проводить подробный сравнительный анализ, в том числе и по показателю общей выживаемости, с группой больных I и IV классов разработанной модели RPA (РНЦРР).

Таблица 27. Распределение больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности по источнику радиотерапии в зависимости от клинических факторов.

| Клинический фактор | Гамматерапевтический аппарат (n), % | | Линейный ускоритель (n), % | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--------|----------------------------|--------|
| | РРА (РНЦРР) | 329 | | 230 |
| Класс I | 25 | 7,9 % | 39 | 17 % |
| класс II | 54 | 16,4 % | 61 | 26,5 % |
| Класс III | 92 | 28 % | 60 | 26,1 % |
| Класс IV | 131 | 39,8 % | 55 | 23,9 % |
| Класс V | 26 | 7,9 % | 15 | 6,5 % |
| ИК: 80 –100% | 113 | 34,3 % | 28 | 12,2 % |
| ИК: 60 – 70% | 174 | 52,9 % | 74 | 32,2 % |
| ИК: 30 – 50% | 42 | 12,8 % | 128 | 55,7 % |
| Возраст меньше 50 лет | 124 | 37,7 % | 106 | 46,1 % |
| Возраст старше 50 лет | 205 | 62,3 % | 124 | 53,9 % |
| Grade 3 | 61 | 18,5 % | 77 | 33,5 % |
| Grade 4 | 268 | 81,5 % | 153 | 66,5 % |
| Размер опухоли менее 5 см. в макс D | 146 | 44,4 % | 115 | 50 % |
| Размер опухоли более 5 см. в макс D | 183 | 55,6 % | 115 | 50 % |
| Есть переход опухоли за среднюю линию | 170 | 51,7 % | 110 | 47,8 % |
| Нет перехода опухоли за среднюю линию | 159 | 48,3 % | 120 | 52,2 % |
| Есть неврологические симптомы | 276 | 83,9 % | 210 | 91,3 % |
| Нет неврологических симптомов | 53 | 16,1 % | 20 | 8,7 % |
| Есть психические расстройства | 13 | 4 % | 14 | 6,1 % |
| Нет психических расстройств | 316 | 96 % | 216 | 93,9 % |

В нашей работе проведен анализ больных с глиомами высокой степени злокачественности в зависимости от применяемого источника облучения. Сводные данные по распределению больных по источнику излучения, медиане наблюдения, летальным исходам и доверительном интервале представлены в таблице 28.

Таблица 28. Распределение больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от источника облучения, медиане наблюдения, летальным исходам и доверительном интервале.

| Источник излучения | Число наблюдений (n) | Умерло (%) | Медиана наблюдений (годы) | 95% доверительный интервал | |
|------------------------------|----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Гамматерапевтический аппарат | 329 | 212 (64,4%) | 3,50 | 1,342 | 1,675 |
| Линейный ускоритель | 230 | 103 (44,8%) | 2,37 | 1,832 | 2,910 |
| Всего | 559 | 315 (56,4%) | 4,84 | 1,641 | 2,044 |

Как видно из таблицы 28, наибольшее количество пациентов умерло в группе больных, подвергавшихся гамма-терапевтическому воздействию (64,4%), по сравнению с больными, облучавшимися с применением излучения линейного медицинского ускорителя (44,8%). В целом, медиана наблюдения в этих группах составила 4,843 года.

Необходимо отметить, что показатель общей кумулятивной выживаемости пациентов, которым проводилась радиотерапия на линейном ускорителе оказалась выше, в сравнении с группой больных, которым лечение осуществлялось на гамматерапевтическом аппарате с энергией 1,25 МэВ (рис. 41).

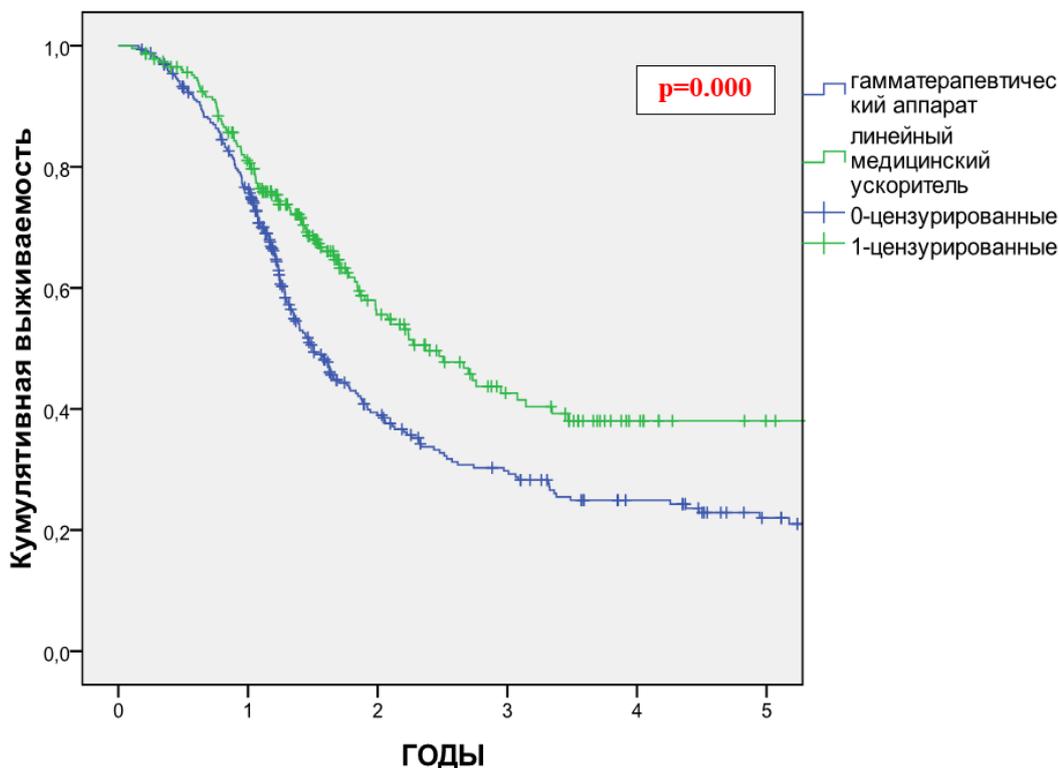


Рис. 41. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от источника излучения.

При анализе данных рисунка 37, видно, что у больных, которым проводится курс радиотерапии на гамматерапевтическом аппарате показатель общей кумулятивной 2-х и 3х летней выживаемости составил 39% и 23%, в то время, как в группе больных, которым проводился курс лечения на медицинском линейном ускорителе - соответственно, 58% и 42% ($p=0.000$).

Общая выживаемость больных с/без использования фиксирующего устройства при проведении курса радиотерапии в зависимости от класса модели RPA (РНЦРР).

В настоящее время при проведении курса конформной дистанционной радиотерапии всем больным злокачественными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в обязательном порядке применяются индивидуальные иммобилизирующие устройства в виде термопластической

маски с толщиной 2 – 5 мм, которая формируется и изготавливается в процессе предлучевой подготовки пациента.

В нашем исследовании, использование индивидуального фиксирующего устройства в процессе проведения курса радиотерапии было реализовано у 194 (34,5 %) больных (рис. 42).

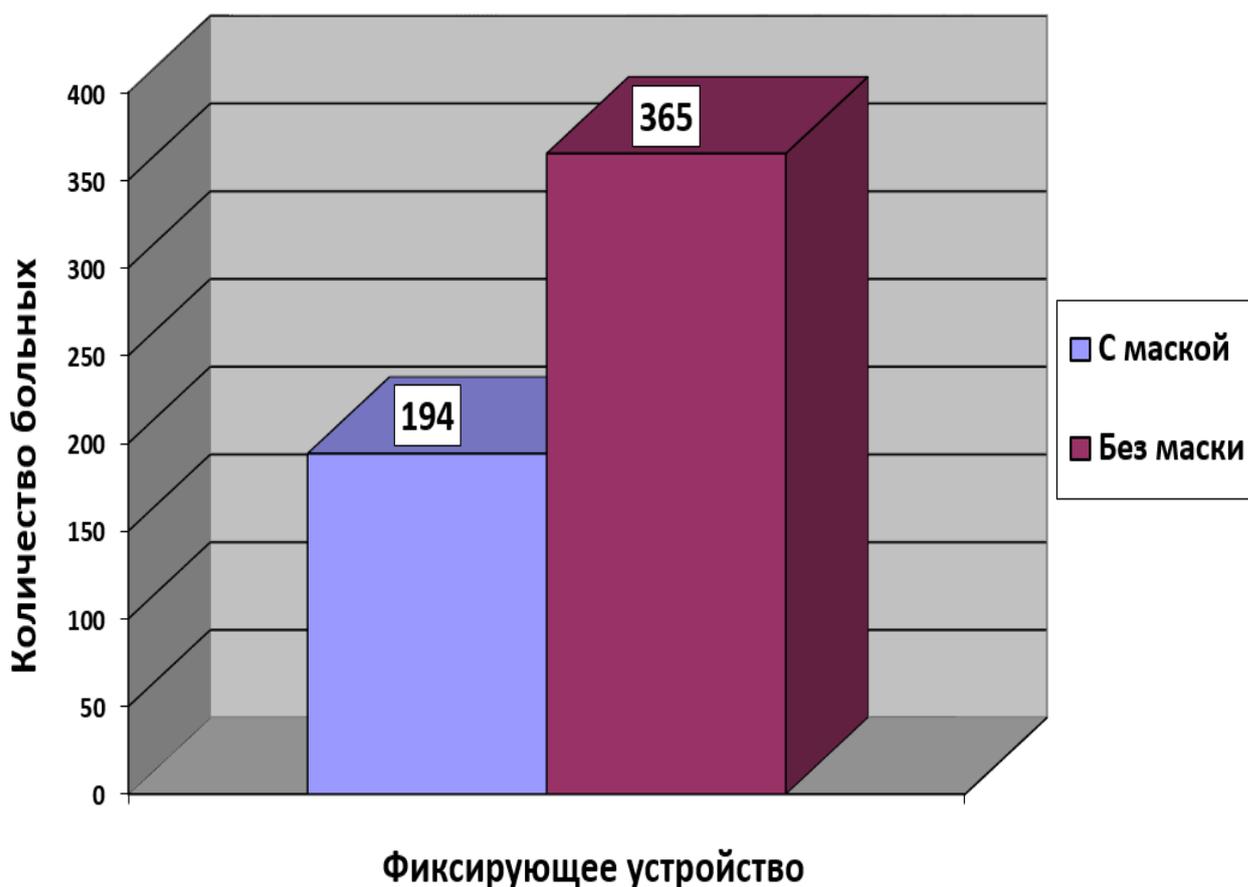


Рис. 42. Распределение больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от применения фиксирующего устройства.

Общая выживаемость больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности в зависимости от использования фиксирующего устройства при проведении курса лучевой терапии в зависимости от классов РРА (РНЦРР) представлено на рис. 43 А и Б. (А - с фиксирующим устройством, Б - без фиксирующего устройства)

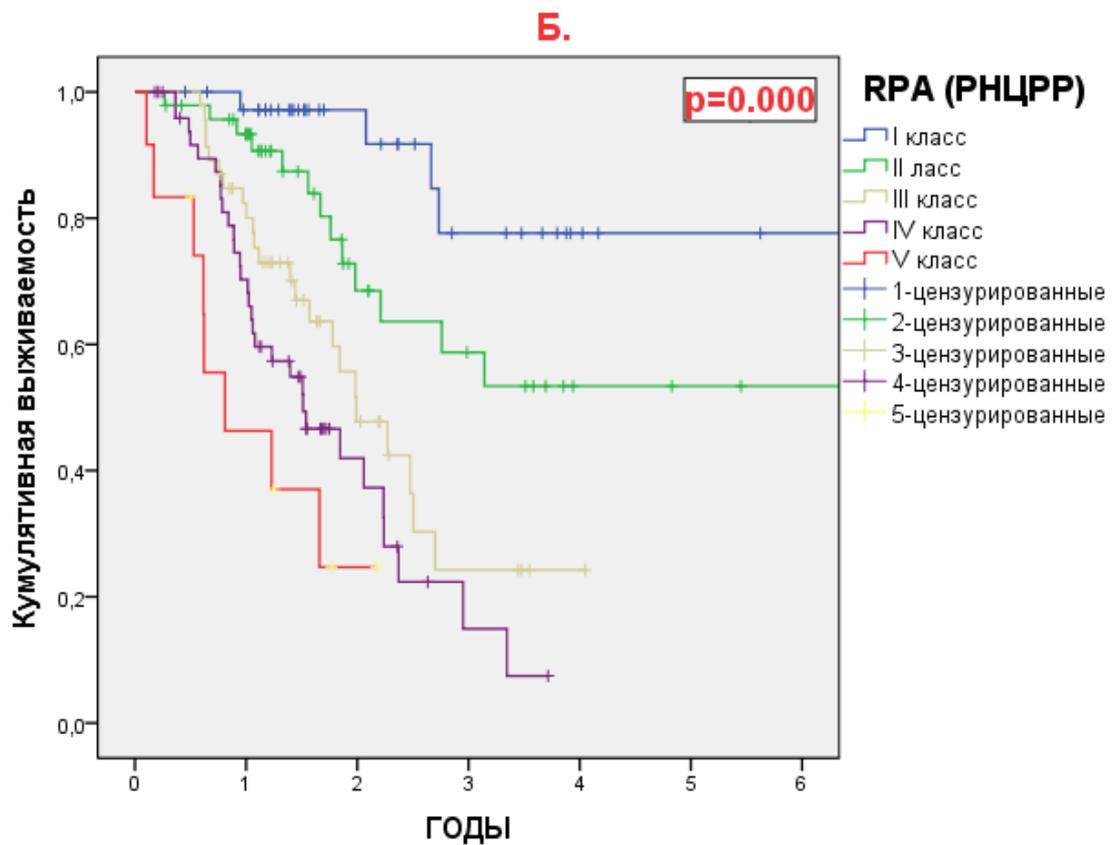
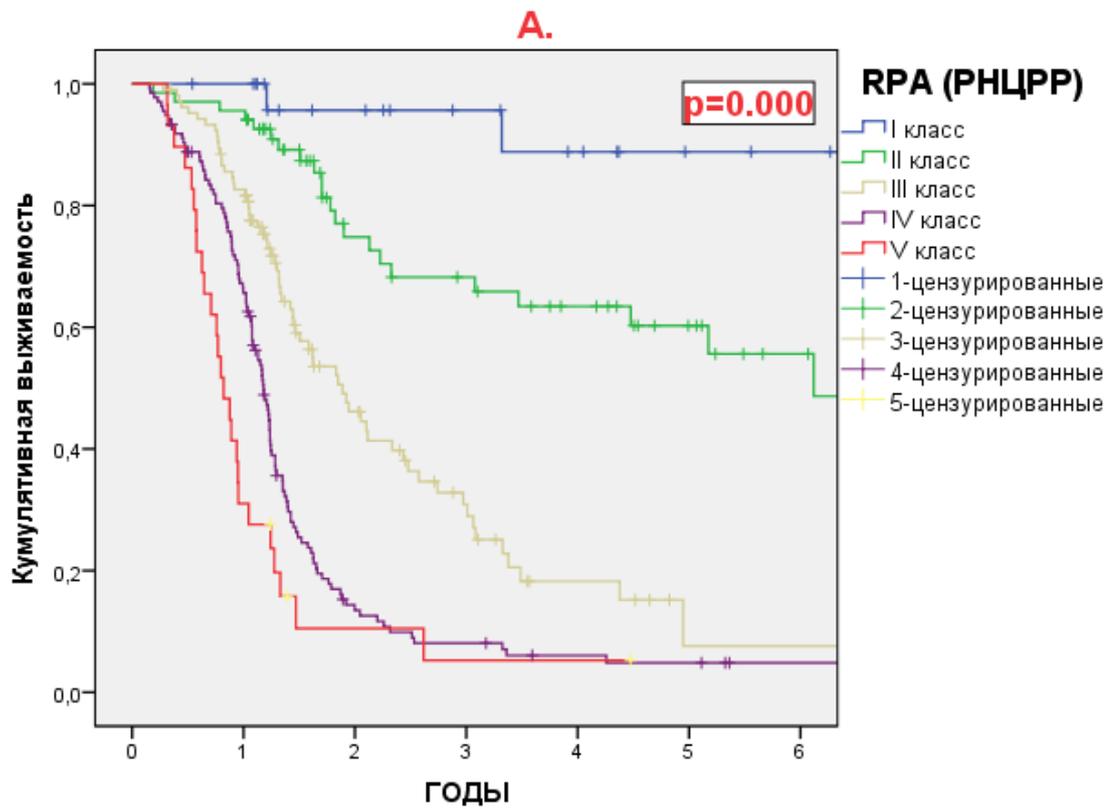


Рис. 43 А и Б. Показатель общей выживаемости больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности А: с применением фиксирующего устройства, Б: без фиксирующего устройства в группах I – V классов RPA (РНЦРР).

Как видно на рис. 43 показатель общей выживаемости больных с первичными опухолями головного мозга высокой степени злокачественности при использовании фиксирующего устройства во всех классах модели RPA (РНЦРР) значительно выше по сравнению больными, которым проводился курс радиотерапии без использования масочной фиксации. При этом различия по показателю общей выживаемости в всех классах модели RPA (РНЦРР) в зависимости от использования фиксирующих устройств или проведении курса радиотерапии без фиксации оказались статистически значимыми ($p=0,000$ и $p=0,000$).

Общая выживаемость больных с/без использования фиксирующего устройства при проведении курса радиотерапии в I – IV классах модели RPA (РНЦРР).

Из 509 больных I – IV классов модели RPA (РНЦРР) 334 (65,6 %) был проведен курс радиотерапии без масочной фиксации, а 175 (34,4 %) пациентам курс адьювантной терапии был реализован с применением индивидуальных масочных устройств. Распределение больных с/без использования фиксирующего устройства, медиане наблюдения, летальных исходов и доверительном интервале в зависимости от I – IV классов модели RPA (РНЦРР), представлены в таблице 29.

Таблица 29. Распределение больных I – IV классов модели RPA (РНЦРР) с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с/без использования фиксирующего устройства, медиане наблюдения, летальных исходов и доверительном интервале.

| Фиксация | Число наблюдений (n) | Умерло (%) | Медиана наблюдений (годы) | 95% доверительный интервал | |
|--------------|----------------------|--------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Без фиксации | 334 | 209 (62,6 %) | 1,63 | 1,402 | 1,867 |
| Фиксация | 175 | 72 (41,1 %) | 2,50 | 2,059 | 2,951 |
| Всего | 509 | 281 (55,2 %) | 1,90 | 1,646 | 2,154 |

Как видно из таблицы 29, более половины пациентов (62,6 %) умерло в группе больных, которым проводится курс радиотерапии без использования масочной фиксации и 41,1 % летальных случаев отмечено в группе больных, которым лечение проводилось с применением термопластических масок. Общая медиана наблюдения в этих группах составила около 2х лет.

При оценке показателя общей кумулятивной выживаемости больных в зависимости от I – IV классов модели RPA (РНЦРР) отмечена в увеличении сроков жизни пациентов, которым было использование индивидуальное фиксирующее устройство в процессе проведения курса радиотерапии. При этом графическое отражение показателей общей кумулятивной выживаемости с/без использования фиксирующего устройства в зависимости от I – IV классов модели RPA (РНЦРР) представлено на рисунке 44.

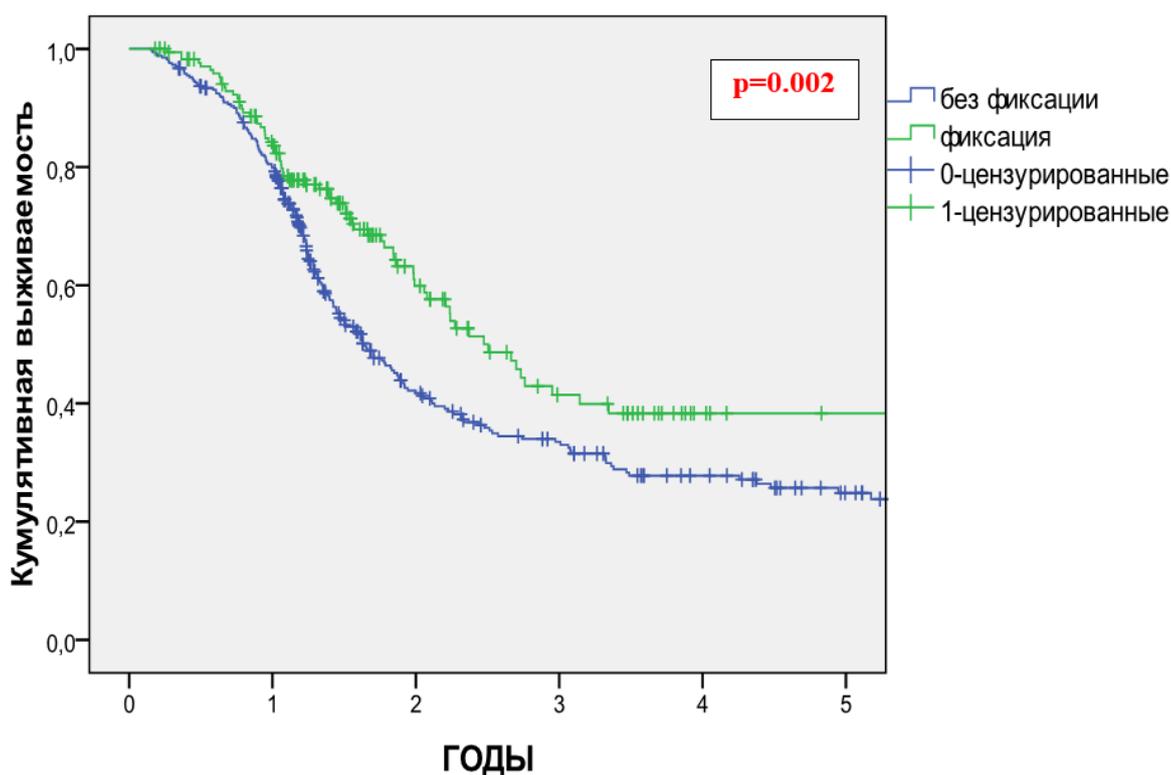


Рис. 44. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с/без использования фиксирующего устройства при проведении курса адьювантной терапии в I – IV классах модели RPA (РНЦРР).

Как видно на рисунке 44, при использовании иммобилизирующего устройства показатель общей кумулятивной 2-х и 3х летней выживаемости

больных составил 61% и 43%, а при отсутствии фиксации пациента в процессе курса лучевой терапии – соответственно, 40% и 35%. При этом при статистическом анализе данных кумулятивной выживаемости больных методом Каплан-Майера нами были получено значимые различия ($p=0.002$).

Общая выживаемость больных с/без использования фиксирующего устройства при проведении курса радиотерапии в V классе модели RPA (РНЦРР).

Общая группа пациентов V класса модели RPA (РНЦРР) составила 41 человек, из них 29 (70,7 %) был проведен курс радиотерапии без масочной фиксации, а 12 (29,3 %) - с применением индивидуальных иммобилизирующих масочных устройств. Распределение больных с/без использования фиксирующего устройства, медиане наблюдения, летальных исходов и доверительном интервале в зависимости от V класса модели RPA (РНЦРР) представлены в таблице 30.

Таблица 30. Распределение больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с/без использования фиксирующего устройства, медиане наблюдения, летальных исходов и доверительном интервале в V классе модели RPA (РНЦРР).

| Фиксация | Число наблюдений (n) | Умерло (%) | Медиана наблюдений (годы) | 95% доверительный интервал | |
|--------------|----------------------|-------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Без фиксации | 29 | 26 (89,7 %) | 0,821 | 0,634 | 1,009 |
| Фиксация | 12 | 8 (66,7 %) | 0,810 | 0,000 | 1,778 |
| Всего | 41 | 34 (82,9 %) | 0,821 | 0,673 | 0,970 |

Как видно из таблицы 30, около 90 % пациентов умерло в группе больных, которым проводится курс лучевой терапии без использования

масочной фиксации и 66,7 % летальных случаев зафиксировано в группе больных, которым лечение проводилось с применением индивидуальных фиксирующих устройств, и при этом медиана наблюдения в этих группах составила меньше года (8 месяцев).

При оценке показателя общей кумулятивной выживаемости больных в зависимости от V класса модели RPA (РНЦРР) отмечено, что большинство пациентов обеих групп (с/без использования фиксирующих устройств) не прожили более 3-х лет с момента установки диагноза и начала специального лечения (рис. 45).

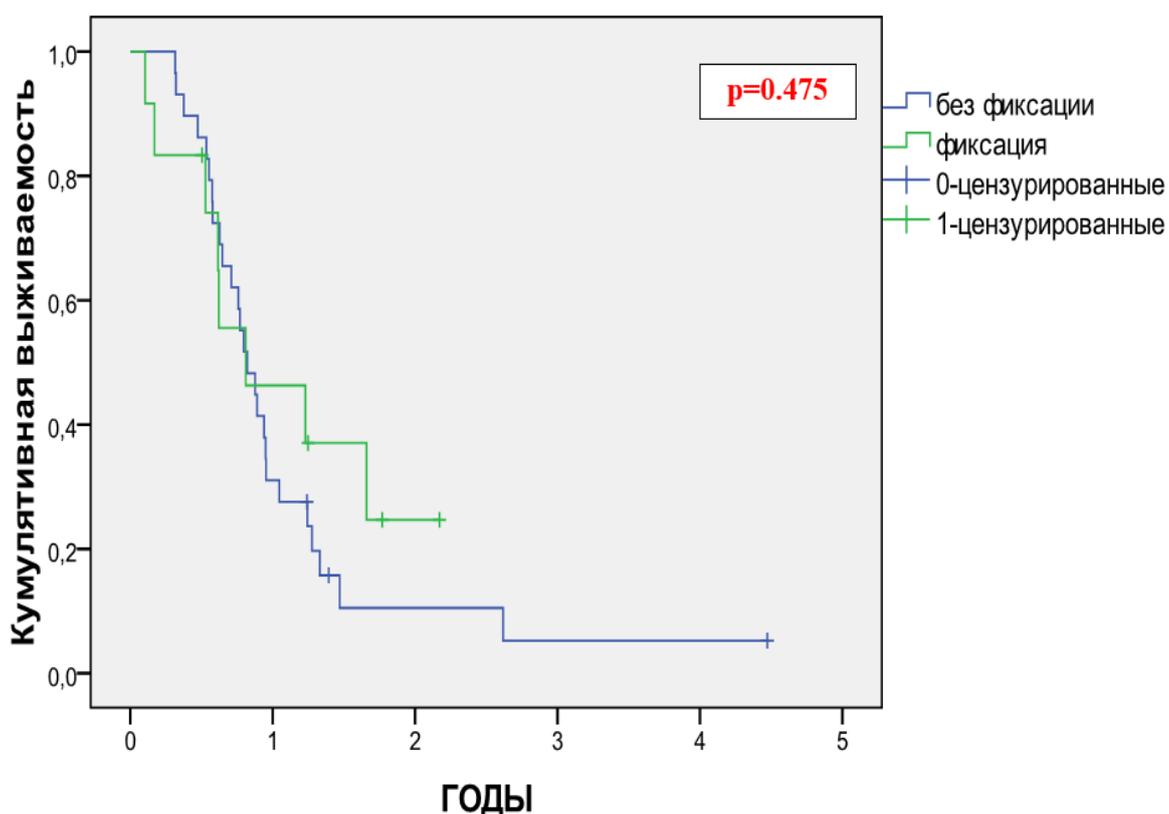
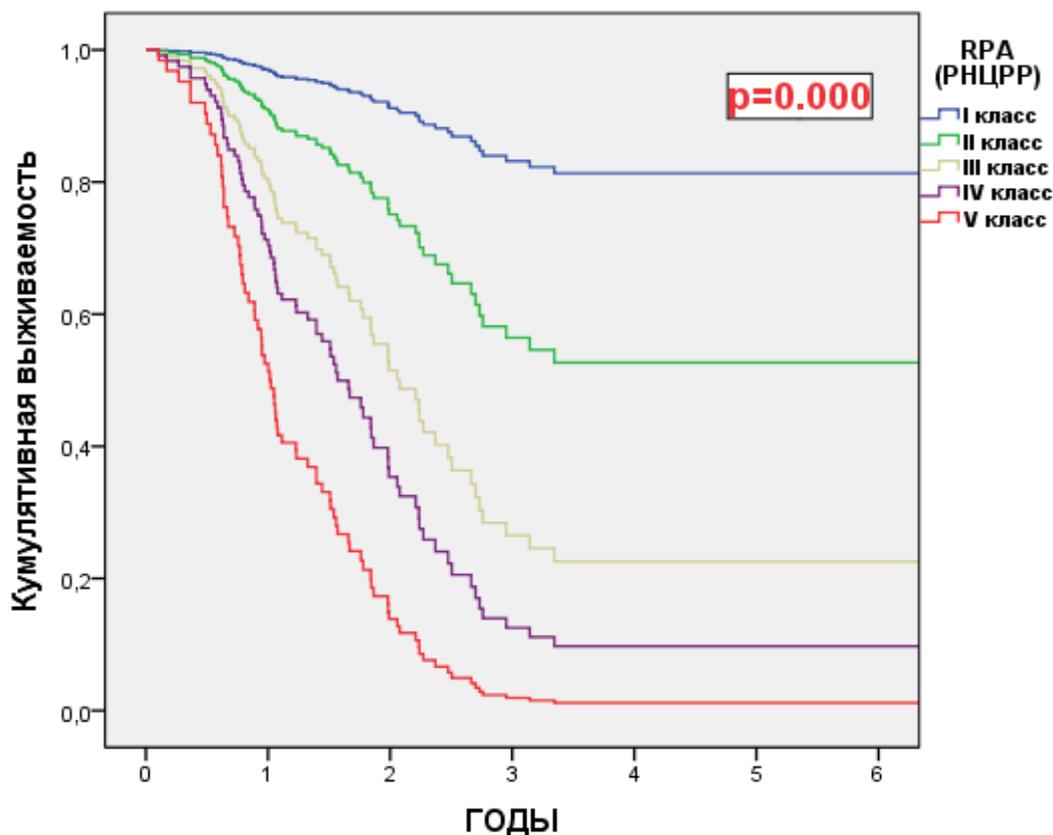


Рис. 45. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с/без использования фиксирующего устройства для проведения курса адъювантной терапии в V классе модели RPA (РНЦРР).

Как видно на рисунке 45, при использовании иммобилизирующих устройств показатель общей кумулятивной 2х летней выживаемости больных составил 22%, в то время как при отсутствии фиксации пациента в процессе курса лучевой терапии – всего лишь около 10%. Однако, при расчете кумулятивной

выживаемости больных методом Каплан-Майера статистически значимых различий не было ($p=0.475$)

В то же время при проведении многофакторного анализа оценки показателей общей выживаемости больных при использовании фиксирующего устройства при проведении курса радиотерапии в зависимости от классов моделей RPA (РНЦРР) выявлены достоверные различия ($p=0.000$) (рис. 46).

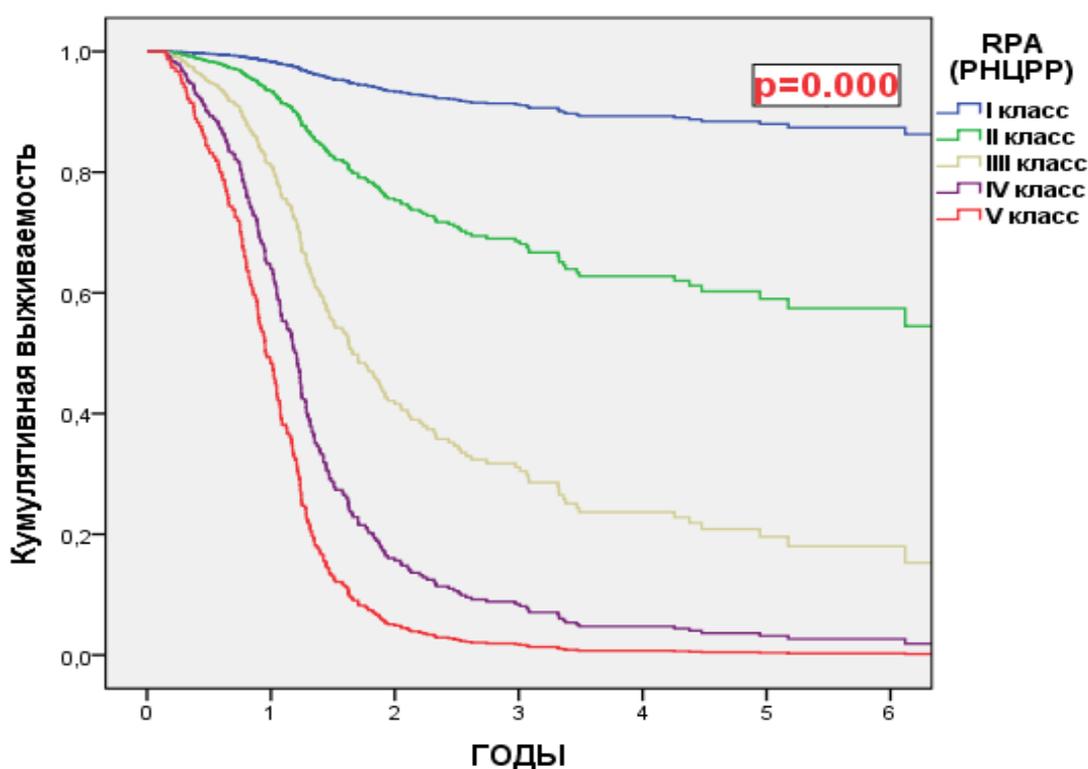


| Класс RPA (РНЦРР) | P | Exp(B) | 95% доверительный интервал | |
|-------------------|-------|--------|----------------------------|-----------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Класс I | 0,000 | - | - | - |
| класс II | 0,047 | 3,102 | 1,018 | 9,456 |
| Класс III | 0,000 | 7,198 | 2,475 | 20,928 |
| Класс IV | 0,000 | 11,259 | 3,939 | 32,184 |
| Класс V | 0,000 | 21,413 | 6,314 | 72,613 |

Рис. 46. Показатель общей кумулятивной выживаемости больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности при использовании фиксирующего устройства при проведении курса радиотерапии в I - V классах модели RPA (РНЦРР). Многофакторный анализ.

Как видно на рис. 46 в группе больных глиомами высокой степени злокачественности между всеми классами модели RPA (РНЦРР) при использовании фиксирующего устройства выявлены достоверные различия по показателю общей кумулятивной выживаемости, при этом данные получены при проведении многофакторного анализа ($p=0.000$)

Также в работе проведен многофакторный анализ по показателю общей выживаемости больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности I - V классов модели RPA (РНЦРР) при проведении курса радиотерапии без использования фиксирующих устройств (рис. 47)



| Класс RPA (РНЦРР) | P | Exp(B) | 95% доверительный интервал | |
|-------------------|-------|--------|----------------------------|-----------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| Класс I | 0,000 | - | - | - |
| класс II | 0,022 | 3,102 | 4,115 | 1,231 |
| Класс III | 0,000 | 7,198 | 12,723 | 3,899 |
| Класс IV | 0,000 | 11,259 | 26,923 | 8,333 |
| Класс V | 0,000 | 21,413 | 43,839 | 12,899 |

Рис. 47. Показатель общей выживаемости больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности без применения фиксирующего устройства при проведении курса радиотерапии в I - V классах модели RPA (РНЦРР). Многофакторный анализ.

По данным рис. 47 следует, что при проведении многофакторного регрессионного анализа показателей общей кумулятивной выживаемости больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в группе I - V классов модели RPA (РНЦРР) без применения фиксирующего устройства выявлены значимые различия ($p=0.000$).

При более подробном анализе групп больных с разделением по классам модели RPA (РНЦРР), было отмечено, что при многофакторном регрессионном анализе оценки показателей общей выживаемости больных с/без использования фиксирующего устройства при проведении курса радиотерапии в зависимости от класса модели RPA (РНЦРР) достоверные различия выявлены только в группе больных I - IV класса (табл. 31).

Таблица 31. Многофакторный регрессионный анализ выживаемости больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с использованием фиксирующего устройства при проведении радиотерапии в I – IV и V классах модели RPA (РНЦРР).

| Класс RPA (РНЦРР) | P | Exp(B) | 95% доверительный интервал | |
|---------------------------------|-------|--------|----------------------------|-----------------|
| | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| I – IV класс модели RPA (РНЦРР) | 0,031 | 1,821 | 1,039 | 3,190 |
| V класс модели RPA (РНЦРР) | 0,206 | 0,570 | 0,238 | 1,362 |

Как видно из таблицы 31, по данным многофакторного регрессионного анализа оценки показателя общей выживаемости больных, которым проводился курс радиотерапии с использованием фиксирующего устройства, прогностическая величина возникновения законченного цензурируемого события (летального случая) оказалась в 1,821 раз ниже (Exp (B)) в группе больных I - IV классов модели RPA (РНЦРР), по сравнению с V классом. При

этом достоверные различий по показателю общей выживаемости выявлены только в группе больных I - IV классов модели RPA (РНЦРР) ($p=0.031$).

Таким образом, при проведении адьювантной терапии с использованием современного высокоэнергетического медицинского ускорительного комплекса у пациентов с верифицированными первичными глиомами высокой степени злокачественности показатель общей кумулятивной 2-х и 3х летней выживаемости составил 58% и 42%, в то время, как при проведении радиотерапии на гамматерапевтической установке - 39% и 23%, соответственно. При проведении статистического анализа вышеуказанных данных при расчете кумулятивной выживаемости больных методом Каплан-Майера были выявлены значимые различия ($p=0.000$).

При этом, как показали результаты проведенного исследования, при проведении курса адьювантной радиотерапии применение индивидуальных фиксирующих устройств, а именно термопластических масок, необходимо в обязательном порядке в группе пациентов I - IV классов модели RPA (РНЦРР), у которых показатель общей кумулятивной 2-х и 3х летней выживаемости больных составил 61% и 43%, а при отсутствии фиксации – соответственно, 40% и 35% ($p=0.002$). В то же время в группе больных V класса модели RPA (РНЦРР) применение масочной фиксации увеличило показатель общей кумулятивной 2-х летней выживаемости, при этом различия оказались недостоверными ($p=0.475$). Следует отметить, что в группе больных V класса модели RPA (РНЦРР), учитывая чрезвычайно низкий показатель их общей выживаемости, независимо от техники проведения радиотерапии использования фиксирующих устройств при проведении курса адьювантного радиотерапевтического лечения, носит рекомендательный характер.

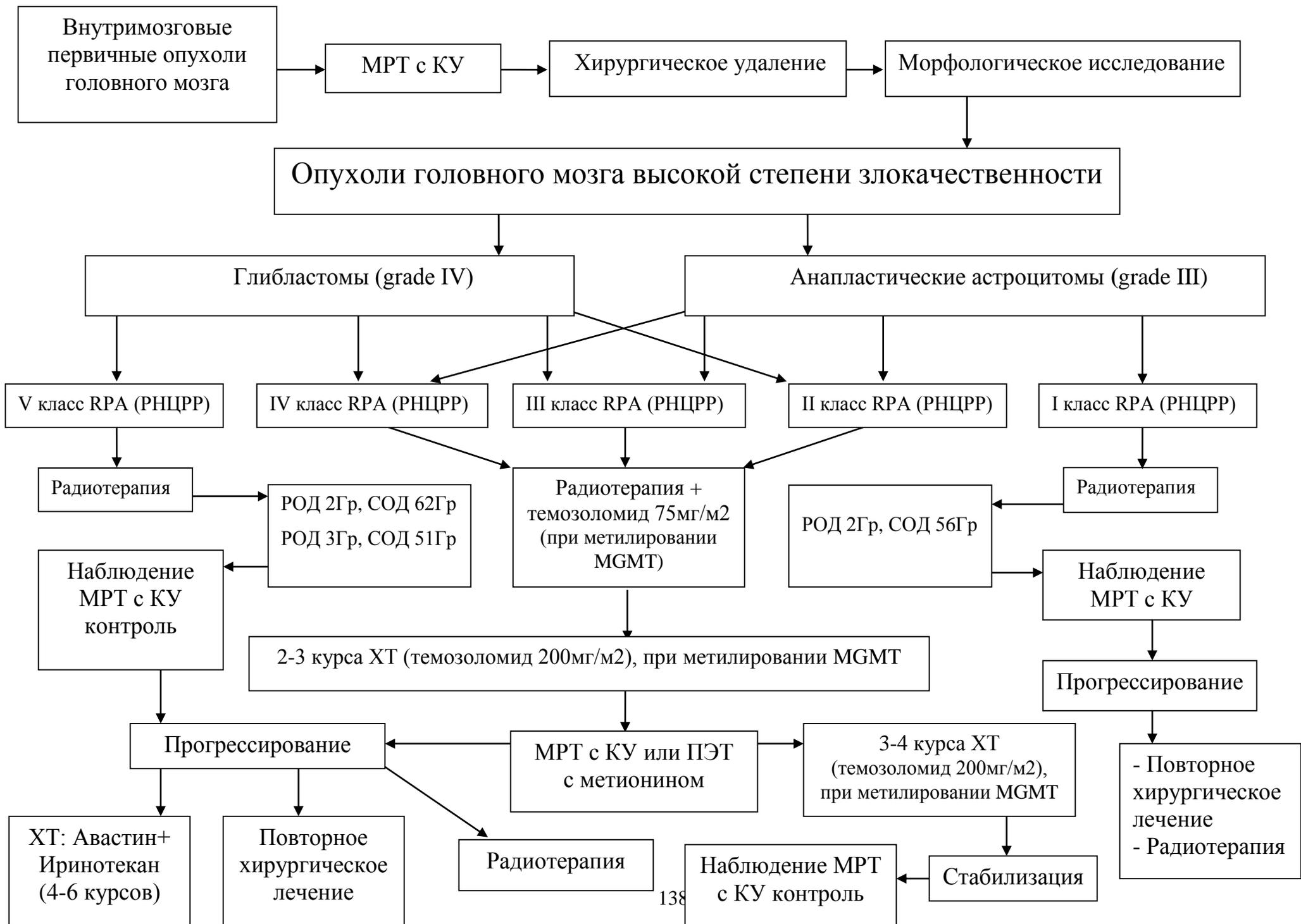
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

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 (рис.33). С учетом реалий разработанной в РНЦРР адаптированной модели классификации RPA, (рис. 33) первоначально было решено создать алгоритм лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности в первую очередь для удобства работы клиницистов в плане определения оптимальной тактики введения данного контингента больных. Подозрение и выявление первичной опухоли головного мозга в настоящее время является достаточно сложной и весьма непростой задачей, которая порой вызывает определенные сложности практикующим врачам. С одной стороны, предварительный диагноз первичной внутримозговой высокозлокачественной опухоли головного мозга ставиться по данным клинического осмотра невролога или терапевта в ходе профилактического осмотра или появления каких-либо симптомов заболевания, с другой стороны диагноз установлен после экстренной операции, выполненной по жизненным показаниям: при возникновении стойкого судорожного синдрома, угрозе отека головного мозга, либо наличии признаков внутримозгового кровоизлияния. Однако все равно предварительный диагноз подтверждается на основании данных выполненной МРТ головного мозга с/без контрастного усиления. 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. В группу глиом высокой степени злокачественности (grade III / IV) входят анапластические

астроцитомы, олигоастроцитомы и олигодендроглиомы, а также глиобластомы и глиосаркомы. Однако полного соответствия между морфологическим вариантом и дебютом клинического проявления заболевания в большинстве случаев, как правило, не наблюдается. Поэтому классифицируя первичные опухоли головного мозга у данного больного, необходимо учитывать не только морфологический вариант, но и характер клинического течения заболевания и локализацию опухоли. Быстрый внутримозговой рост опухоли головного мозга, наличие массивных очагов некроза, смещение срединных структур головного мозга, внутренняя и наружная окклюзионная гидроцефалия дают врачу право отнести данное заболевание по своему клиническому течению к глиомам 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 адьювантный 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 адьювантной 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, в том числе 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.



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

В случае если изначально у впервые выявленного больного с опухолью головного мозга возникает угроза жизни пациента из-за нарастающего отека головного мозга, а также с признаками 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 в данной работе алгоритм лечения пациентов с первичными внутримозговыми глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с учетом своей достаточной простоты и наглядности предназначен в первую очередь практикам нейрохирургам, радиотерапевтам, химиотерапевтам и, с нашей точки зрения, может быть внедрен в специализированных учреждениях практического здравоохранения РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время среди всех онкологических новообразований первичные опухоли центральной нервной системы находятся на 3-м месте по темпам роста заболеваемости и при этом занимают третье место в структуре онкологической смертности у мужчин и четвертое у женщин в возрасте от 15 до 35 лет. По данным статистического анализа онкологической заболеваемости в России в 2004 г. выявлено 5568 больных с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли головного мозга и других отделов нервной системы, а в 2014г. – диагностировано уже 8107 случаев данного заболевания, то есть прирост заболеваемости за 10 лет составил 44,64 %. Несмотря на то, что внутрочерепные глиомы у взрослых составляют менее 2% в общей структуре солидных опухолей, социальная значимость их заключается в том, что они чаще встречаются у населения трудоспособного возраста, а так же составляют 45% среди первичных опухолей головного мозга. Из общего количества всех глиальных опухолей анапластические астроцитомы и глиобластомы (grade III и grade IV) составляют в целом 75-85%.

Следует отметить, что продолжительность жизни пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности является достаточно низкой более 5 лет после верификации диагноза обычно живут не более 10% больных. При этом рецидивы заболеваний возникают практически у всех больных с диагнозом злокачественные глиомы головного мозга в различные сроки после проведенного специального лечения.

Современная тактика лечения больных глиомами головного мозга высокой степени злокачественности заключается в проведении комплексного лечения, при котором на первом этапе проводится хирургическое удаление образования, а для усиления локального контроля на втором этапе применяется адъювантная радиотерапия на ложе опухоли или её остаток с/без курсовой химиотерапии. Следует отметить, что даже частичная

резекция опухоли способствует получению положительного эффекта при условии выполнения максимальной циторедукции, при этом не приводя к стойкой инвалидизации больного.

В настоящее время в современной нейроонкологии разработанная на основе рекурсивного анализа RTOG классификация RPA для астроцитарных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности и ее модификация 2010 года являются наиболее информативными при анализе качества проведенного лечения, общей выживаемости пациентов и разработке новых подходов к лечению данного контингента больных.

Вместе с тем, определенным недостатком общепринятой классификации RPA является ее достаточно сложная структура, наличие в ней факторов, отражающих методику лечения, связанную, в частности, с объемом хирургического вмешательства и подведенной дозой облучения, что затрудняет реальную возможность классифицировать пациента с первичной глиомой головного мозга высокой степени злокачественности по определенному классу RPA до начала специального лечения, а в конечном счете провести специальное лечение, отвечающее всем современным требованиям. Клинические потребности предопределили цель нашей работы - повышение эффективности адъювантного лечения первичных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности за счет оптимизации этапов радио- и химиорадиотерапевтического лечения. Исходя из цели нашего исследования были поставлены следующие задачи: определить факторы риска для разработки оптимальной классификации RPA, обеспечивающей выбор программ адъювантного лечения первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности, разработать отечественный вариант классификации RPA для первичных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности, провести сравнительную оценку разработанной отечественной и общепринятой классификаций RPA по критерию болезни специфической выживаемости больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени

злокачественности, разработать программы адъювантного радио- и химиорadiотерапевтического лечения первичных глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности с учетом основных прогностических признаков, включая молекулярно-биологические маркеры, провести анализ результатов лечения первичных глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности по разработанным программам адъювантной терапии и разработать алгоритм планирования адъювантного лечения первичных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности с использованием отечественной классификации RPA.

Исследование проведено на основе клинического материала, накопленного в ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Минздрава России за период с 2004 по 2013 гг., включающего 559 больных с морфологически подтвержденной первичной глиомой головного мозга высокой степени злокачественности, 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 3 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%).

Вторым этапом специального лечения явилось адъювантное радиотерапевтическое или химиорadiотерапевтическое 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.

Химиорадитерапевтическое 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 Co-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).

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).

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.

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 ($p=0.000$).

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 химиорadioтерапевтического 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 ($r = +0.44$, $p<0.01$).

При дальнейшем сравнении двух вариантов классификации RPA в выборе режима адьювантного 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.

Проведенный анализ показал высокую прогностическую значимость разработанной в РНЦРР адаптированной модели RPA с достоверными различиями по показателям общей выживаемости между всеми классами

больных, что, свидетельствует об адекватном выделении прогностических классов модели RPA (РНЦРР). Применение в клинической практике адаптированной классификации RPA (РНЦРР) позволило индивидуализировать программы лечения злокачественных глиом головного мозга.

При этом простота адаптированной модели RPA (вариант РНЦРР), 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 (РНЦРР) 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 адьювантном 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.

При анализе интервала начало курса адьювантного 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 адьювантной 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 адьювантного 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 адьювантной терапии был начат раньше 4-х недель после оперативного вмешательства вероятность летального исхода оказалась в 1,9 раз выше ($Exp(B)$), по сравнению с больными V класса, у которых адьювантная терапия была реализована спустя 4 недели после хирургического этапа лечения. Как видно, оптимальный интервал начала курса адьювантной терапии пациентов I - IV классов модели RPA (РНЦРР) составил 2 – 4 недели после оперативного удаления опухоли, а в группе больных V класса показано проведение адьювантного лечения в промежуток времени, не ранее 4-х недель после хирургического вмешательства ($p=0.044$).

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.

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.

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 адьювантной 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.

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 ($p=0.660$). 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 адьювантной 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 $p=0,088$). 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 с учетом своей достаточной

простоты и наглядности может быть использован в работе клиницистов, а именно нейрохирургов, радиотерапевтов, химиотерапевтов без каких-либо дополнительных материальных затрат.

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 химиорadiотерапевтического 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 адьювантной 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 химиорadiотерапевтического 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 адьювантной самостоятельной радиотерапии (монорежим). Больным II - IV классов показано проведение сочетанной адьювантной химиорadiотерапии.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев А.Г. Социально-гигиенические характеристики заболеваемости первичными опухолями ЦНС в Республике Татарстан / А.Г. Алексеев, В.И. Данилов // IV съезд нейрохир. Рос. М. Материалы. - 2006. - С. 141-142.
2. Белоусов А. Е. Перспективы развития микрохирургии / А.Е. Белоусов, С.С. Ткаченко // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. -2010. - Т.13. - №4. - С. 87-90.
3. Гогорян С. Ф. Опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией / С.Ф. Гогорян, В.П. Берснев, А.В. Ким, К.А. Самочерных, Ж.Г. Малхосян // Журн. Вопр. Нейрохир. - 2008. - Вып.4. - С. 39-43
4. Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И. Лечение опухолей пинеальной области. / Коновалов А.Н., Пицхелаури Д.И. - М. 2004. - 280 с.
5. Коршунов А. Е. Отдаленные результаты лечения гидроцефалии методом эндоскопической вентрикулостомии третьего желудочка: Коршунов Антон Евгеньевич. Дис. канд. мед. наук. 14.00.28. М. - 2005. - 180 с.
6. Ласков М.С. Современные стратегии лечения детей младше 4-х лет со злокачественными опухолями центральной нервной системы. / Ласков Михаил Савельевич. 14.01.12. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М. 2011. - 21 с.
7. Литвинова В.В. Изменения иммунной системы у больных с глиальными опухолями головного мозга / В.В.Литвинова, Г.Г. Музлаев // Поленовские чтения: Всерос. науч.-практ. конф. Материалы. - СПб. - 2005. - С. 209.
8. Матвеев А.С. Роль острой черепно-мозговой травмы у больных с латентно текущими опухолями головного мозга / А.С. Матвеев // Вопросы нейроонкологии. - Омск. - 1987. - С. 52-54.

9. Мацко Д.Е. Атлас опухолей центральной нервной системы. / Д.Е. Мацко, А.Г. Коршунов // Спб. - 1998. - С. 76-80.
10. Можейко Р.А. Клиническая эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Ставропольском крае / Р.А. Можейко, В.А. Косыгин, В.И. Шеховцов, Р.В. Павлов // Пульс медицины. Научно-практический журнал Ставропольского края. — 2004. - № 6. - С. 39 - 40.
11. Петрович С.В. Опухоли ЦНС у детей в республике Беларусь: заболеваемость и выживаемость на популяционном уровне / С.В. Петрович, Н.Е. Конопля, Н.В. Сачивко с соавт. // Вопр. онкол. - 2002. - Т. 48. - №3. - С. 306-310.
12. Полковников Е.С. Опыт лучевого лечения при рецидивах злокачественных глиом головного мозга с использованием ускорителей / Е.С. Полковников, О.Ю. Анисеева, П.В. Филатов, О.А. Пашковская // Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики. - 2013. - Том 3. - N2. - С. 431-432.
13. Ромоданов С.А. Организация помощи больным со злокачественными глиомами головного мозга / С.А. Ромоданов // Материалы I съезда нейрохир. Укр. – Киев. - 1993. – С. 5-8.
14. Росторгуев Э.Е. Предикторы развития опухолей головного мозга в детском возрасте / Э.Е. Росторгуев // Поленовские чтения: Материалы всерос. науч.- практ. конф. - СПб. - 2008. - С. 347.
15. Савченко А.Ю. Роль черепно-мозговой травмы в клиническом проявлении опухолей головного мозга глиального ряда / Материалы ежегодной научно-практической конференции / А.Ю. Савченко, Н.С. Захарова // Под ред. профессора А. Ю. Савченко. Омск, 1999. - С. 62-66.
16. Сакович В.П. Первый опыт интерстициальной брахитерапии при первичных и метастатических опухолях головного мозга / В.П. Сакович, В.С. Клотвинов, Б.П. Гвозде с соавтор. // Журнал вопросы

- нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко. - 2006. - N1. - С. 18-21.
17. Труфанов Г.Е. «Лучевая терапия: учебник». / Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян // 2010. - Т.2. - 192 с.
 18. Шалов Т.К. Значение черепно-мозговой травмы в развитии опухолей мозга у детей и подростков / Т.К. Шалов // Материалы науч.-практ. конф. нейрохир. Новосибирск. - 1974. - Т.1. — С. 261-263.
 19. Abeloff's Clinical Oncology , Fifth Edition John E. Niederhuber, James O. Armitage, James H. Doroshow, Michael B. Kastan, and Joel E. Tepper 27, 393-422.
 20. Abeloff's Clinical Oncology , Fifth Edition John E. Niederhuber, James O. Armitage, James H. Doroshow, Michael B. Kastan, and Joel E. Tepper 66, 938-1001.
 20. Abeloff's Clinical Oncology , Fifth Edition John E. Niederhuber, James O. Armitage, James H. Doroshow, Michael B. Kastan, and Joel E. Tepper 66, 938-1001.
 21. Alpuente Arribas L, Menéndez López A, Yayá Tur R. Glioblastoma: changing expectations? // Clin Transl Oncol., 2011 Apr; 13(4): 240-8.
 22. Ammirati M. Hypofractionated intensity modulated radiotherapy with temozolomide in newly diagnosed glioblastoma multiforme / M. Ammirati, S. Chotai, H. Newton, et al. // Journal of Clinical Neuroscience. - 2014. - Vol. - 21. № 4. - P. 633-637
 23. Anttila A. Risk of nervous system cancer among workers exposed to lead. / A. Anttila, P. Heikkila, E. Nykyri et al. // J. Occup. Environ. Med. - 1996. - V. - 38. - P. 131 – 136.
 24. Armstrong B. Association between exposure to pulsed electromagnetic fields and cancer in electric utility workers in Quebec, Canada, and France. / B. Armstrong, G. Thierault, P. Guenel, et al. // Am. J. Epidemiol. - 1994. - V. - 140. - P. 805 – 820.
 25. Baldy I. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000-2007. / I. Baldy, A.Gruber,

- Alioum., et al. // *Neuro-Oncol* Neuro-Oncology. - V. 13-12. - P. 1370-1378.
26. Barmpoutis A. Registration of high angular resolution diffusion MRI images using 4th order tensors. / A. Barmpoutis, B.C. Vemuri, J.R. Forder, et al. // *Med Image Comput Comput Assist Interv.* - 2007. - № 10. - 908 p.
 27. Behin A. Primary brain tumors in adults. / A. Behin, K. Hoang-Xuan, A.F. Carpentier, J.Y. Delattre // *Lancet.* - 2003. - № 361. - P. 323-331.
 28. Bello M. J. Hypermethylation of the DNA repair gene MGMT: association with TP53 G:C to A:T transitions in a series of 469 nervous system tumors. / M. J. Bello, M. E. Alonso, C. Aminoso et al. // *Mutat. Res.* - 2004. - № 554. - P. 23 – 32.
 29. Biswas T, Okunieff P, Schell MC, Smudzin T, Pilcher WH, Bakos RS, Vates GE, Walter KA, Wensel A, Korones DN, Milano MT. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: retrospective analysis. - *Radiat Oncol* - 2009; 4(); 11
 30. Blowers L. Dietary and other lifestyle factors of women with brain gliomas in Los Angeles County (California, USA). / L. Blowers, S. Preston-Martin, W.J. Mack // *Cancer Causes Control.* - 1997. - Vol. 8. - P. 5 – 12.
 31. Boeing H. Dietary carcinogens and the risk for glioma and meningioma in Germany. / H. Boeing, B. Schlehofer, M. Blettner et al. // *Int. J. Cancer.* - 1993. - Vol. 53. - P. 561 – 565.
 32. Borgwardt L. Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. / L. Borgwardt, L. Hojgaard , H. Carstensen et al. // *J Clin Oncol.* - 2005. - Vol. 23. - P. 3030-3037.
 33. Boyle P. Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real? / P. Boyle, P. Maisonneuve, R. Saracci, C. S. Muir // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1990. - Vol. 82. - P. 1594 – 1596.
 34. Brenner A.V. History of allergies and autoimmune diseases and risk of brain tumors in adults. / A.V. Brenner, M. S. Linet, H. A. Fine et al. // *Int.*

- J. Cancer. - 2002. - Vol. 99. - P. 252 – 259.
35. Brustle O. Primitive neuroectodermal tumors after prophylactic central nervous system irradiation in children. Association with an activated K-ras gene. / O. Brustle, H. Ohgaki, H. P. Schmitt et al. // Cancer. - 1992. - Vol. 69. - P. 2385 – 2392.
35. Brustle O. Primitive neuroectodermal tumors after prophylactic central nervous system irradiation in children. Association with an activated K-ras gene. / O. Brustle, H. Ohgaki, H. P. Schmitt et al. // Cancer. - 1992. - Vol. 69. - P. 2385 – 2392.
36. Buckner J.C. Prognosis in patients with anaplastic oligoastrocytoma is associated with histologic grade / J.C. Buckner, J.R. O'Fallon, R.P. Dinapoli et al. // J. Neurooncol. - 2007. - Vol. 84. - P. 279-286.
37. Burkhard C. A population-based study on the incidence and survival of patients with pilocytic astrocytoma. / C. Burkhard, P. L. Di Patre, D. Schüler et al. // J. Neurosurg. - 2003. - Vol. 98. - P. 1170 – 1174;
38. Caggana M. Associations between ERCC2 polymorphisms and gliomas. / M. Caggana, J. Kilgallen, J.M. Conroy et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers. 2001. - Vol. 10. - P. 355 – 360.
39. Cahill D.P. Loss of the mismatch repair protein MSH6 in human glioblastoma is associated with tumor progression during temozolomide treatment. / D.P. Cahill, K.K. Levine, R.A. Betensky et al // Clin Cancer Res. - 2007. - Vol. 13. - P. 2038-2045
40. Cancer and the Nervous System: Pathology and Molecular Genetics Jansen, Michael, Bradley's Neurology in Clinical Practice. - Chapter. 52B. - P. 1116-1136.
41. Cavenee W.K. Turcot syndrome in WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. / W.K. Cavenee, P. C. Burger, S.Y. Leung et al. // IARC: Lyon. France. - 2007. - P. 229 – 231.

42. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2008 // URL [http://www.cbtrus.org/2012-NPCR SEER/CBTRUS_Report_2004-2008_3-23-2012.pdf](http://www.cbtrus.org/2012-NPCR_SEER/CBTRUS_Report_2004-2008_3-23-2012.pdf) (дата обращения 28.12.2012).
43. Chaichana K.L. Factors involved in maintaining prolonged functional independence following supratentorial glioblastoma resection. / K.L. Chaichana , A.N. Halthore, S.L. Parker // Clinical article. Neurosurg. - 2011. - Vol. 114. - P. 604-612
44. Chaichana K.L. Multiple resections for patients with glioblastoma: prolonging survival. / K.L. Chaichana, P. Zadnik, J.D. Weingart et al. // J. Neurosurg. - 2013. - Vol. 118. - P. 812-820
45. Chamberlain M.C. Temozolomide: therapeutic limitations in the treatment of adult high-grade gliomas. Expert Rev Neurother. 2010 Oct;10(10):1537-44.
46. Chen H. Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States. / H. Chen, M. H. Ward, K. L. Tucker et al. // Cancer Causes Control. - 2002. - Vol. 13. - P. 647 – 655.
47. Christensen H.C. Incidences of gliomas and meningiomas in Denmark, 1943 to 1997. / H.C. Christensen, M. Kosteljanetz, C. Johansen // Neurosurgery. - 2003. - Vol. 52. - P. 1327 – 1333.
48. Clavier J.B. Systematic review of stereotactic radiotherapy for high-grade gliomas. / J.B. Clavier, J. Voirin, P. Kehrlı, G. Noël // Cancer Radiother. - 2010/ - Vol. 14(8). - P. 739-754.
49. Compostella A. Prognostic factor for anaplastic astrocytomas / A. Compostella , A. Tosoni, V. Blatt et al. // Journal of Neurooncology. - 2007. - Vol. 81. - P. 295-303
50. Cordier S. Parental occupations and childhood brain tumors: results of an international case-control study. / S. Cordier, L. Mandereau, S. Preston-Martin et al. // Cancer Causes Control. - 2001. Vol. 12. - P. 865 – 874.

51. Cordier S. Parental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the risk of childhood brain tumors: The SEARCH International Childhood Brain Tumor Study. / S. Cordier, C. Monfort, G. Filippini et al. // *Am. J. Epidemiol.* - 2004. - Vol. 159. - P. 1109 – 1116.
52. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. Fifth Edition Paul W. Flint, Bruce H. Haughey et al. CHAPTER. 179. - P. 2557-2566
53. Darefsky A.S. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. / A.S. Darefsky, J.T. King, R. Dubrow // *Cancer.* - 2012. - Vol. 118(8). - P. 2163-2172
54. Davis F.G. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behavior and major histology groups / Davis F.G., Kupelian V., Freels S. et al. // *Neuro Oncology.* - 2001. - Vol. 3. - P. 152-158
55. De Andrade M. Segregation analysis of cancer in families of glioma patients. / M. De Andrade, J. S. Barnholtz, C. Amos et al. // *Genet. Epidemiol.* - 2001. - Vol. 20. - P. 258 – 270.
56. Deorah S. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1973 to 2001. / S. Deorah, C.F. Lynch, Z.A. Sibenaller et al. // *Neurosurgical Focus.* - 2006. - Vol. 20(4). - P. 1-7.
57. Dhermain F. Role of radiotherapy in recurrent gliomas. / F. Dhermain, R. de Crevoisier, F. Parker et al. // *Bull Cancer.* - 2004. - Vol. 91(11). - P. 883-889.
58. Eberhart C.G. Comparative genomic hybridization detects an increased number of chromosomal alterations in large cell/anaplastic medulloblastomas. / C.G. Eberhart, J.E. Kratz, A. Schuster et al // *Brain Pathol.* - 2002. - Vol.12. - P. 36-44.
59. Elexpuru-Camiruaga J. Susceptibility to astrocytoma and meningioma: influence of allelism at glutathione S-transferase (GSTT1 and GSTM1) and cytochrome P-450 (CYP2D6) loci. / J. Elexpuru-Camiruaga, N. Buxton, V.

- Kandula et al. // *Cancer Res.* 1995. - Vol. 55. - P. 4237 – 4239.
60. Ernst-Stecken A. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. / A. Ernst-Stecken, O. Ganslandt, U. Lambrecht, et al. // *J Neurooncol.* - 2007. - Vol. 81(3). - P. 287-294
61. Ezer R. Identification of glutathione S-transferase (GST) polymorphisms in brain tumors and association with susceptibility to pediatric astrocytomas. / R. Ezer, M. Alonso, E. Pereira et al. // *J. Neurooncol.* - 2002. - Vol. 59. - P. 123 – 134.
62. Ferlay J. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray et al. // Lyon. France: International Agency for Research on Cancer; 2010. URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения 30.12.2012);
63. Ferri's Clinical Advisor. Ferri F. Fred. - 2014. - P. 125-126.
64. Ferri's Clinical Advisor. Ferri F. Fred. - 2014. - P. 182-183.
65. Fitzek M.M. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. / M.M. Fitzek, A.F. Thornton, J.D. Rabinov et al. // *J. Neurosurg.* - 1999. - Vol. 91(2). - P. 251-260
66. Friedman H.S. Temozolomide and treatment of malignant glioma / H.S. Friedman, T. Kerby, H. Calvert // *Clin. Cancer Res.* - 2000. - Vol. 6. - P. 2585–2597.
67. Fritz A. International Classification of Diseases for Oncology. Third edition. / A. Fritz, C. Percy, A. Jack et al // World Health Organization. - 2000.
68. Giannini C. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. / C. Giannini, B.W. Scheithauer, P.C. Burger et al // *J Neuropathol Exp Neurol.* - 1999. -Vol. 58. P. 46-53

69. Giller C. Robotically guided radiosurgery for children. / C. Giller, B. Berger, D. Pistenmaa et al // *Ped Blood Cancer*. - 2005. - Vol. 45. - P. 304-310.
70. Glioblastoma. Focus of endothelial hyperplasia with glomeruloid multilayered vessel (hematoxylin-eosin stain, $\times 400$). *Cancer and the Nervous System: Pathology and Molecular Genetics* Jansen. Michael, Bradley's *Neurology in Clinical Practice*. - Chapter 52B. - P. 1116-1136.
71. Gliomas. Dutch Society for Neuro-Oncology. Gliomas. Amsterdam. The Netherlands: Association of Comprehensive Cancer Centres (ACCC). - 2008. - 28 p.
72. Gorlia T. Nomograms for predicting survival of patients with newly diagnosed glioblastoma: prognostic factor analysis of EORTC and NCIC trial 26981-22981/CE.3. / T. Gorlia, M.J. Van de Bent, M.E. Heri et al // *Lancet Oncology*. - 2008. - Vol. 9. - P. 29-38.
73. Greig N.H. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. / N.H. Greig, L.G. Ries, R. Yancik, S.I. Rapoport // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1990. - Vol. 82. - P. 1621 – 1624.
74. Grosu A.L. Radiotherapy of brain tumors. New techniques and treatment strategies for. / A.L. Grosu, R.D. Kortmann // *Nervenarzt*. - 2010. - Vol. 81. - P. 920-927.
75. Grosu A.L. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. / A.L. Grosu, W.A. Weber, M. Franz et al // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. - 2005. - Vol. 63(2). - P. 511-519.
76. Gurney J.G. Childhood brain tumor occurrence in relation to residential power line configurations, electric heating sources, and electric appliance use. / J.G. Gurney, B.A. Mueller, S. Davis et al // *Am. J. Epidemiol.* - 1996. - Vol. 143. - P. 120 – 128.
77. Gurney J.G. Head injury as a risk factor for brain tumors in children: results from a multicenter case-control study. / J.G. Gurney, S. Preston-

- Martin, A.M. McDaniel et al // *Epidemiology*. - 1996. - Vol. 7. - P. 485 – 489.
78. Haas-Kogan D.A. Leibel and Philips Textbook of radiation oncology. / D.A. Haas-Kogan, I.J. Barani, M.D. Hayden et al // Third edition. Elsevier. Philadelphia. - 2010.
79. Hagge R.J. Positron emission tomography: brain tumors and lung cancer / R.J. Hagge, T.Z. Wong, R.E. Coleman // *Radiol. Clin. North. Am.* - 2001. - Vol. 39. - № 5. - P. 871-881.
80. Hardell L. Case-control study on the use of cellular and cordless phones and the risk for malignant brain tumours. / L. Hardell, K.H. Mild, M. Carlberg // *Int. J. Radiat. Biol.* - 2002. - Vol. 78. - P. 931 – 936.
81. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes. / WHO. Geneva. - 2006. - P. 64.
82. Hegi M.E. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. / M.E. Hegi, A.C. Diserens, T. Gorlia et al // *N Engl J Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 997-1003
83. Hemminki K. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. / K. Hemminki, P. Kyyronen, P. Vaitinen // *Epidemiology*. - 1999. - Vol. 10. - P. 271 – 275.
84. Hepworth S. J. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. / S.J. Hepworth, M.J. Schoemaker, K.R. Muir et al. // *BMJ*. - 2006. - Vol. 332. - P. 883 – 887.
85. Hochberg F., Toniolo P., Cole P. Head trauma and seizures as risk factors of glioblastoma. // *Neurology*. 34 (1984), P. 1511 – 1514.
86. Hosey T.P. Application of a probabilistic double-fibre structure model to diffusion-weighted. / T.P. Hosey, S.G. Harding, T.A. Carpenter et al // *Magn Reson Imaging*. - 2008. - Vol. 26. - 236 p.
87. Hottinger A.F. Neurological outcome of long-term glioblastoma survivors / A.F. Hottinger, H. Yoon, L.M. DeAngelis, L.E. Abrey // *J Neurooncol.* - 2009. - Vol. 95(3). - P. 301-305.

88. Huncharek M. Dietary cured meat and the risk of adult glioma: a meta-analysis of nine observational studies. / M. Huncharek, B. Kupelnick, L. Wheeler // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* - 2003. - Vol. 22. - P. 129 – 137.
89. 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.
90. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. // IARC. - Lyon: France. - 2004. -Vol. 83.
91. Inskip P.D. Cellular-telephone use and brain tumors. / P.D. Inskip, R.E. Tarone, E.E. Hatch et al // *N. Engl. J. Med.* - 2001. - Vol. 344. - P. 79 – 86.
92. Johansen C. Cellular telephones and cancer--a nationwide cohort study in Denmark. / C. Johansen, J. Boice, J.Jr. McLaughlin, J. Olsen // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2001. - Vol. 93. - P. 203 – 207.
93. Johnson D.R. Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis. / D.R. Johnson, H.E. Leeper, J.H. Uhm // *Cancer.* -2013. - Vol. 119(19). - P. 3489-3495.
94. Johnson D.R. Conditional probability of long-term survival in glioblastoma: a population-based analysis. / D.R. Johnson, D.J. Ma, J.C. Buckner, J.E. Hammack // *Cancer.* - 2012. Vol. 118(22). - P. 5608-5613.
95. Johnson D.R. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. / D.R. Johnson, B.P. O'Neill // *J. Neurooncol.* - 2012/ - Vol. 107(2). P 359-364.
96. Kalifa C. The therapy of infantile malignant brain tumors: current status. / C. Kalifa, J. Grill // *J Neuro-Oncol.* - 2005. - Vol. 75. - P. 279-285.
97. Kaplan S. Nutritional factors in the etiology of brain tumors: potential role of nitrosamines, fat, and cholesterol. / S. Kaplan, I. Novikov, B. Modan // *Am. J. Epidemiol.* - 1997. - Vol. 146. - P. 832 – 841

98. Katsushima K. Contribution of microRNA-1275 to Claudin11 protein suppression via a polycomb-mediated silencing mechanism in human glioma stem-like cells. / K. Katsushima, K. Shinjo, A. Natsume et al // J. Biol. Chem. - 2012. - Vol. 287(33). - P. 27396-27406
99. Kelsey K.T. A population-based case-control study of the CYP2D6 and GSTT1 polymorphisms and malignant brain tumors. / K.T. Kelsey, M. Wrensch, Z.F. Zuo et al // Pharmacogenetics. - 1997. - Vol. 7. - P. 463 – 468.
100. Ketonen L.M. Pediatric brain and spine an atlas of MRI and spectroscopy. / L.M. Ketonen, A. Hiwatashi, R. Sidhu , P.-L. Westesson //Springer. Verlag Berlin Heidelberg. - 2005. - P. 169-172.
101. Kheifets L. I., Sussman S. S., Preston- Martin S. Childhood brain tumors and residential electromagnetic fields (EMF). // Rev. Environ. Contam. Toxicol. 159(1999), P. 111 – 129.
102. Kleihues P. The new WHO classification of brain tumors. / P. Kleihues, P.C. Burger, B.W. Scheithauer // Brain Pathology. - 1993. - Vol. 3. - P. 255–268.
103. Kleihues P., Wiestler O. D., Ohgaki, H, Aguzzi A. Animal models of tumors of the nervous system in The Gliomas / P. Kleihues, O.D. Wiestler, H. Ohgaki, A. Aguzzi // W.B. Saunders.Philadelphia. - 1998. - P. 124 – 133.
104. Koh H. Fractionated Stereotactic Radiation Therapy With Intensity Modulation as an Optic Nerve and Chiasm Sparing Technique in High Grade Gliomas / H. Koh, C. Kim, J. Han et al // International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics. - 2012. - Vol. 84. - P. 264-265
105. Kong D.S. Preservation of quality of life by preradiotherapy stereotactic radiosurgery for unresectable glioblastoma multiforme. / D.S. Kong, D.H. Nam, J.I. Lee et al // J. Neurosurg. - 2006. - Vol. 105. - P. 139-143
106. Konovalov A.N. Principles of treatment of the pineal region tumors. / A.N. Konovalov, D.I. Pitskhelauri // Surg Neurol. - 2003. - Vol. 59. - № 4. - P.

250-268.

107. Krex D. Long-term survival with glioblastoma multiforme. / D. Krex, B. Klink, C. Hartmann et al // *Brain*. - 2007. - Vol. 130. - P. 2596-2606
108. Krishnan G., Felini M., Carozza S. E., et al. Occupation and adult gliomas in the San Francisco Bay Area. *J. Occup. Environ. Med.* 45(2003), P. 639 – 647.
109. Lahkola A. Mobile phone use and risk of glioma in 5 North European countries. / A. Lahkola, A. Auvinen, J. Raitanen et al // *Int. J. Cancer*. - 2007. Vol. 120. - P. 1769 – 1775.
110. Lantos P.L. Tumours of the Nervous System / P.L. Lantos, D.N. Louis, M.K. Rosenblum, P. Kleihues // *Neuropathology*. - 2002. - P. 767 – 1052
111. Law M. Histogram analysis versus region of interest analysis of dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging data in the grading of cerebral gliomas. / M. Law, R. Young, J. Babb et al // *AJNR Am J Neuroradiol*. - 2007. - Vol. 28. - P. 761
112. Lee C. Epidemiology of Korean / C. Lee, K. Jung, H. Yoo et al // *Neurosurgical Society*. - 2010. - Vol. 48. - P. 145-152
113. Lee M. Dietary and tobacco risk factors for adult onset glioma in the San Francisco Bay Area (California, USA). / M. Lee, M. Wrensch, R. Miike // *Cancer Causes Control*. - 1997. - Vol. 8. - P. 13 – 24.
114. Lewis R.A. Von Recklinghausen neurofibromatosis. II. Incidence of optic gliomata / R.A. Lewis, L.P. Gerson, K.A. Axelson et al // *Ophthalmology*. - 1984. - Vol. 91. - P. 929 – 935.
115. 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*. - 2010.
116. Little M.P. Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: D143 modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. / M.P. Little, F. De Vathaire, A. Shamsaldin et al // *Int. J. Cancer*. - 1998. - Vol. 78. - P. 269 – 275.

117. Liu A.K. Supine craniospinal irradiation setup with two spine fields. / A.K. Liu, D. Thornton, J. Backus et al // *Med Dosim.* - 2009. - Vol. 34(3). - P. 214 – 16.
118. Lonn S. Long-term mobile phone use and brain tumor risk. / S. Lonn, A. Ahlbom , P. Hall, M. Feychting // *Am. J. Epidemiol.* - 2005. - Vol. 161. - P. 526 – 535.
119. Louis D.N. Glioma classification: a molecular reappraisal. / D.N. Louis, E.C. Holland, J.G. Cairncross et al // *Am J Pathol.* - 2001. - Vol. - 159. - P. 779-786.
120. Louis D.N. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. / D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, W.K. Cavanee // IARC: Lyon. - 2007.
121. Louis D.N. Molecular pathology of malignant glioma. / D.N. Louis // *Ann Rev Pathol Mech.* - 2006. - Vol. 1. - P. 97-117
122. Malmer B. Familial aggregation of astrocytoma in northern Sweden: an epidemiological cohort study. / B. Malmer , H. Gronberg, A.T. Bergenheim et al // *Int. J. Cancer.* - 1999. - Vol. 81. - P. 366 – 370.
123. Malmer B. Genetic epidemiology of glioma. / B. Malmer, L. Iselius, E. Holmberg et al // *Br. J. Cancer.* - 2001. - Vol. 84. - P. 429 – 434.
124. Manfrida S. A Pilot Study of Low-dose Fractionated Radiotherapy and Chemotherapy as Second-line Treatment for Recurrent or Progressive Glioblastoma Multiforme / Manfrida S., B. Diletto, S. Chiesa et al // *A Final Report Goldman's Cecil Medicine. Twenty-Fourth Editio.* - Schafer 42. - P. 199-203
125. Matsuda M. Prognostic factors in glioblastoma multiforme patients receiving high-dose particle radiotherapy or conventional radiotherapy. / M. Matsuda, T. Yamamoto, E. Ishikawa // *Br J Radiol.* - 2011. Vol. 84. - № 1. - P. 54-60
126. McKean-Cowdin R. Parental occupation and childhood brain tumors: astroglial and primitive neuroectodermal tumors. / R. McKean-Cowdin, S.

- Preston-Martin, J.M. Pogoda et al // J. Occup. Environ. Med. - 1998. - Vol. 40. - P. 332 – 340.
127. McLendon R.E. Is the long-term survival of patients with intracranial glioblastoma multiforme overstated? / R.E. McLendon, E.C. Halperin // Cancer. - 2003. - V. 98(8). - P. 1745-1748.
128. Mirmanoff R.O. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. / R.O. Mirmanoff, T. Gorlia, W. Mason // J Clin Oncol. - 2006. - Vol. 1. - P. 2563-2569.
129. Modan B., Wagener D. K., Feldman J. J., et al. Increased mortality from brain tumors: a combine outcome of diagnostic technology and change of attitude toward the elderly? // American Journal of Epidemiology. 1992. V. 135. P. 1349 – 1357.
130. Moen M.D. Bevacizumab: in previously treated glioblastoma. / M.D. Moen // Drugs. - 2010. - Vol. 70(2). - P. 181-189.
131. Muir C.S. Brain and other nervous system tumors. / C.S. Muir, H.H. Storm, A. Polednak // Cancer Surv. - 1994. - Vol. 19/20. - P. 369 – 392.
132. Muscat J.E. Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. / J.E. Muscat, M.G. Malkin, S. Thompson et al // JAMA. - 2000. - Vol. 284. - P. 3001 – 3007.
133. Nakamura M. Promoter hypermethylation of the DNA repair gene MGMT in astrocytomas is frequently associated with G:C – A:T mutations of the TP53 tumor suppressor gene. / M. Nakamura, T. Watanabe, Y. Yonekawa et al // Carcinogenesis. - 2001. - Vol. 22. - P. 1715 – 1719.
134. Navas-Acien A. Occupation, exposure to chemicals and risk of gliomas and meningiomas in Sweden. / A. Navas-Acien, M. Pollan, P. Gustavsson, N. Plato // Am. J. Ind. Med. - 2002. - Vol. 42. - P. 214 – 227.
135. NCCN Guidelines/ version 1/2012 // http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf

136. Neglia J.P. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. / J.P. Neglia, A.T. Meadows, L.L. Robison et al // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325. -P. 1330 – 1336.
137. 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.
138. Norman M.A. Prenatal exposure to tobacco smoke and childhood brain tumors: results from the United States West Coast childhood brain tumor study. / M.A. Norman, E.A. Holl, D.K. Ahn et al // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* - 1995. - Vol. 5. - P. 127 – 133.
139. Noushmehr H. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. / H. Noushmehr, D.J. Weisenberger, K. Diefes et al // *Cancer Cell.* - 2010. - Vol. 17. - P. 510-522.
140. Nutt C. Gene expression-based classification of malignant gliomas correlates better with survival than histological classification. / C. Nutt, C.L. Nutt, D.R. Mani et al // *Cancer Res.* - 2003. - Vol. 63. - P. 1602-1607.
141. Nygaard R. Second malignant neoplasms in patients treated for childhood leukemia. A population-based cohort study from the Nordic countries. The Nordic Society of Pediatric Oncology and Hematology (NOPHO). / R. Nygaard, S. Garwicz, T. Haldorsen et al // *Acta Paediatr. Scand.* - 1991. - Vol. 80. - P. 1220 – 1228.
142. Ohgaki H. The definition of primary and secondary glioblastoma. / H. Ohgaki, P. Kleihues // *Clin. Cancer Res.* - 2013.- Vol. 19(4). P. 764-772
143. Ohgaki H. Epidemiology of Brain Tumors / H. Ohgaki // *NJ.* - 2009. - Vol. 472. - P. 323-342.
144. Ohgaki H. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. / H. Ohgaki, P. Dessen, B. Jourde et al // *Cancer Res.* - 2004. - Vol. 64(19). - P. 6892-6899.
145. Ohshima H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. / H. Ohshima, H.

- Bartsch // *Mutat. Res.* - 1994. - Vol. 305. - P. 253 – 264.
146. Okamoto Y. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade astrocytomas and oligodendrogliomas. / Y. Okamoto, P.L. Di Patre, C. Burkhard et al // *Acta Neuropathologica.* - 2004. - Vol. 108. - P. 49 – 56.
 147. Omay S.B. Approaches to lateral and third ventricular tumors. *Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods and Results.* / S.B. Omay, J. Baehring, J.M. Piepmeier // Philadelphia: Elsevier Inc. - 2006. - P. 753-771.
 148. Osoba D. Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomide. / D. Osoba, M. Brada, W.K. Yung et al // *Eur. J. Cancer.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1788-1795.
 149. Paravati A.J. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma and anaplastic astrocytoma: validation of Radiation Therapy Oncology Group- Recursive Partitioning Analysis in the IMRT and temozolomide era. / A.J. Paravati, D.E. Heron, D. Landsittel et al // *J Neurooncol.* - 2011. - Vol. 104(1). - P. 339-349.
 150. Parkin D.M. *Cancer Incidence in Five Continents* / D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay, H. Storm // IARC Cancer Base. Lyon. - 2005. - Vol. 1. - № 7.
 151. Parsons D.W. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. / D.W. Parsons, S. Jones, X. Zhang et al // *Science.* - 2008. - Vol. 321. - P. 1807-1812
 152. Pegg A.E. Repair of O6 –alkylguanine by alkyltransferases. / A.E. Pegg // *Mutation Research.* - 2000. - Vol. 462. - P. 83 – 100.
 153. Pendl G. Microsurgery of midbrain lesions. / G. Pendl , P. Vorkapic, M. Koniyaama // *Neurosurgery.* - 1990. - Vol. 26. - P. 641–648.
 154. Pierscianek D. MET gain in diffuse astrocytomas is associated with poorer outcome. / D. Pierscianek, Y.H. Kim, K. Motomura // *Brain Pathol.* - 2013. - Vol. 23(1). - P. 13-18

155. Pignatti F. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma / F. Pignatti, M. van den Bent , D. Curran et al // J Clin Oncol. - 2002. - Vol. 20(8). - P. 2076-2084.
156. Pogoda J.M. Maternal cured meat consumption during pregnancy and risk of paediatric brain tumour in offspring: potentially harmful levels of intake. / J.M. Pogoda, S. Preston-Martin // Public Health Nutr. - 2001. - Vol. 4. - P. 183 – 189.
157. Practical guide to diagnostic imaging. St Louis. 1998. Mosby. Brain Neoplasm, Glioblastoma. - 2014. - P. 182-183.
158. Preston-Martin S. Descriptive epidemiology of primary cancer of the brain, cranial nerves, and cranial meninges in New Zealand, 1948 – 88. / Preston-S. Martin, S. Lewis, R. Winkelmann et al // Cancer Causes Control. - 1993. - Vol. 4. - P. 529 – 538.
159. Preston-Martin S. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. / S. Preston-Martin, W. Mack, B.E. Henderson // Cancer Res. - 1989. - Vol. 49. - P. 6137 – 6143.
160. Preston-Martin S. Los Angeles study of residential magnetic fields and childhood brain tumors. / S. Preston-Martin, W. Navidi, D. Thomas et al // Am. J. Epidemiol. - 1996. - Vol. 143. - P. 105 – 119.
161. Radiation Therapy and Gadolinium Texaphyrin in Treating Patients With Supratentorial Glioblastoma Multiforme First received on January 28. - 2000. - Last updated on June 3. - 2013.
162. Radiation Therapy With or Without Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme First received on October 4. - 2000. - Last updated on September 20. - 2012.
163. Rajaraman P., Stewart P. A., Samet J. M., et al. Lead, genetic susceptibility, and risk of adult brain tumors. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 15 (2006), P. 2514 – 2520.
164. Reifenberger J. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. / J. Reifenberger, G.

- Reifenberger, L. Liu et al // Am J Pathol. - 1994. - Vol. 145. P. 1175-1190.
165. Relling M.V. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. / M.V. Relling, J.E. Rubnitz, G.K. Rivera et al // Lancet. - 1999. - Vol. 354. - P. 34 – 39.
166. Rickert C.H. Glioblastoma with adipocyte-like tumor cell differentiation-histological and molecular features of a rare differentiation pattern. / C.H. Rickert, M.J. Riemenschneider, W. Schachenmayr // Brain Pathol. - 2009. - Vol. 19(3). - P. 431-438.
167. Rivera A.L. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. / A.L. Rivera, C.E. Pelloski, M.R. Gilbert et al // Neuro Oncol. - 2010. - Vol. 12. - P. 116-121.
168. Roberge D. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up. / D. Roberge, L. Souhami, A. Olivier, et al // Technol Cancer Res Treat. - 2006. - Vol. 5(1). - P. 1 - 8.
169. Rodriguez H.A. Multiple primary intracranial tumors in von Recklinghausen's neurofibromatosis. / H.A. Rodriguez, M. Berthrong // Arch. Neurol. - 1966. Vol. 14. - P. 467 – 475.
170. Ron E. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. / E. Ron, B. Modan, J.D. Boice et al // N. Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 319. - P. 1033 – 1039.
171. Rosso P. Second malignant tumors after elective end of therapy for a first cancer in childhood: a multicenter study in Italy. / P. Rosso, B. Terracini, T.R. Fears et al // Int. J. Cancer. - 1994. - Vol. 59. - P. 451 – 456.
172. Sanson M. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. / M. Sanson, Y. Marie, S. Paris et al // J Clin Oncol. - 2009. - Vol. 27. - P. 4150 - 4154.
173. Schlehofer B. Medical risk factors and the development of brain tumors. / B. Schlehofer, M. Blettner, N. Becker et al // Cancer. - 1992. - Vol. 69. -

- P. 2541 – 2547.
174. Schlehofer B. Role of medical history in brain tumour development. Results from the international adult brain tumour study. / B. Schlehofer, M. Blettner, S. Preston-Martin et al // *Int. J. Cancer.* - 1999. - Vol. 82. - P. 155 – 160.
 175. Schoemaker M.J. History of allergies and risk of glioma in adults. / M.J. Schoemaker, A.J. Swerdlow, S.J. Hepworth et al // *Int. J. Cancer.* - 2006. - Vol. 119. - P. 2165 – 2172.
 176. Schuz J. Cellular phones, cordless phones, and the risks of glioma and meningioma (Interphone Study Group, Germany). / J. Schuz, E. Bohler, G. Berg et al // *Am. J. Epidemiol.* - 2006. - Vol. 163. - P. 512 – 520.
 177. Schwartzbaum J. Cohort studies of association between self-reported allergic conditions, immune-related diagnoses and glioma and meningioma risk. / J. Schwartzbaum, F. Jonsson, A. Ahlbom et al // *Int. J. Cancer.* - 2003. - Vol. 106. - P. 423 – 428.
 178. Scott J.G. Aggressive treatment is appropriate for glioblastoma multiforme patients 70 years old or older: a retrospective review of 206 cases. / J.G. Scott, J.H. Suh, P. Elson et al // *Neuro Oncol.* - 2011/ - Vol. 13(4). - P. 428-436.
 179. 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 // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* - 2003. - Vol. 57. - P. 135–136.
 180. Shaw E. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. / E. Shaw, R. Arusell, B. Scheithauer et al // *J Clin Oncol.* - 2002. - Vol. 1. - P. 2267-2276.
 181. Shugg D. Brain cancer incidence, mortality and case survival: observations from two Australian cancer registries. / D. Shugg, B.J. Allen, L. Blizzard et

- al // *Int. J. Cancer.* - 1994. - Vol. 59. - P. 765 – 770.
182. Silber J.R. Lack of the DNA repair protein O6-methylguanine-DNA methyltransferase in histologically normal brain adjacent to primary human brain tumors. / J.R. Silber, A. Blank, M.S. Bobola et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1996. - Vol. 93. - P. 6941 – 6946.
183. Smith J.S. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. / J.S. Smith, I. Tachibana, S.M. Passe et al // *J Natl Cancer Inst.* - 2001. - Vol. 93. - P. 1246-1256
184. Soffer D. Gliomas following low-dose irradiation to the head report of three cases. / D. Soffer, J.M. Gomori, S. Pomeranz, T. Siegal // *J. Neurooncol.* - 1990. - Vol. 8. - P. 67 – 72.
185. Stein S.C. Have we made progress in preventing shunt failure? A critical analysis. / S.C. Stein, W. Guo // *J Neurosurg Pediatr.* - 2008. - Vol. 1. - P. 40-47.
186. Stereotactic Radiosurgery for Glioblastoma—Time to Revisit this Approach Jason Sheehan *World Neurosurgery.* - 2012. - Vol. 78(6). - P. 592-593
187. Stevens G. Astrocytoma / G. Stevens, F. Ferri, K. Misulis et al. // *FAAN Revised.* - 2011, Last Updated. - 2011.
188. Stewart L.A. Meta-analysis // *Lancet.* 2002. № 395. P. 1011–1018.
189. Stroup N.E. Brain cancer and other causes of death in anatomists. / N.E. Stroup, A. Blair, G.E. Erikson // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1986. - Vol. 77. - P. 1217 – 1224.
190. Stupp R. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis EORTC-NCIC trial. / R. Stupp, M.E. Heri, W.P. Mason et al // *Lancet Oncology.* - 2009. - Vol. 10(5). - P. 459-466.

191. Stupp R. Concomitant and adjuvant temozolomide and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. Conclusive results of a randomized phase III trial by the EORTC Brain & RT Groups and NCIC Clinical Trials Group / R. Stupp, W.R. Mason, M.J. Van Den Bent et al // J. Clin. Oncol. - 2004. - Vol. 22. - № 14. - P. 2.
192. Stupp R. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality / R. Stupp, E.T. Wong, A. Andrew, A.A.Kanner et al // European Journal of Cancer. - 2012. - Vol. - 48(14). - P. 2192-2202
193. Stupp R. ESMO Guidelines Working Group 2010. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / R. Stupp, J.C. Tonn, M. Brada, G. Pentheroudakis // Annals of oncology. - 2010. Vol. 21. - P. 190-193.
194. Sulman E.P. Beyond grade: molecular pathology of malignant gliomas. / E.P. Sulman, M. Guerrero, K. Aldape et al // Semin Radiat Oncol. - 2009. Vol. 19. - P. 142-149.
195. Surveillance, Epidemiology and End Results. // URL: <http://seer.cancer.gov/> (дата обращения 15.12.2012).
196. Swensen A.R. Childhood cancer incidence and trends in Minnesota, 1988 – 1994. / A.R. Swensen, S.A. Bushhouse // Minn. Med. - 1998. - Vol. 81. - P. 27 – 32.
197. Tanaka Y. Radiation therapy for brain tumors Nippon Igaku Hoshasen / Y. Tanaka, M. Fuji, T. Saito et al // Gakkai Zasshi. 2004. - Vol. 64(7). - P.387-393.
198. TCGA Network : Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways // Nature. - 2008. - Vol. 455. - P.1061-1068
199. Tedeschi-Blok N. Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case-control study. / N. Tedeschi-Blok, M. Lee, J.D. Sison et al // BMC Cancer.

2006. - Vol. 6. - P. 148.
200. Tedeschi-Blok N. Dietary calcium consumption and astrocytic glioma: the San Francisco Bay Area Adult Glioma Study, 1991 – 1995. / N. Tedeschi-Blok, J. Schwartzbaum, M. Lee et al // *Nutr. Cancer.* - 2001. - Vol. 39. - P. 196 – 203.
201. The Brain MR Image Segmentation Techniques and use of Diagnostic Packages Dubey. Rash Bihari. M.Tech. // *Academic Radiology.* Vol. 17(5). - P. 658-671.
202. The TP53 web site. URL: <http://p53.free.fr/index.html> (дата обращения 31.12.2012)
203. Thierault G. Cancer risks associated with occupational exposure to magnetic fields among electric utility workers in Ontario and Quebec, Canada and France: 1970 – 1989. / G. Thierault, M. Goldberg, A.B. Miller et al // *Am. J. Epidemiol.* - 1994. - Vol. 139. - P. 550 – 572.
204. Tseng J.H. Effects of socioeconomic and geographic variations on survival for adult glioma in England and Wales. / J.H. Tseng, E. Merchant, M.Y. Tseng // *Surgical Neurology.* - 2006. - Vol. 66. - P. 258-263.
205. Van Den Bent M.J. Long-term follow-up results of EORTS 26951: A randomized phase III study PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD). / M.J. Van Den Bent, K. Hoang-Xuan, A.A. Brandes et al // *Journal of Clinical Oncology.* - 2012. - Vol. 30. P. 2.
206. Van Lindert E.J. The role of different imaging modalities: is MRI a conditio sine qua non for ETV? / E.J. Van Lindert, T. Beems, J.A. Grotenhuis // *Childs Nerv Syst.* - 2006. - Vol. 22. - N 12. - P. 1529-1536.
207. Verhaak R.G. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. / R.G. Verhaak, K.A. Hoadley, E. Purdom et al // *Cancer Cell.* - 2010. - Vol. 6. - P. 98-110
208. Vescovi A.L. Brain tumour stem cells. / A.L. Vescovi, R. Galli, B.A. Reynolds et al // *Natl Rev Cancer.* - 2006. - Vol. 6. - P. 425-436.

209. Vigneron D.V. Magnetic resonance spectroscopy / D.V. Vigneron, S.J. Nelson // Neurooncology. The Essentials. New York. - 2000. - Vol. 9. - P. 99-113.
210. Villeneuve P.J. Brain cancer and occupational exposure to magnetic fields among men: results from a Canadian population- based case-control study. / P.J. Villeneuve, D.A. Agnew, K.C. Johnson, Y. Mao // Int. J. Epidemiol. - 2002. - Vol. 31. - P. 210 – 217.
211. Walrath J. Cancer and other causes of death among embalmers. / J. Walrath, J.J. Fraumeni // Cancer Res. - 1984. Vol. 44. - P. 4638 – 4641.
212. Walter A.W. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children’s Research Hospital. / A.W. Walter, M.L. Hancock, C.H. Pu et al // J. Clin. Oncol. - 1998. - Vol. 16. - P. 3761 – 3767.
213. Warnick R.E. Complication of surgery / R.E. Warnick // Neurooncology. The Essentials. New York. - 2000. - Vol. 14. - P. 148-157.
214. Watanabe T. O6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course. / T. Watanabe, Y. Katayama, C. Komine et al // Int. J. Cancer. - 2005. - Vol. 113. - P. 581 – 587.
215. Wiemels J.L. Allergy related polymorphisms influence glioma status and serum IgE levels. / J.L. Wiemels, J.K. Wiencke, K.T. Kelsey et al // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. -2007. - Vol. 14. - P. 1229 – 1235.
216. Wiemels J.L. Reduced immunoglobulin E and allergy among adults with glioma compared with controls. / J.L. Wiemels, J.K. Wiencke, J. Patoka et al // Cancer Res. - 2004. - Vol. 64. - P. 8468 – 8473.
217. Wiemels J.L. History of allergies among adults with glioma and controls. / J.L. Wiemels, J.K. Wiencke, J.D. Sison et al // Int. J. Cancer. - 2002. - Vol. 98. - P. 609 – 615.
218. Wong O. Cancer mortality study of employees at lead battery plants and lead smelters, 1947 – 1995. / O. Wong, F. Harris // Am. J. Ind. Med. -

2000. - Vol. 38. - P. 255 – 270.
219. World Health Organization. ICD-10 Classifications of Mental and Behavioral Disorder: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. - 1992. - Geneva. World Health Organization.
220. Wrensch M. Adult glioma in relation to residential power frequency electromagnetic field exposures in the San Francisco Bay area. / M. Wrensch, M. Yost, R. Miike et al // *Epidemiology*. - 1999. - Vol 10. - P. 523 – 527.
221. Yin D. DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase: promoter hypermethylation associated with decreased expression and G:C to A:T mutations of p53 in brain tumors. / D. Yin, D. Xie, W.K. Hofmann et al // *Mol. Carcinog.* - 2003. - Vol. 36. - P. 23 – 31.
222. Yip S., Miao J., Cahill D.P., et al : MSH6 mutations arise in glioblastomas during temozolomide therapy and mediate temozolomide resistance. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4622-4629
223. Youmans Neurological Surgery. Sixth Edition H. Richard Winn Chapter. - 2011. - Vol. 104. - P. 1151-1171
224. Youmans Neurological Surgery , Sixth Edition H. Richard Winn Chapter. - 2011. - Vol. 254. - P. 2616-2621
225. Youmans Neurological Surgery, Sixth Edition H. Richard Winn Chapter. - 2011. - Vol. 122. - P. 1327-1340.
226. Yung W.K. A phase II study of temozolomide versus procarbazine in patients with in glioblastoma multi-forme at first relapse / W.K. Yung, R.E. Albright, J. Olson et al // *Br. J. Cancer*. - 2000. - Vol. 83. - P. 588–593.
227. Zheng T. Occupational risk factors for brain cancer: a population-based case-control study in Iowa. / T. Zheng, K.P. Cantor, Y. Zhang et al // *J. Occup. Environ. Med.* - 2001. - Vol. 43. - P. 317 – 324.
228. Zheng T. Risk of brain glioma not associated with cigarette smoking or use of other tobacco products in Iowa. / T. Zheng, K.P. Cantor, Y. Zhang et al

