

На правах рукописи

ПИМЕНОВА Марина Михайловна

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

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

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

Москва – 2017 г.

Работа выполнена на кафедре онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор Волчегорский И.А.)

Научный руководитель:

- академик РАН, профессор **Важенин Андрей Владимирович**

Официальные оппоненты:

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

- доктор медицинских наук, **Кандакова Елена Юрьевна**, ФГБУ "Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, отделение дистанционной лучевой терапии, зав. отделением

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России

Защита состоится « 27 » ноября 2017 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997 г. Москва, ул. Профсоюзная д.86).

Автореферат разослан « » октября 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

З.С.Цаллагова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

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

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

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

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

Показано улучшение общей выживаемости пациентов с анапластическими астроцитомами, получившими 3-Д конформную лучевую терапию в сравнении с конвенциональной лучевой терапией. Детально проанализированы лучевые повреждения при проведении лучевой (химиолучевой) терапии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

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

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

Доказана взаимосвязь динамики когнитивных функций с результатами нейровизуального контроля.

Практическая значимость

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Конформная лучевая терапия как этап комплексной терапии пациентов с анапластическими астроцитомами улучшает показатели общей выживаемости. Для пациентов с глиобластомами основным фактором, определяющим эффективность облучения, является применение одновременно и в адъювантном режиме стандартной схемы химиотерапии, уровень планирования лучевой терапии при этом не оказывает значимого влияния на показатели выживаемости.
2. Проведение лучевой терапии, как этапа комплексного лечения, позволяет достичь улучшения в неврологическом статусе у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

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

Внедрение результатов работы

Результаты данной работы внедрены в учебно-педагогическую деятельность кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», в научно-практическую работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», ГБУЗ «Областной онкологический диспансер № 2» г. Магнитогорск, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер №3» г. Копейск.

Апробация диссертации

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

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

Публикации

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

Объем и структура работы

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В данное исследование вошло 186 пациентов с диагнозом злокачественные глиомы головного мозга, находившихся на стационарном лечении с 2004г. по 2015 год в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Челябинский областной клинический онкологический диспансер».

Критерии включения в исследование: 1) возраст более 18 лет, 2) первичные больные со ЗГ головного мозга с обязательным морфологическим подтверждением, 3) 1-4 прогностический класс, согласно классификации RPA. Критерии исключения из исследования: 1) 5 прогностический класс, согласно классификации RPA, 2) наличие лабораторного, инструментального рецидива злокачественной глиомы головного мозга, после проведенного лечения, 3) пациенты с индексом Карновского менее 70%.

С учетом задач и целей данного исследования все пациенты были разделены на две группы: I группа (n=90) – пациенты которым проведена 2-D конвенциональная ЛТ, II группа (n=96) – с проведением 3-D конформной ЛТ. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Средний возраст пациентов составил- 50.2 года. С учетом начала лучевой терапии все пациенты как I, так и II группы были

разделены на 4 временных интервала, с преобладанием сроков от 20 до 30 дней в обеих сравниваемых группах.

Группу пациентов с проведением 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапии составили 90 пациентов: 58,3%(n=42) из них составляли мужчины и 41,7%(n=48) женщины. Средний возраст составил 50.83 года. Преобладала правосторонняя локализация опухолевого процесса с расположением в теменной, височной и лобной долях. По морфологическому заключению преобладали пациенты с ГБ 75.6%(n=68). В большинстве случаев пациентам была проведена субтотальная резекция опухоли (93,3%), тотальное удаление было проведено у 6.7%

В группу с проведением 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии вошло 96 пациентов. Средний возраст - 50.7 лет, из них женщин 41,7%(n=40) и 58,3% мужчин(n=56). Соотношение правосторонней и левосторонней локализации 1:1. Наиболее часто опухолевый процесс локализовался в височной и теменной долях. Морфологическое соотношение между пациентами с ГБ и АА примерно 2:1. Во II группе 100% случаев было проведено субтотальное удаление опухоли. Пациентам I группы дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтической установке «TheratronEquinox», пациентам II группы проведен курс конформной лучевой терапии на линейном ускорителе «ElektaSynergy». Всем пациентам со ЗГ головного мозга подведена суммарная очаговая доза 60Гр, в традиционном режиме фракционирования, 5 раз в неделю. В группе пациентов с ГБ дополнительно проводилась химиолучевая терапия препаратом Темозоломидом в дозе 75мг/м² перед каждым сеансом облучения, с последующим проведением 6 циклов адьювантно.

Статистических различий между группами выявлено не было.

Оценка лучевых повреждений после проведения лучевой терапии проведена по следующим показателям: 1) сопоставление динамики неврологического статуса. 2) выраженность когнитивных нарушений по данным опросника MMSE.

Статистическая обработка данных производилась при помощи пакетов прикладных программ MicrosoftExcel, IBMSPSSStatisticsVersion 20 (IBM).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комплексной терапии пациентов со

злокачественными глиомами головного мозга в исследуемых группах

Медиана общей выживаемости всех пациентов составила - 13 месяцев (рис. 1). Показатели однолетней выживаемости составили 51,1 %, 2-х летней -18,1% ; 3-х- летней -7,3% соответственно ($p=0.03$). Более подробно данные отражены на рисунке 1.

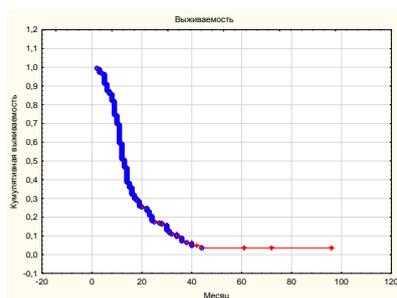


Рис. 1 Показатели общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

При оценке показателей ОВ в зависимости от методики проведённой лучевой терапии (рисунок2) были получены следующие данные: медиана ОВ в I группе составила 12 мес., а во II группе. – 14 мес., 1, -летняя общая выживаемость 44,4% и 57,3% соответственно. Отмечено достоверное увеличение 2-х летней ОВ во II группе по сравнению с I-й 22,4 % против 13,3% ($p<0.05$). Показатели 3-х летней выживаемости составили 6,7% и 7,2% соответственно ($p=0,03$).

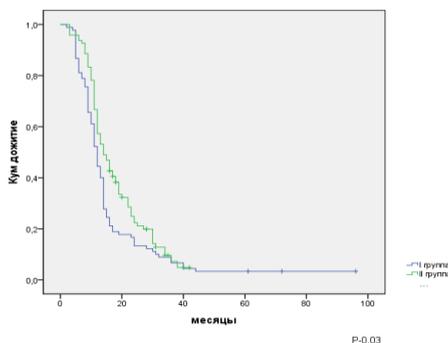


Рис. 2 Общая выживаемость пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от уровня планирования при проведении лучевой (химиолучевой) терапии.

Таким образом, отмечено повышения ОВ пациентов со злокачественными глиомами головного мозга при применении 3-D конформной лучевой (химиолучевой терапии) по сравнению с больными, которым проведена 2-D конвенциональная ЛТ (ХЛТ).

Исследование влияния методики лучевой терапии на результаты общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга с учетом прогностических факторов

Медиана ОВ у пациентов с выполнением субтотального удаления опухоли была достоверно выше во II группе по сравнению с пациентами I группы и составила 14 месяцев и 11 месяцев соответственно ($p < 0.05$). Показатели 1-летней ОВ I и II групп составили 45,2% и 57,3% ($p = 0.05$). Показатели 2-х летней ОВ так же были лучше у пациентов II группы 22,4% и 14,3% соответственно ($p = 0.04$). Показатели 3-х летней ОВ в обеих исследуемых группах составили 7,1% и 7,2% соответственно ($p = 0.04$). Более подробно данные представлены на рисунке 3.

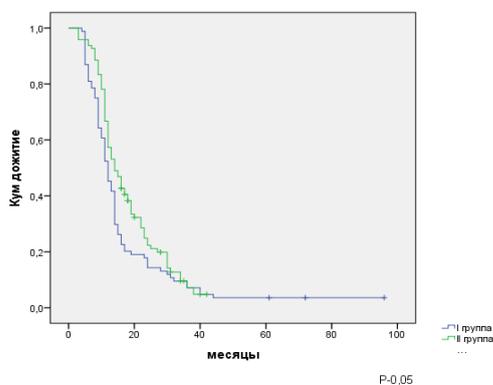


Рис. 3 Показатели общей выживаемости пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в исследуемых группах с учетом хирургического лечения.

При анализе сроков начала лучевой терапии после хирургического лечения, мы не получили достоверного различия ($p = 0,86$), как при более раннем начале ЛТ (сроки от 10 до 30 дней), так и отдаленные сроки (более 30 дней). Данные исследования представлены на рисунках 4 и 5.

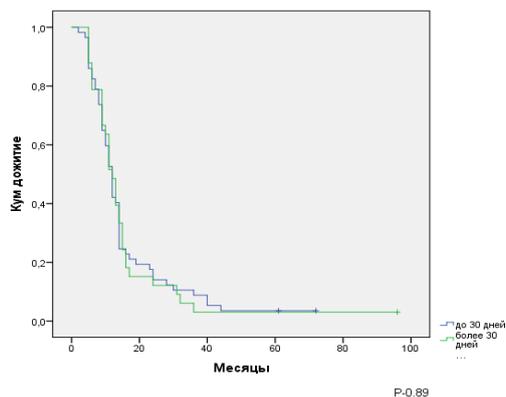


Рис. 4 Показатели общей выживаемости пациентов I группы в зависимости от интервала до начала лучевой терапии.

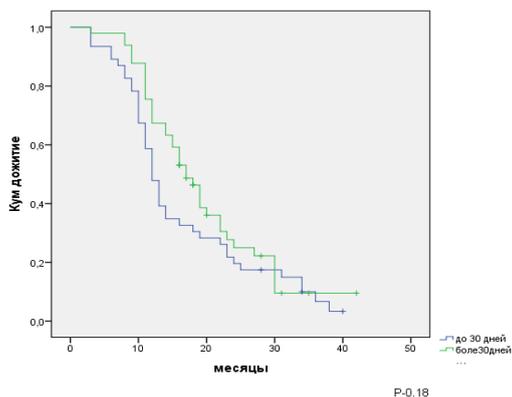


Рис. 5 Показатели общей выживаемости пациентов II группы в зависимости от интервала до начала лучевой терапии.

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

Отмечено, незначительное увеличение показателей ОВ пациентов I группы в возрастной подгруппе до 50 лет, по сравнению с больными старше 50 лет 13 и 11 месяцев соответственно ($p=0.18$). Показатели 1-летней выживаемости составили 31,8% и 44,3% ($p=0.82$); 2-х летней выживаемости 18,9% и 9,4% соответственно ($p=0.64$), 3-х летняя выживаемость 8,8% против 3,8% ($p=0.26$). Показатели ОВ пациентов I и II групп представлены на рисунках 6,7.

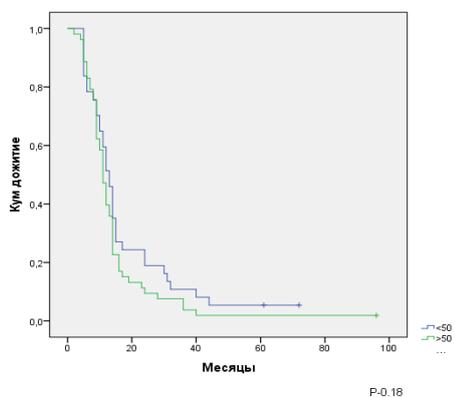


Рис. 6 Показатели общей выживаемости у пациентов I группы в зависимости от возраста.

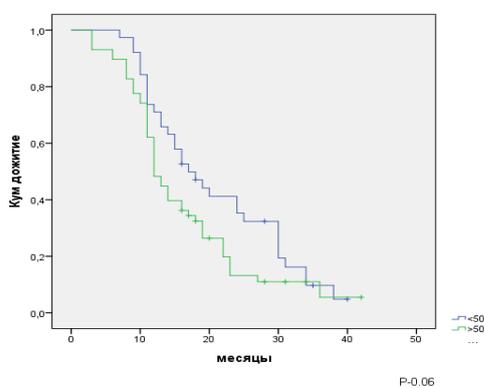


Рис. 7 Показатели общей выживаемости у пациентов II группы в зависимости от возраста.

Медиана ОВ пациентов II группы так же была выше у пациентов более молодого возраста и составила 17 и 12 месяцев соответственно ($p=0,66$). Аналогичные показатели прослеживаются и в результатах 1-летней ОВ 71,1% против 48,3% в более старшей возрастной группе ($p=0,74$). Показатели 2-х и 3-х летней выживаемости составили 35,3%-13,2% и 5,1% - 5,5% соответственно ($p>0,05$).

Таким образом, применение лучевой терапии наиболее эффективно у молодых пациентов, в сравнении со старшей возрастной группой.

У пациентов с глиобластомами не выявлено достоверного увеличения ОВ как при применении 2-Дконвенциональной лучевой терапии по сравнению с 3-Дконформной лучевой терапией медиана ОВ 12 и 13 мес ($p=0,08$). Практически аналогичные значения отмечены в показателях 1-летней, 2-х выживаемости 48,5% и 51,4%; 48,5 и 51,5% соответственно ($p>0,05$). Данные представлены на рисунке 8.

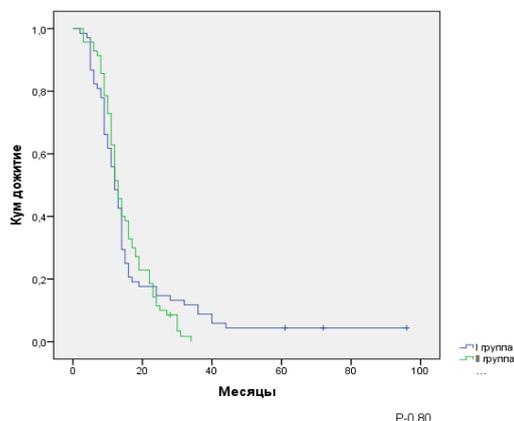


Рис.8 Общая выживаемость пациентов с глиобластомами головного мозга.

При дополнении Темозоломида в схему лечения пациентов с ГБ, отмечено увеличение медианы ОВ в обеих группах, в сравнении с пациентами, получившими облучение без химиотерапии: 14 и 9 месяцев соответственно ($p<0,05$). Показатели однолетней ОВ также были выше у пациентов с проведением химиолучевой терапии 63,8 против 20,8% у пациентов I группы, 59,6% и 27,8% больных II группы ($p=0,03$). Схожая картина отмечается в показателях 2-х летней ОВ 18,2% и 4,2%, у пациентов I группы, практически

аналогичные данные и в результатах лечения пациентов II группы 13,5 против 4,6% соответственно ($p=0,05$). Данные отражены на рисунках 9 и 10.

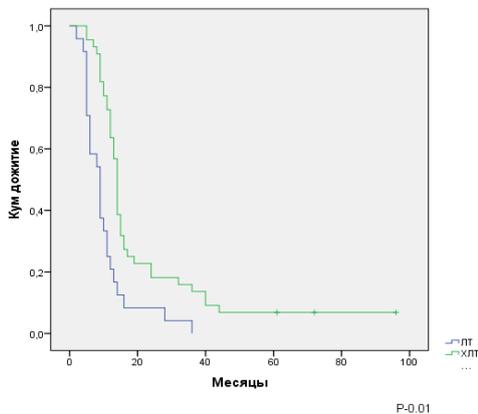


Рис. 9 Общая выживаемость пациентов I группы с учетом применения Темозоломида.

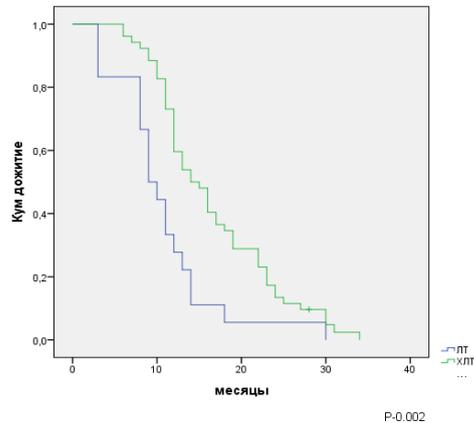


Рис. 10 Общая выживаемость пациентов II группы с учетом применения Темозоломида.

Таким образом, проведение химиолучевого лечения у пациентов с ГБ улучшает эффективность лечения и увеличивает общую выживаемость в независимости от методики проведенного лечения.

Отмечено достоверное увеличение медианы ОВ у больных с морфологическим диагнозом анапластическая астроцитома, при проведении 3-D конформной ЛТ, по сравнению с пациентами с 2-D конвенциональной ЛТ, 34 мес. и 11 мес., 1-летняя выживаемость 73,1% и 31,8%, 2-х летняя 58,6% против 17,1% соответственно, трехлетняя выживаемость достигнута только у пациентов II группы -33,5% ($p<0,05$). Полученные данные изображены на рисунке 11.

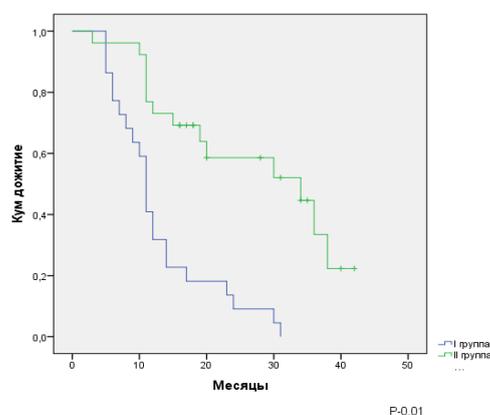


Рис. 11 Общая выживаемость пациентов с анапластическими астроцитомами.

Таким образом, применение методики 3-D конформной ЛТ, достоверно улучшает отдаленные результаты лечения у пациентов с АА, по сравнению с 2-D конвенциональной.

Оценка лучевых повреждений у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга

Неврологический статус - важный компонент, отражающий лучевые повреждения. Более подробно данные групп согласно показателям неврологического статуса отражены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели неврологического статуса в исследуемых группах.

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

Так в группе пациентов с проведение 2-D конвенциональной лучевой (химиолучевой) терапией отмечена положительная динамика неврологического статуса после проведения лечения у 28.5%. Отрицательная динамика зафиксирована в 1% ($p < 0.05$). Данные отражены в таблице 2.

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

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

В группе пациентов 3-D конформной лучевой (химиолучевой) терапии у 9,4% пациентов отмечена положительная динамика после проведенного лечения. Стабилизация неврологического статуса в 29,2% случаев. Отрицательной динамики отмечено не было ($p < 0.05$). Данные отражены в таблице 3.

Таблица 3. Динамика неврологического статуса при проведении 3-Dконформной ЛТ (ХЛТ) у пациентов со ЗГ головного мозга.

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

Таким образом, проведение лучевой терапии в целом положительно влияет на пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, приводя к уменьшению грубого неврологического дефицита, по сравнению с исходным уровнем.

Проведена оценка выраженности когнитивных нарушений у 45 пациентов с проведением 3-D конформной ЛТ, согласно критериям MMSE включающей в себя: оценку внимания, короткой и долговременной памяти, зрительно-пространственной ориентации и слухового восприятия, каллиграфии. Результат теста получался путем суммации результатов по каждому из пунктов. Исследование проведено до начала лучевой терапии, после ее окончания, спустя 1 и 3 месяца.

Среднее значение показателя MMSE составило 25.9 ± 4.45 баллов до начала лечения и 26.1 ± 4.3 баллов непосредственно после окончания ЛТ. Через 1 месяц и 3 месяца после завершения курса ЛТ показатели MMSE составили 25.76 ± 3.77 баллов и 25.98 ± 3.85 баллов соответственно ($p = 0.08$).

Таблица 4. Общие показатели когнитивного статуса пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

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

Не отмечено достоверного влияния морфологической формы опухоли на динамику когнитивных функций в процессе ЛТ (таблица 5).

Таблица 5. Показатели когнитивного статуса у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга с учетом морфологии.

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

Оценивая показатели динамики когнитивных нарушений в зависимости от возраста (таблица 6), нами не отмечена отрицательная динамика как в группе пациентов до 60 лет, так и в более старшей возрастной группе (p<0.05).

Таблица 6. Показатели когнитивных нарушений у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от возраста.

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

Известно, что проведение лучевой терапии и облучение гиппокампа может вызвать когнитивные нарушения. Наш анализ не показал усугубление когнитивных функций как у пациентов, получивших максимальную дозу на гиппокампы 60Гр с локализацией опухоли в височной области, так при получении минимальной дозы в 5Гр при расположении опухоли в лобных долях. Более подробно данные отражены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7. Показатели дозной нагрузки на гиппокамп у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

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

Таблица 8. Показатели когнитивных нарушений у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга в зависимости от локализации опухоли.

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

Не менее интересным на наш взгляд стало проведение сопоставления динамики когнитивных функций и данных МРТ исследования головного мозга в динамике через 1-3 месяца после окончания лучевой терапии (таблицы 9 и 10). Для оценки посттерапевтического эффекта при МРТ исследовании были использованы критерии Macdonald и RANO. У 17 пациентов после окончания ЛТ в сроки от 1 до 3 месяцев стабильными были как когнитивные показатели, так и опухолевый процесс по данным МРТ контроля. В 12 случаях ухудшение когнитивных показателей совпадало с данными МРТ о продолженном росте злокачественных глиом головного мозга.

Таблица 9. Показатели динамики MMSE у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

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

Таблица 10. Показатели динамики когнитивных нарушений в зависимости от опухолевой прогрессии.

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

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

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что благодаря внедрению в онкологическую практику методики конформной лучевой терапии, позволило не только достоверно улучшить показатели общей выживаемости и улучшить качество жизни данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Сеницын А.В. Отдалённые результаты комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга // Материалы XVII Рос.онкологического конгр. «Злокачественные опухоли».- 2013. – №2. – С. 161-162.
2. Пименова М.М., Сеницын А.В., Нейвирт Е.В. Отдаленные результаты комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга // Онкология. – 2014. – №1. – С. 78-79.
3. Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Сеницын А.В. Влияние сроков начала лучевой терапии после хирургического лечения при злокачественных глиомах головного мозга //Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. «Инновационные технологии в ядерной медицине». – Челябинск, 2014. – С. 56-57.
4. Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Сеницын А.В. Влияние прогностических факторов на общую выживаемость больных со злокачественными глиомами головного мозга // Всероссийская конф. молодых ученых-онкологов «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии. – 2014. – прил. №1. –С. 100

5. Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Сеницын А.В. Конформная лучевая терапия, как один из факторов, влияющих на общей выживаемости при комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга // Сб. материалов XII международной конф. «Забабахинские научные чтения». – Снежинск, 2014. – С. 258-259.
6. Пименова М.М., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Сеницын А.В., Нейвирт Е.В. Факторы эффективности лучевой терапии злокачественных глиом головного мозга // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журн. – 2014. – №3 (03). – С. 225-226.
7. Пименова М.М., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Нейвирт Е.В., Ложков А.А., Сыролева К.Н. Влияние лучевой терапии на когнитивные функции у больных с глиальными опухолями головного мозга // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. Евразийский онкологический журн. – 2014. – №3 (03). – С. 236.
8. **Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Сеницын А.В. Влияние интервала между хирургическим лечением и началом лучевой терапии на общую выживаемость, при злокачественных глиомах головного мозга // Онкология. Журнал имени П.А. Герцена.– 2014. – № 6. – С. 28-31.**
9. Пименова М.М., Давыдова О.Н., Нейвирт Е.В. Когнитивные нарушения при комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга // Материалы VI международной (XIII итоговой) научно- практической конференции молодых ученых, посвященной 70-летию Победы. – Челябинск, 2015. – С. 45-46.
10. Пименова М.М., Давыдова О.Н., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю., Ложков А.А., Нейвирт Е.В. Анализ когнитивных нарушений у больных со злокачественными глиомами головного мозга, получивших лучевую терапию // Материалы конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Сибирский онкологический журнал.– 2015.– С. 67-68.
11. **Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Нейвирт Е.В., Давыдова**

О.Н Влияние лучевой терапии на выраженность когнитивных нарушений у пациентов при комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга // Паллиативная медицина и реабилитация.- 2015. – №2. – С. 24-27.

12. Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Нейверт Е.В., Давыдова О.Н Когнитивные нарушения у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга // Уральский медицинский журнал «Онкология» . – 2012. – №7. – С. 9-12.

13. Пименова М.М., Давыдова О.Н., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю., Ложков А.А., Нейверт Е.В Когнитивные нарушения у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга при проведении конформной лучевой терапии // Материалы XIX Российского Онкологического конгр. «Злокачественные опухоли». – 2015. – №4, спец.вып. 2. – С. 170.

14. Пименова М.М., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Ложков А.А., Сыролева К.Н Опыт применения лиофилизированной формы Темозоломида у больных со злокачественными глиомами // Вестник ЮУрГУ, серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2015. - №15. – С. 53-59.

15. Пименова М.М., Давыдова О.Н., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю., Ложков А.А Отдаленные результаты лечения злокачественных глиом головного мозга с применением послеоперационной конформной лучевой терапии // Материалы IX съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии Евразийский онкологический журн. – 2016. – №2. – С. 550.

Список сокращений

АА- анапластические астроцитомы

ГБ-глиобластомы

ДГТ – дистанционная гамма-терапия

ЗГ-злокачественные глиомы

ИК- индекс Карновского

ЛТ – лучевая терапия

МРТ- магнитно- резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОВ – общая выживаемость

ПЭТ- КТ – позитронно -эмиссионная компьютерная томография

РОД - разовая очаговая доза

СОД – суммарная очаговая доза

СТУ- субтотальное удаление

ТУ- тотальное удаление