

На правах рукописи

Милюков Сергей Михайлович

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

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва - 2016

Работа выполнена в ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» Министерства и образования науки Российской Федерации (ректор - академик РАО, профессор Филиппов В.М.)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Харченко Наталья Владимировна**
кандидат медицинских наук **Измайлов Тимур Раисович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук, профессор **Голанов Андрей Владимирович**, ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение радиологии и радиохимирии, заведующий отделением

- доктор медицинских наук **Поляков Павел Юрьевич**, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», радиологическое отделение, ведущий научный сотрудник

Ведущее учреждение: Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» декабря 2016 года в 14.30 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01. при ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86).

Автореферат разослан «__» ноября 2016 г.

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

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

В Российской Федерации злокачественные новообразования в структуре смертности населения занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом в России опухоли нервной системы находятся на первом месте по среднегодовым темпам прироста заболеваемости (3,58%) и смертности (2,38%) среди всех опухолевых заболеваний за период с 2004 по 2014 гг. [Злокачественные новообразования в России в 2014 году, 2016]. В то же время среди опухолей головного мозга наиболее часто диагностируются опухоли мозговых оболочек (37,3%) и нейроэпителиальные (глиальные) опухоли (30,6%) [Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P. et. al., 2014].

Инфильтративные глиомы низкой степени злокачественности WHO Grade II по данным Международной классификации болезней в онкологии 10-го пересмотра (МКБ-О; ICD-O) и Систематизированной номенклатуре по медицине (SNOMED) являются злокачественными [Лукашейко Ю.Н., 2009; Fritz A., Percy C., Jack A., et al., 2000] и способны при отсутствии или неэффективности проводимого лечения к перерождению в более агрессивно протекающие глиомы WHO Grade III-IV, что значительно ухудшает прогноз заболевания [Prabhu VC, Khaldi A, Barton KP et al., 2010]. На первом этапе лечения у пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II проводят хирургическую резекцию опухоли, а в последующем, на втором этапе у пациентов с нерадикально удаленным опухолевым образованием и/или неблагоприятным прогнозом проводится радиотерапия в режиме стандартного фракционирования с РОД 1,8-2Гр и СОД 45-54Гр [National Comprehensive Cancer Network, 2015]. При этом не всегда учитывается ряд клинически значимых прогностических факторов, отсутствует дифференцированный подход в выборе программ радиотерапии, что является существенным недостатком, влияющим на эффективность современных подходов лечения инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II.

Эволюция технологий радиотерапии, современные конформные методики облучения позволяют минимизировать побочные эффекты радиотерапевтического воздействия на опухоль за счет повышения точности доставки дозы к планируемой мишени, что в сочетании с эскалацией суммарной очаговой дозы и новыми режимами фракционирования может способствовать улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с опухолевыми заболеваниями различной локализации.

Таким образом, уточнение сроков динамического наблюдения за пациентами после завершения лечения первичной опухоли, изучение факторов прогноза заболевания, определяющих агрессивность течения патологического опухолевого процесса, оптимизация существующих схем лечения инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II являются важными задачами на пути совершенствования оказания медицинской помощи данной категории пациентов, что и послужило мотивом анализа результатов лечения больных с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

Впервые разработан алгоритм лечения пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности, способствующий дифференцированному подходу к выбору программ радиотерапии пациентов выделенных прогностических групп. Радиотерапевтическое лечение целесообразно проводить в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8-2Гр до суммарной очаговой дозы 54-56Гр в III-V группах РАПФ и 48-52Гр I-II прогностических группах РАПФ.

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

Практическая значимость

Разработанный алгоритм лечения пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности способствует выбору для них дифференцированных программ радиотерапии и может применяться в клинической работе специализированных

онкологических учреждений Российской Федерации, занимающихся проблемой нейроонкологии и оснащенных специализированным радиологическим оборудованием.

Положения, выносимые на защиту

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

Внедрение результатов исследования

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

Апробация диссертации

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

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

Публикации

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

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 18 рисунками и 1 блок-схемой.

Список литературы состоит из 161 ссылки, в том числе на 51 отечественную и 110 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено ретроспективно на основе клинического материала, собранного в клинике ФГБУ РНЦРР в период с 2000г. по 2012г. Всего в исследование было включено 107 пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом глиомы низкой степени злокачественности (WHO Grade II). Медиана наблюдения составила 5,55 лет.

В общей группе исследуемых пациентов женщин было несколько меньше (52 пациента – 48,6%), чем мужчин (55 пациентов – 51,4%). Средний возраст больных составил 38,5 лет (+/- 11,96).

При оценке клинической картины заболевания у пациентов исследуемой группы на этапе развития заболевания до проведения хирургического вмешательства были выявлены различные неврологические симптомы и синдромы, а именно: синдром внутримозговой гипертензии, эпилептический синдром (эписиндром), парезы и параличи, нарушения координации, полей зрения, речи, памяти, а также различные психические расстройства. Умеренно выраженные или грубые неврологические нарушения были у 32 (29,9%) пациентов, а незначительные (минимальные) неврологические расстройства отмечены у 75 (70,1%) больных. Индекс Карновского у 26 (24,3%) пациентов составил 50-70%, а у 81 (75,7%) пациента - 80-100%. В 10 (9,3%) случаях зафиксировано острое развитие неврологической очаговой симптоматики (псевдоинсультное течение), в тоже время у 97 (90,7%) пациентов было отмечено постепенное развитие симптомов заболевания. Наличие эписиндрома было выявлено у 76 (71,0%) больных, а у 31 (29,0%) пациента эписиндрома не отмечалось.

Необходимо также отметить, что по данным гистологического исследования у 57 пациентов (53,3%) была выявлена диффузная астроцитома, у 14 (13,1%) – олигоастроцитома, а у 36 (33,6%) – олигодендроглиома. При этом максимальный линейный размер опухоли составил менее 6 см у 59 пациентов (55,1%), а размер 6 см и более был зафиксирован у 48 (44,9%) больных. Смещение срединных структур с компрессией желудочков головного мозга было выявлено у 27 (25,2%) пациентов, а отсутствие таких нарушений – у 80 (74,8%) пациентов.

Всем пациентам на первом этапе лечения проводилось хирургическое вмешательство. 28 (26,2%) пациентам была выполнена тотальная (ТР), у 41 (38,3%) пациента субтотальная (СТР) или парциальная (ПР) резекция опухоли, а у 38 (35,5%) стереотаксическая биопсия (СТБ). Объем хирургического вмешательства определялся по данным контрольной КТ с контрастным усилением. На втором этапе лечения проводилась РТ, а при наличии у пациента благоприятного прогноза проводилось активное динамическое наблюдение: каждые 3-6 месяцев - МРТ головного мозга с контрастным усилением. У 53 пациентов (49,5%) РТ была проведена при лечении первичной опухоли, а у 49 пациентов (45,8%) курс РТ был реализован при выявлении прогрессирования опухолевого процесса. Только 5 человек (4,7%) за весь период наблюдения не проходили радиотерапевтическое лечение. Повторное хирургическое вмешательство было выполнено 38 больным (35,5%), а повторный курс РТ был реализован у 9 пациентов (8,4%).

При проведении РТ сравнивались 3 режима фракционирования: стандартный (РОД 1,8Гр или 2Гр), динамический (РОД 2-3Гр) и гипофракционирование (РОД 3Гр). Необходимо отметить, что при динамическом режиме фракционирования курс РТ начинали проводить с РОД 2Гр (6-10 сеансов лечения), а в последующем применялась РОД 3Гр. Выбор режима фракционирования в каждом конкретном случае осуществлялся произвольно (таблица 1).

Радиотерапия проводилась на линейных ускорителях электронов фирмы Varian (True Beam, Unique, Clinac) и гамма-терапевтических установках РОКУС АМ. В мишень облучения (CTV) включались ложе удаленной опухоли или остаточная опухоль (GTV) с обязательным включением зоны возможного субклинического распространения опухолевого процесса (CTV = GTV + 1см). При проведении РТ у пациентов с ГНСЗ использовалось 2D и 3D дозиметрическое планирование. После объемного дозиметрического планирования проводилась конформная РТ с мультилиф коллиматором (CRT) и РТ с модуляцией интенсивности дозы (IMRT), а после плоскостного планирования применялись неконформные методики РТ.

Таблица 1. Распределение пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по режиму фракционирования в зависимости от прогностических факторов и уровня СОД (N=53).

Фактор		Режимы фракционирования*					
		РОД 1,8Гр, 2Гр 29 (54,7%)		РОД 2-3Гр 15 (28,3%)		РОД 3Гр 9 (17%)	
		n	%	n	%	n	%
Гистология	Олиго	17	59%	6	40%	4	44%
	Астро	12	41%	9	60%	5	56%
Возраст	< 40 лет	11	38%	8	53%	3	33%
	≥ 40 лет	18	62%	7	47%	6	67%
Размер опухоли	< 6см	13	45%	5	33%	6	67%
	≥ 6см	16	55%	10	67%	3	33%
Смещение срединных структур	Отсутствие	19	66%	9	60%	4	44%
	Наличие	10	34%	6	40%	5	56%
Индекс Карновского	50-70%	9	31%	7	47%	5	56%
	80-100%	20	69%	8	53%	4	44%
Эписиндром	Отсутствие	10	34%	7	47%	3	33%
	Наличие	19	66%	8	53%	7	67%
СОД (LQ-модель)	45-54Гр	12	41%	8	53%	4	44%
	> 54Гр	17	59%	7	47%	5	56%

*достоверных различий при сравнении распределения пациентов между группами пациентов с различными режимами фракционирования не было выявлено.

Расчет эквивалентной СОД (экв. СОД) у пациентов с режимом динамического фракционирования и гипофракционирования проводился при помощи модели ВДФ для режима стандартного фракционирования с РОД 2Гр. Ретроспективно проведен

расчет уровня эквивалентной СОД с использованием LQ-модели для режима стандартного фракционирования по формуле $EQD2 (СОД) = D (d + \alpha/\beta) / (2 + \alpha/\beta)$, где D – суммарная очаговая доза, d – разовая очаговая доза, 2 – разовая очаговая доза (РОД) 2Гр, $\alpha/\beta = 6,8$ Гр.

Для расчета значения α/β ГНСЗ был использован математический аналитическо-графический метод, предложенный Pedicini Piernicola et. al. (2014), который основан на LQ-модели, учитывающей продолжительность радиотерапии и клеточную пролиферацию. Для расчета были использованы 5 клинических исследований: EORTC 22844 [Karim AB, Maat B, Hatlevoll R et al., 1996], EORTC 22845 [Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O et al., 2005], Intergroup NCCTG/RTOG/ECOG [Shaw E, Arusell R, Scheithauer B et al., 2002], RTOG 9802 [Shaw EG, Wang M, Coons SW et al., 2012], исследование по РТ в режиме гиперфракционирования [Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D et al., 1998], и выборка из общей группы пациентов настоящего исследования. Расчет радиобиологических параметров ГНСЗ, и построение графиков были выполнены при помощи программного обеспечения OriginPro8.6 (рисунки 1 и 2, таблица 2).

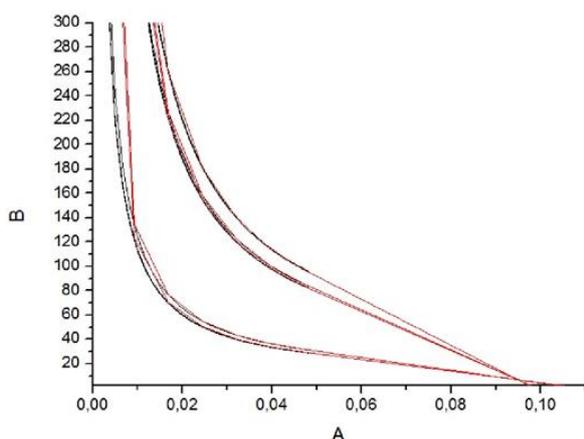


Рис. 1. Общий вид кривых, показывающих соотношение α (A) и α/β (B), для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

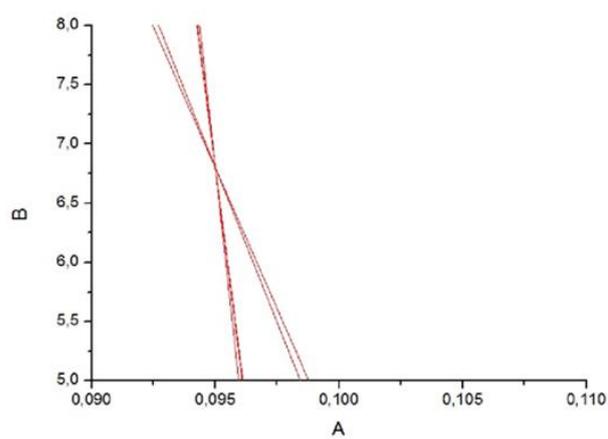


Рис. 2. Точное соотношение α (A) и α/β (B) для инфильтративных глиом низкой степени злокачественности в точке пересечения представленных кривых.

Таблица 2. Радиобиологические параметры инфильтративных глиом низкой степени злокачественности.

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

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

Выживаемость больных от даты начала лечения (хирургического вмешательства) рассчитывалась методом Каплан-Майера и при помощи построения таблиц дожития. Результаты лечения оценивались по показателям беспрогрессивной выживаемости (progression-free survival, PFS) и общей выживаемости (overall survival, OS). Для сравнения выживаемости в группах при проведении однофакторного анализа применялся статистический критерий log rank, а также критерий Breslow при наличии малой выборки в группах сравнения, в то время как, при проведении многофакторного анализа использовалась регрессия Кокса. Перед проведением многофакторного анализа проводился корреляционный анализ Пирсона с целью выявления мультиколлинеарности. Статистическая обработка анализируемых данных и вычисление непосредственных результатов выполнялись с помощью специализированного программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 20.0.

Результаты собственных исследований

В ходе данного исследования кафедрой онкологии и рентгенодиагностики РУДН и РНЦРР был проведен ретроспективный анализ прогностических факторов (РАПФ) у пациентов (N=107) с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ) WHO Grade II, прошедших лечение в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ. Исследовались такие факторы прогноза, как гистологическая форма опухоли (гистология), возраст пациентов (на момент морфологической верификации диагноза), максимальные линейные размеры опухоли (определялись по данным МРТ головного мозга, режимы: T2-, FLAIR), смещение срединных структур головного мозга (определялось по данным МРТ головного мозга, режимы: T2-, FLAIR), распространенность опухолевого образования (проведена оценка на основе размеров опухоли и смещения срединных структур головного мозга), выраженность неврологического дефицита, индекс Карновского, эписиндром (наличие или отсутствие), психический статус (наличие психических нарушений и/или когнитивных расстройств), дебют заболевания (постепенный или псевдоинсультный), способность опухоли к накоплению контрастного препарата (оценивалась по данным МРТ), степень хирургической резекции опухоли. Оценка клинических прогностических факторов проводилась до хирургического вмешательства.

Необходимо отметить, что при проведении однофакторного анализа такие факторы прогноза, как психический статус, способность опухоли к накоплению контрастного препарата и степень хирургической резекции, не оказали статистически значимого влияния на показатели беспрогрессивной (БПВ) и общей выживаемости (ОВ) пациентов с ГНСЗ WHO Grade II ($p > 0,05$). В тоже время гистологическая форма опухоли, возраст пациентов, максимальные линейные размеры опухоли, смещение срединных структур головного мозга, распространенность опухолевого образования, выраженность неврологического дефицита, индекс Карновского и эписиндром достоверно значимо влияли на показатели БПВ и ОВ ($p < 0,05$). При этом такой фактор прогноза, как дебют заболевания, оказал статистически значимое влияние на показатель ОВ ($p = 0,000$), а влияние на показатель БПВ было близко к достоверно значимым ($p = 0,055$).

Перед проведением многофакторного анализа с целью выявления мультиколлинеарности ($r > 0,8$) между анализируемыми прогностическими факторами у пациентов с ГНСЗ был проведен парный корреляционный анализ Пирсона (r). Мультиколлинеарность была выявлена между неврологическим дефицитом и

индексом Карновского ($r=0,82$), а также между наличием смещения срединных структур головного мозга и распространенностью опухоли ($r=0,87$). В дальнейшем с учетом полученных результатов в многофакторный анализ включались по отдельности неврологический дефицит и ИК, смещение срединных структур головного мозга и распространенность опухоли. Кроме того, учитывая, что в основу распространенности опухоли включены размеры опухолевого образования, одновременно в регрессионный анализ Кокса не включались прогностические факторы, такие как распространенность и размеры опухолевого образования.

При проведении многофакторного анализа по показателям БПВ и ОВ наиболее значимыми факторами прогноза оказались гистология, возраст, распространенность опухоли, индекс Карновского и эписиндром (таблицы 3, 4). В то же время такие факторы прогноза, как психический статус, дебют заболевания, способность опухоли к накоплению контрастного препарата и степень хирургической резекции, не оказали влияния на показатели БПВ и ОВ. При этом размеры опухоли и смещение срединных структур головного мозга, а также неврологический дефицит, не включались в итоговое уравнение регрессии Кокса, так как распространенность опухолевого образования и ИК продемонстрировали большую значимость при проведении многофакторного анализа.

Таблица 3. Многофакторный анализ прогностических факторов у пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по показателю беспрогрессивной выживаемости.

Прогностические факторы	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Гистология	Олиго- Астро-	1 1,809	- 1,138	- 2,874	0,012
Возраст	< 40 лет ≥ 40 лет	1 2,484	- 1,223	- 5,048	0,012
Распространенность опухоли	ДС	1	-	-	0,036
	≥ 6см	0,541	0,287	1,022	0,058
	< 6см	0,429	0,218	0,843	0,014
Индекс Карновского	80-100%	1	-	-	0,061
	50-70%	1,791	0,973	3,294	
Эписиндром	Отсутствие Наличие	1 0,720	- 0,404	- 1,282	0,265
Психический статус	Есть нарушения Нет нарушений	1 0,907	- 0,366	- 2,247	0,833
Дебют заболевания	Постепенный Острый	1 0,848	- 0,331	- 2,176	0,732
Накопление контраста	Отсутствие Наличие	1 0,550	- 0,231	- 1,312	0,178
Степень хирургической резекции	ТР	1	-	-	0,699
	СТР + ПР	1,110	0,561	2,198	0,765
	СТБ	0,889	0,474	1,666	0,713

Таким образом, на основании однофакторного, корреляционного и многофакторного анализов были выделены 5 факторов прогноза, а именно: гистологическая форма опухоли, возраст пациентов (на момент морфологической верификации диагноза), распространенность опухолевого образования, индекс Карновского и эписиндром до начала лечения (хирургического вмешательства). К благоприятным факторам были отнесены: опухоли с наличием олигодендроглиального компонента (олигодендроглиома и олигоастроцитомы), возраст пациентов менее 40 лет, максимальные линейные размеры опухоли менее 6 см (отсутствует смещение срединных структур и компрессия желудочков головного мозга), индекс Карновского – 80-100%, наличие эписиндрома в клинической симптоматике. Пациенты с максимальными линейными размерами опухолевого образования более 6 см (отсутствует смещение срединных структур и компрессия желудочков головного мозга) отнесены к промежуточной группе прогноза.

Таблица 4. Многофакторный анализ прогностических факторов у пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности по показателю общей выживаемости.

Прогностические факторы	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Гистология	Олиго- Астро-	1 43,084	- 4,567	- 406,421	0,001
Возраст	< 40 лет ≥ 40 лет	1 5,565	- 1,104	- 28,050	0,038
Распространенность опухоли	ДС ≥ 6см < 6см	1 0,223 0,027	- 0,044 0,001	- 1,129 0,754	0,035 0,070 0,033
Индекс Карновского	80-100% 50-70%	1 22,920	- 3,527	- 148,928	0,001
Эписиндром	Отсутствие Наличие	1 0,180	- 0,031	- 1,032	0,054
Психический статус	Есть нарушения Нет нарушений	1 0,180	- 0,015	- 2,151	0,175
Дебют заболевания	Постепенный Острый	1 1,386	- 0,342	- 5,621	0,648
Накопление контраста	Отсутствие Наличие	1 0,708	- 0,058	- 8,623	0,786
Степень хирургической резекции	ТР СТР + ПР СТБ	1 2,039 0,413	- 0,167 0,057	- 24,890 3,013	0,139 0,577 0,383

На основании проведенного ретроспективного анализа прогностических факторов было выделено 5 групп прогноза (таблица 5). Как следует из рисунков 3 и 4, показатели 5-летней беспрогрессивной и общей выживаемости I-V прогностических групп РАПФ составили, соответственно, 48% и 100%, 41% и 100%, 30% и 79%, 13% и 74%, 0% и 32%, различия были статически значимыми (p=0.000 и p=0.000). Также,

сравнение показателей БПВ и ОВ в прогностических группах РАПФ проводилось при помощи регрессионного анализа. Различия между группами сравнения оказались достоверными ($p=0,000$ и $p=0,000$ соответственно; рисунки 5 и 6). В дальнейшем при проведении попарного сравнительного регрессионного анализа по показателю беспрогрессивной и общей выживаемости установлено, что прогностические группы РАПФ оказались более статистически значимы по сравнению с общеизвестными группами прогноза AOP (ANP, RUSSCO), EORTC и NCCN (таблица 6 и 7).

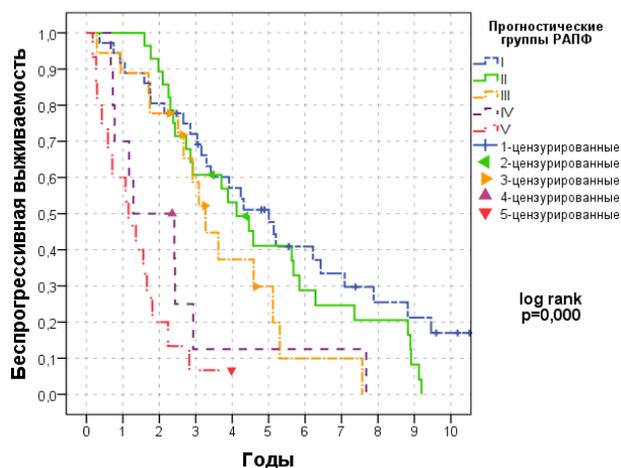


Рис. 3. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической группы РАПФ.

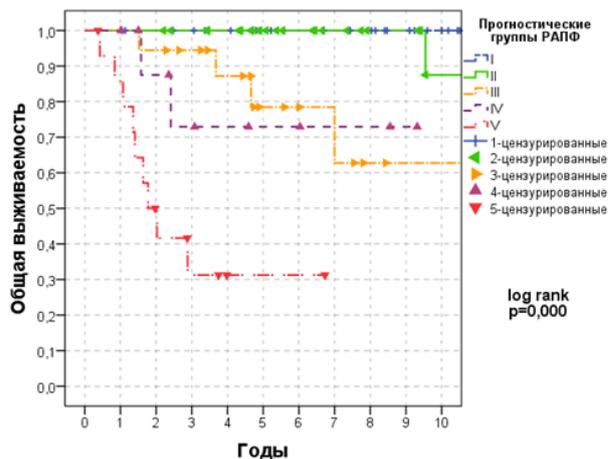


Рис. 4. Показатель общей выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической группы РАПФ.

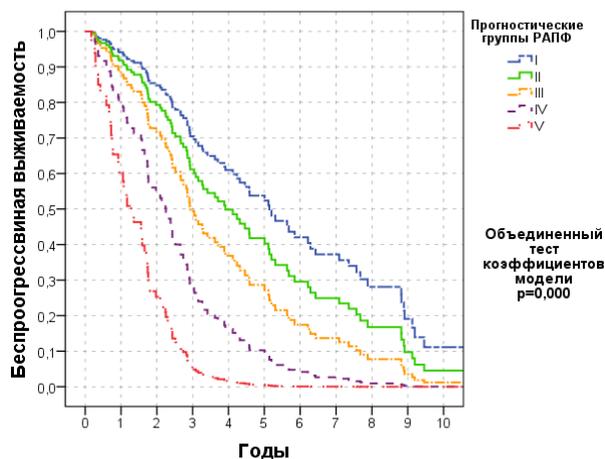


Рис. 5. Беспрогрессивная выживаемость пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической группы РАПФ по данным многофакторного анализа.

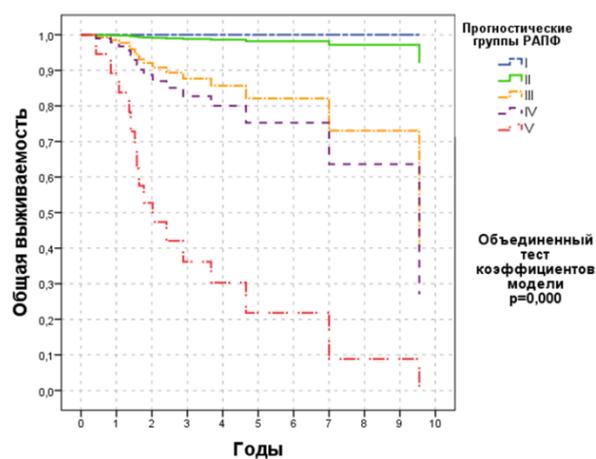


Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности в зависимости от прогностической группы РАПФ по данным многофакторного анализа.

Таблица 5. Прогностические группы РАПФ¹ для супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности.

Прогностические группы	Гистология, Возраст, Распространенность опухоли	Индекс Карновского Эписиндром
I	Олиго- ² , <40 лет, <6 см ⁴ Олиго-, <40 лет, ≥6 см ⁵ Олиго-, ≥40 лет, <6 см	<i>Индекс Карновского – 50-100%</i> <i>Эписиндром - «+» или «-»</i>
II	Олиго-, <40 лет, ДС ⁶ Олиго-, ≥40 лет, ≥6 см Олиго-, ≥40 лет, ДС Астро- ³ , <40 лет, <6 см Астро-, <40 лет, ≥6 см Астро-, ≥40 лет, <6 см	<i>Индекс Карновского – 80-100%</i> <i>Эписиндром - «+»</i>
III	Олиго-, <40 лет, ДС Олиго-, ≥40 лет, ≥6 см Олиго-, ≥40 лет, ДС Астро-, <40 лет, <6 см Астро-, <40 лет, ≥6 см Астро-, ≥40 лет, <6 см	<i>Индекс Карновского – 80-100%</i> <i>Эписиндром - «-»</i> или <i>Индекс Карновского – 50-70%</i> <i>Эписиндром - «+» или «-»</i>
IV	Астро-, <40 лет, ДС Астро-, ≥40 лет, ≥6 см Астро-, ≥40 лет, ДС	<i>Индекс Карновского – 80-100%</i> <i>Эписиндром - «+»</i>
V	Астро-, <40 лет, ДС Астро-, ≥40 лет, ≥6 см Астро-, ≥40 лет, ДС	<i>Индекс Карновского – 80-100%</i> <i>Эписиндром - «-»</i> или <i>Индекс Карновского – 50-70%</i> <i>Эписиндром - «+» или «-»</i>

¹РАПФ – ретроспективный анализ прогностических факторов, ²«Олиго-» - Олигодендроглиома, Олигоастроцитомы, ³«Астро-» - Астроцитомы, ⁴«<6 см» - максимальный линейный размер опухоли менее 6см, нет ДС, ⁵«≥6 см» - максимальный линейный размер опухоли 6см и более, нет ДС, ⁶ДС – дислокационный синдром (смещение срединных структур и компрессия желудочков головного мозга), размер опухоли не учитывается

Особенностью предложенного подхода формирования прогностических групп является необходимость первоначального определения значения основных прогностических признаков, а именно гистологии, возраста и распространенности опухоли, кроме того, необходимо учитывать дополнительные факторы прогноза - индекс Карновского и эписиндром. Прогностические группы РАПФ по сравнению с прогностическими группами, предложенными EORTC, AOP, ANP, позволяют выделить наиболее важные критерии, а также учитывать клинические проявления заболевания. Стоит обратить внимание, что у пациентов с наиболее благоприятным прогнозом (прогностическая группа I) клиническая симптоматика значимо не влияет на течение заболевания.

Таблица 6. Сравнительный анализ эффективности различных прогностических групп с прогностическими группами РАПФ по показателю беспрогрессивной выживаемости.

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

*Значение p по данным регрессионного анализа Кокса.

Таблица 7. Сравнительный анализ эффективности различных прогностических моделей с прогностической моделью РАПФ по показателю общей выживаемости.

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

*Значение p по данным регрессионного анализа Кокса.

Стоит отметить, что важной частью данного исследования явилось изучение влияния различных программ радиотерапии на показатели БПВ и ОВ при лечении первичных ГНСЗ WHO Grade II (N=53). Статистически значимо на показатели БПВ и ОВ влиял такой параметр радиотерапии, как режим фракционирования (log rank $p=0,001$ и $p=0,000$, соответственно), при этом показатели 5-летней БПВ и 5-летней ОВ составили 0%, 39%, 48% и 0%, 59%, 96% для пациентов, прошедших РТ в режиме гипофракционирования, динамического и стандартного фракционирования, соответственно. В то же время параметр радиотерапии СОД (ВДФ) достоверно значимо на показатели БПВ и ОВ не повлиял ($p > 0,05$). Также необходимо отметить, что такие параметры РТ, как СОД (LQ-модель) и методики РТ, оказали статистически значимое влияние на показатель ОВ (log rank $p=0,036$ и $p=0,048$, соответственно), но статистически значимо не повлияли на показатель БПВ ($p > 0,05$).

Дальнейший анализ параметров радиотерапии в зависимости от принадлежности пациентов к прогностическим группам I-II и III-V РАПФ выявил, что для таких параметров РТ, как СОД (ВДФ) и методики РТ не было получено достоверных различий между группами сравнения как по показателю БПВ, так и ОВ среди пациентов групп прогноза I-II и III-V РАПФ ($p > 0,05$).

В то же время, среди пациентов III-V прогностических групп РАПФ, прошедших РТ в режиме стандартного фракционирования, 5-летние показатели БПВ и ОВ составили 40% и 86% соответственно, а среди пациентов, прошедших РТ в режиме динамического фракционирования или гипофракционирования 0% и 0%, соответственно (рисунки 7 и 8). Различия между двумя группами сравнения (стандартное фракционирование и динамическое фракционирование + гипофракционирование) были статистически значимы как по показателю БПВ (log rank $p=0,024$, Breslow $p=0,018$), так и ОВ (log rank $p=0,002$, Breslow $p=0,003$). Необходимо отметить, что среди пациентов I-II прогностических групп РАПФ, прошедших РТ при лечении первичных ГНСЗ, до рецидива не было зафиксировано

ни одного летального исхода, и в настоящее время они продолжают наблюдение. В то же время показатели 5-ти летней БПВ для пациентов, прошедших РТ в режиме динамического фракционирования и гипофракционирования, составили 53%, в то время как у пациентов, прошедших РТ в режиме стандартного фракционирования, 5-ти летняя БПВ составила 71% (log rank $p=0,103$, Breslow $p=0,220$). Следует отметить, что отмечается тенденция к более высоким показателям БПВ в группе пациентов I-II прогностических групп РАПФ, которым проводилась РТ в режиме стандартного фракционирования (рисунок 9).

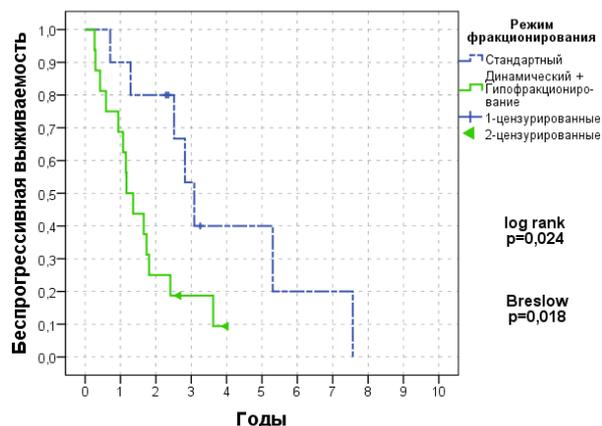


Рис. 7. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от режима фракционирования радиотерапии.

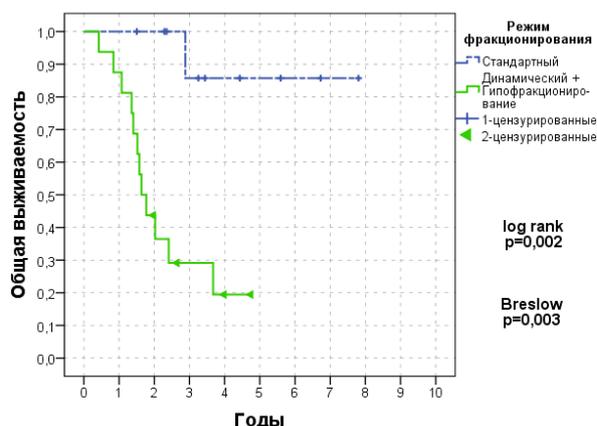


Рис. 8. Показатель общей выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от режима фракционирования радиотерапии.

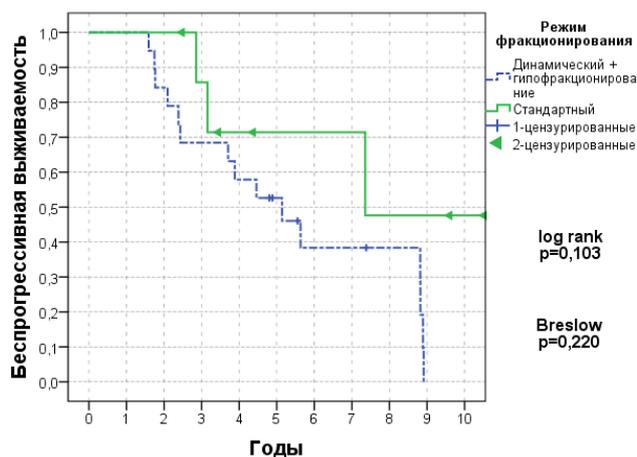


Рис. 9. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп I-II РАПФ в зависимости от режима фракционирования радиотерапии.

Необходимо отметить, что статистически значимые различия между группами сравнения были получены при анализе влияния СОД (LQ-модель) на показатели БПВ и ОВ. Так, среди пациентов III-V прогностических групп РАПФ с СОД < 54Гр и \geq 54Гр показатели ОВ составили 30% и 51%, соответственно (log rank $p=0,056$, Breslow $p=0,021$). В тоже время, показатели БПВ для пациентов с СОД < 54Гр и \geq 54Гр составили 0% и 22%. При этом несмотря на то, что достоверных различий получено не было (log rank $p=0,336$, Breslow $p=0,268$), показатели БПВ пациентов с СОД \geq 54Гр более чем в два раза превышают показатели БПВ пациентов с СОД < 54Гр. Достоверных различий среди пациентов с различным уровнем СОД (LQ-модель) I-II прогностических групп РАПФ как по показателю БПВ (log rank $p=0,275$, Breslow $p=0,112$), так и ОВ получено не было ($p > 0,05$; не зафиксировано ни одного летального случая).

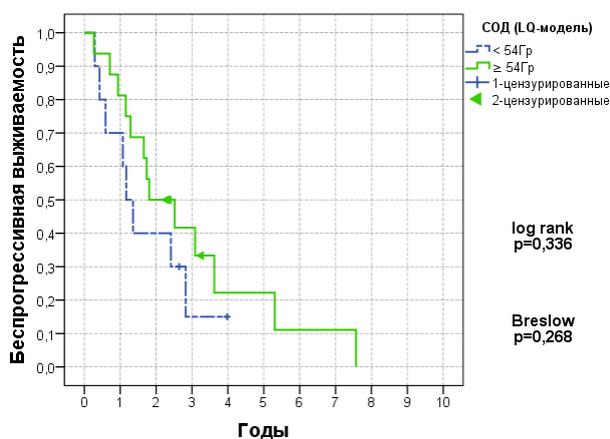


Рис. 10. Показатель беспрогрессивной выживаемости пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы, рассчитанной по модели LQ-модели.

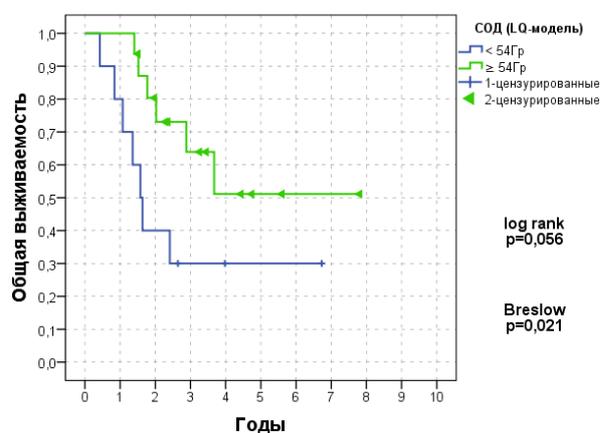


Рис. 11. Показатель общей выживаемости с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности прогностических групп III-V РАПФ в зависимости от уровня суммарной очаговой дозы, рассчитанной по модели LQ-модели.

В многофакторный анализ параметров и факторов РТ включались прогностические группы РАПФ, радикальность хирургической резекции опухоли, режим фракционирования, СОД РТ (LQ-модель) и методики РТ (таблицы 8 и 9). Статистически значимое влияние на результат лечения по показателю БПВ оказали прогностические группы РАПФ, режим фракционирования и СОД РТ (LQ-модель), при этом вероятность развития рецидива среди пациентов, прошедших РТ в режиме стандартного фракционирования, и с СОД \geq 54Гр, была ниже по сравнению с пациентами, прошедшими РТ в режиме гипофракционирования, и с СОД < 54Гр ($p=0,054$).

По показателю ОВ статистически значимое влияние на результат лечения оказали режим фракционирования и методики радиотерапии. При этом стандартный режим фракционирования и 3D (объемное) дозиметрическое планирование достоверно значимо уменьшают вероятность наступления летального исхода. Отчетливо прослеживается тенденция к улучшению результатов лечения в группе пациентов с уровнем СОД \geq 54Гр. При этом у пациентов с подведенной СОД менее

54Гр вероятность летального исхода была выше в 4,9 раза по сравнению с пациентами, у которых после завершения курса радиотерапии СОД составила 54Гр и выше ($p=0,086$). Прослеживается тенденция к улучшению результатов лечения у пациентов с радикальным удалением опухоли.

Таблица 8. Многофакторный анализ прогностических факторов и параметров радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю беспрогрессивной выживаемости.

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы РАПФ	V	1	-	-	0,000
	IV	0,445	0,100	1,966	0,285
	III	0,150	0,044	0,512	0,002
	II	0,130	0,041	0,413	0,001
	I	0,042	0,011	0,162	0,000
Хирургическое лечение	СТБ + ПР + СТР	1	-	-	0,903
	ТР	0,942	0,361	2,458	
Режим фракционирования	Гипофракц.	1	-	-	0,016
	Динамический	0,175	0,050	0,610	0,006
	Стандартный	0,195	0,056	0,675	0,010
СОД РТ (LQ-модель)	< 54Гр	1	-	-	0,054
	\geq 54Гр	0,406	0,163	1,014	
Методики радиотерапии	2D	1	-	-	0,537
	3D	0,770	0,336	1,766	

Таблица 9. Многофакторный анализ прогностических факторов и параметров радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю общей выживаемости.

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы РАПФ	V	1	-	-	0,093
	IV	5,530	0,521	58,759	0,156
	III	0,050	0,006	0,438	0,007
	II	0,000	0,000	$+\infty$	0,956
	I	0,000	0,000	$+\infty$	0,948
Хирургическое лечение	СТБ + ПР + СТР	1	-	-	0,075
	ТР	0,088	0,006	0,438	
Режим фракционирования	Гипофракц.	1	-	-	0,013
	Динамический	0,022	0,001	0,385	0,009
	Стандартный	0,001	0,000	0,115	0,004
СОД РТ (LQ-модель)	< 54Гр	1	-	-	0,086
	\geq 54Гр	0,204	0,033	1,255	
Методики радиотерапии	2D	1	-	-	0,007
	3D	0,006	0,000	0,242	

В нашем исследовании были проанализированы сроки развития рецидива и их влияние на показатель общей выживаемости. В группе пациентов, у которых прогрессирование было зафиксировано в срок до 2-х лет, показатели ОБ (5-ти ОБ - 54%) были ниже по сравнению с пациентами, у которых рецидив был выявлен в период от 2-х до 5-ти лет (5-ти ОБ – 93%), и пациентами, у которых рецидив был выявлен спустя 5 лет наблюдения (5-ти ОБ – 100%). Различия между тремя группами сравнения пациентов были статистически достоверны (log rank $p=0,000$). Фактор раннего прогрессирования (развития рецидива до 2-х лет) является независимым прогностическим фактором наряду с прогностическими группами РАПФ, что подтверждается результатами проведенного многофакторного анализа (таблица 10).

Немаловажен тот факт, что проведение радиотерапии до развития рецидива статистически достоверно уменьшает вероятность наступления летального исхода (таблица 10).

Таблица 10. Многофакторный анализ прогностических факторов и методов лечения первичной опухоли супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности по показателю общей выживаемости (N=107).

Прогностические факторы и методы лечения	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0% CI		p
			Нижняя	Верхняя	
Прогностические группы РАПФ	I-II III-V	1 72,874	- 4,406	- 1205,339	0,003
Фактор раннего прогрессирования	До 2-х лет После 2-х лет + не было рецидива	1 0,104	- 0,027	- 0,406	0,001
Хирургическое лечение	СТБ + СТР + ПР ТР	1 1,061	- 0,248	- 4,536	0,937
Радиотерапия	«-» «+»	1 0,117	- 0,027	- 0,505	0,004

Ранние побочные эффекты радиотерапевтического лечения оценивались согласно критериям RTOG-EORTC [Cox JD, Stetz J, Pajak TF, 1995]. При этом наличие побочных эффектов I-II стадии RTOG-EORTC было отмечено у 5 пациентов (9,4%) из 53 при лечении первичной опухоли и у 4 пациентов (9,1%) из 44 при проведении РТ у пациентов с прогрессированием. Побочных эффектов III-IV стадии RTOG-EORTC в процессе облучения выявлено не было. В данной работе поздние побочные эффекты не оценивались, так как это не являлось предметом исследования.

На основе прогностических групп РАПФ, анализа показателей БПВ и ОБ у пациентов с супратенториальными инфильтративными ГНСЗ WHO Grade II был разработан алгоритм лечения (Блок-схема 1).

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



ВЫВОДЫ

1. Определены значимые прогностические факторы, влияющие на результаты лечения первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II, а именно: гистологическая форма опухоли, возраст пациента (на момент морфологической верификации диагноза), распространенность опухоли, индекс Карновского и эпилептический синдром (до начала лечения), на основе которых сформировано 5 прогностических групп РАПФ.
2. Проведение радиотерапии в режиме гипофракционирования при лечении пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II статистически значимо ухудшает показатели беспрогрессивной и общей выживаемости по сравнению с режимом стандартного фракционирования ($p=0,001$ и $p=0,000$, соответственно).
3. Установлено, что у пациентов III-V прогностических групп РАПФ эскалация уровня суммарной очаговой дозы до уровня 54-56Гр приводит к улучшению результатов лечения ($p=0,021$), а у пациентов I-II прогностических групп РАПФ с увеличением уровня суммарной очаговой дозы до 54Гр и выше не отмечается достоверных различий между группами сравнения результатов лечения ($p=0,275$).
4. Разработан алгоритм комбинированного лечения пациентов с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности, позволяющий дифференцировано осуществлять выбор программ радиотерапии с учетом прогностических групп больных.
5. У пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности с выявленным прогрессированием опухолевого процесса после завершения лечения первичной опухоли в первые 2 года показатели общей выживаемости статистически достоверно ниже по сравнению с пациентами, у которых прогрессирование зафиксировано через 5 лет и более ($p=0,000$). Оптимальные сроки динамического наблюдения в первые 2 года после завершения лечения первичной опухоли – 1 раз в 3 месяца, в период от 2-х до 5-ти лет - каждые 6 месяцев, в последующем 1 раз в год при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Милюков С.М. Прогностическое значение некоторых клинических и биологических факторов при комбинированном и комплексном лечении глиом головного мозга низкой степени злокачественности. / Милюков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Кунда М.А., Запиров Г.М., Измайлов Т.Р. // **Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.** - 2015. - Т. 15. - № 2. (URL: http://vestnik-rncrr.ru/vestnik/v15/papers/milyukov_v15.htm)
2. Милюков С.М. Анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. / Милюков С.М., Чибисов С.М., Меладзе З.А. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2015. – № 6. (URL: <http://www.science-education.ru/130-23094>)
3. Милюков С.М. Влияние лучевой терапии на результаты комплексного лечения внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (Grade II) у взрослых. / Милюков С.М., Харченко Н.В., Кунда М.А., Цаллагова З.С., Запиров Г.М., Моргунов А.А., Измайлов Т.Р. // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.** – 2015. - № 4. – С. 55-61.
4. Милюков С.М. Многофакторный анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. / Милюков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Шишкина Л.В., Кунда М.А., Запиров Г.М., Измайлов Т.Р. // **Трудный пациент.** – 2016. – Т. 14. - № 1. – С. 25-28.
5. Милюков С.М. Диагностика и лечение инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (обзор литературы). / Милюков С.М. // **Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии.** - 2016. - Т. 16. - № 2. (URL: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/Milukov2.pdf>)
6. Милюков С.М. Роль прогностических факторов при комбинированном или комплексном лечении супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности. / Солодкий В.А., Милюков С.М., Харченко Н.В., Измайлов Т.Р. // **Сибирский онкологический журнал.** – 2016. – Т. 15. - № 3. – С. 56-61.
7. Милюков С.М. Ряд критериев, влияющих на лечение глиом низкой степени злокачественности. / Милюков С.М., Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А. // Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. - Казань. - 2014. - С. 222.
8. Милюков С.М. Результаты лечения глиом низкой степени злокачественности с учетом ряда прогностических факторов. / Милюков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Бычков Ю.М., Кунда М.А., Запиров М.М., Фарстов А.А., Заякина Н.В., Измайлов Т.Р. // Материалы III междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи. - Москва. - 2015. - С. 34.
9. Милюков С.М. Влияние ряда прогностических факторов на показатель безрецидивной выживаемости при лечении пациентов с глиомами головного мозга низкой степени злокачественности. / Милюков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Кунда М.А., Запиров М.М., Измайлов Т.Р. // 1-й Российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием «Белые Ночи – 2015». Сборник тезисов. - Москва. - 2015. - С. 256.

10. Милуков С.М. Влияние различных режимов фракционирования дистанционной лучевой терапии на время дедифференцировки и показатель общей выживаемости супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (grade II). / Милуков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Кунда М.А., Цаллагова З.С., Запиров Г.М., Устинова Т.В., Измайлов Т.Р. // Конгресс российской ассоциации радиологов. Материалы. - СПб. - 2015. - С. 238.
11. Милуков С.М. Роль конформной радиотерапии при лечении супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. / Милуков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Лысак Ю.В., Измайлов Т.Р. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. - 2016. - Т. 16. - № 1. (URL: <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v16/docs/Milukov.pdf>).
12. Milyukov S. The impact of predictors on disease-free survival in patients with supratentorial infiltrative low grade gliomas (grade II). / Milyukov S., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Zapirov G., Kunda M., Izmailov T. // Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Book of abstracts. – Niš. – 2016. – P. 76.
13. Milyukov S. Clinical radiobiology of infiltrative low grade gliomas (grade II). / Milyukov S., Lysak Yu., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Izmailov T. // Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Book of abstracts. – Niš. – 2016. – P. 361.
14. Milyukov S. Influence of different radiotherapy parameters on overall disease-specific survival in patients with low grade gliomas. / Milyukov S., Panshin G., Kharchenko N., Kunda M., Golub S., Zapirov G., Izmailov T. // Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Book of abstracts. – Niš. – 2016. – P. 478.
15. Милуков С.М. Влияние функционального состояния и стадии Tumor на показатель общей и безрецидивной выживаемости пациентов с инфильтративной глиомой низкой степени злокачественности супратенториальной локализации. / Милуков С.М., Харченко Н.В., Кунда М.А., Запиров Г.М., Модычева Е.Г., Челбаева Т.А., Измайлов Т.Р. // Материалы VIII Всероссийского Научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016». - Москва. - 2016. - С. 186.
16. Милуков С.М. Влияние степени хирургической резекции на показатель беспрогрессивной выживаемости супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. / Милуков С.М., Харченко Н.В., Кунда М.А., Запиров Г.М., Подольская М.В., Измайлов Т.Р. // IV междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи. Сборник тезисов. – Москва. – 2016. – С. 94.
17. Милуков С.М. Радиобиологические основы радиотерапии инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (Grade II). / Лысак Ю.В., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Измайлов Т.Р., Милуков С.М. // II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016». Сборник тезисов. - М. - 2016. - С. 172.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БПВ – беспрогрессивная выживаемость
ВДФ – модель время-доза-фракционирование
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВЧГ – внутричерепная гипертензия
ГНСЗ – глиомы низкой степени злокачественности
Гр – Грей, единица поглощенной дозы
КТ – компьютерная томография
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОВ – общая выживаемость
ПР – парциальная резекция опухоли
РАПФ – ретроспективный анализ прогностических факторов
РОД – разовая очаговая доза
РТ – радиотерапия
РФ – Российская Федерация
СОД – суммарная очаговая доза
СТБ – стереотаксическая биопсия
СТР – субтотальная резекция опухоли
ТР – тотальная резекция опухоли
ЦНС – центральная нервная система
LQ-модель (LQM) – линейно-квадратичная модель