

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РЕНТГЕНРАДИОЛОГИИ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ШЕВЧЕНКО ТАТЬЯНА АЛЕКСЕЕВНА

**ДИСТАНЦИОННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С  
ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ  
СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

академик РАН, профессор

Солодкий Владимир Алексеевич,

д.м.н. Измайлов Тимур Раисович

**Москва – 2022**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Характеристика анализируемых групп пациентов с глиомами высокой степени злокачественности .....	46
2.2. Методика послеоперационной радиотерапии первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности .....	49
2.3. Методика гипертермической электротерапии (онкотермии) .....	53
2.4. Оценка эффективности и переносимости адъювантной дистанционной радиотерапии пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.....	56
2.5. Статистическая обработка данных.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ РАДИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ.....	60
3.1. Общая выживаемость .....	60
3.2. Безрецидивная выживаемость .....	73
3.3. Оценка переносимости адъювантной дистанционной радиотерапии пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности с применением методики последовательного буста и в сочетании с онкотермией.....	84
3.4. Регрессионный анализ выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.....	89

3.5.Разработка алгоритма адъювантного лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности на основании применения последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией .....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95
ВЫВОДЫ.....	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АА – анапластическая астроцитома
- АХТ – адъювантная химиотерапия
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БЭД – биологически эффективная доза
- ВГЧ-6 - вирус герпеса 6 типа
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВСЗ - высокой степени злокачественности
- ВЧГ – внутричерепная гипертензия
- ГВСЗ – глиомы высокой степени злокачественности
- ГТ - гипертермия
- ГМ – головной мозг
- ГБМ – глиобластома
- Глиобластома NOS - глиобластома Not Otherwise Specified, без дополнительного уточнения
- ГНСЗ – глиомы низкой степени злокачественности
- Гр – Грей, единица поглощенной дозы
- ДИ – доверительный интервал
- ЗНО – злокачественные новообразования
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- КТ – компьютерная томография
- МКБ – международная классификация болезней
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МХТ - монокимиотерапия
- ОВ – общая выживаемость
- ОТ - онкотермия
- ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
- РОД – разовая очаговая доза

РТ – радиотерапия

СОД – суммарная очаговая доза

СТБ – стереотаксическая биопсия

СТР – субтотальная резекция опухоли

ТР – тотальная резекция опухоли

ФГБУ РНЦРР МЗ РФ – федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России

ХТ – химиотерапия

ХЛТ – химиолучевая терапия

ЦНС – центральная нервная система

BVZ – Бевацизумаб

CBTRUS - Central Brain Tumor Registry of the United States, Регистр опухолей центральной нервной системы США

CTV – клинический объем облучения

Dd – PCR – цифровая капельная ПЦР

EGFR – трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста

FDA - Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

GBM – глиобластома

GTV – объем видимой опухоли

IDH - фермента изоцитратдегидрогеназа

IMRT - радиотерапия с модуляцией интенсивности

LQ-модель (LQM) – линейно-квадратичная модель

MGMT - O-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, фермент репарации ДНК

MYC - протоонкогенный белок, фактор транскрипции, который у человека кодируется геном MYC

MYCN – клеточный протоонкоген семейства транскрипционных факторов, кодирующий один из ядерных белков, участвующих в создании транскрипционных регуляторных комплексов

qRT – ПЦР – Полимеразная цепная реакция в реальном времени

PCV - прокарбазин + ломустин + винкристин

PTEN - геном-супрессор опухолевого роста

PTV – планируемый объем облучения

RANO – Response Assessment in Neurooncology criteria, критерии оценки ответа в нейроонкологии

SV40 - Simian vacuolating virus 40, обезьяний вакуолизирующий вирус 40

T2-FLAIR – T2- взвешенные изображения МРТ с ослаблением сигнала от свободной жидкости

TMZ – Темозоламид

TP53 - ген, обнаруженный на 17-й хромосоме, который кодирует белок p53, участвующий в различных аспектах клеточного цикла, включая гибель клеток

TTF - Tumor Treating Field, терапия электрическими полями

VCR – Винкристин

VMAT - ротационное объёмно-модулированное облучение

WBRT – облучение всего объема головного мозга

WHO - World Health Organization, Всемирная организация здравоохранения

19q – длинное плечо 19-й хромосомы

3DCRT – 3D- конформная дистанционная радиотерапия

## Введение

На сегодняшний день как первичные, так и вторичные злокачественные опухоли головного мозга представляют собой значительную проблему для здравоохранения любого государства. При этом, современные эпидемиологические исследования демонстрируют отчетливую тенденцию к увеличению числа как первичных опухолей в среднем в 1.5 раза за десятилетие [7, 118, 120], так и значительный рост вторичных опухолей головного мозга [121, 122]. Глиомы высокой степени злокачественности (ВСЗ) являются агрессивными опухолями, характеризующиеся быстрыми темпами роста, инвазивностью, высокой частотой рецидивирования и неблагоприятным прогнозом даже после их тотально удаления [118]. В частности, при глиобластоме (ГБМ) медиана выживаемости больных составляет 14,6 месяцев, а 2-летняя выживаемость – 27% [19, 21, 77, 118]. Получившие широкий общественный резонанс истории болезни и смерть Дмитрия Хворостовского, Жанны Фриске и сенатора Джона Маккейна наглядно показали, что проблема эффективного лечения глиом высокой степени злокачественности является глобальной и весьма далека от окончательного решения.

Стандартом лечения высокозлокачественных глиом головного мозга является хирургическая резекция с последующей лучевой или химиолучевой терапией [1, 3]. Несмотря на совершенствование методов хирургии, радиотерапии, системной лекарственной терапии, не удаётся значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с этой патологией [11]. В связи с этим актуальным вопросом является поиск новых методик повышения чувствительности опухоли к радиотерапевтическому и химиорадиотерапевтическому лечению. При этом, в целом, сочетание радиотерапии (РТ) и химиотерапии (ХТ) с гипертермией (ГТ) выглядит многообещающим методом для лечения злокачественных новообразований [52]. Следует также подчеркнуть, что большое количество исследований

показывает, что ГТ подавляет ангиогенез, повышает химио- и радиочувствительность, а также индуцирует повышение концентрации медикаментозных препаратов в опухоли [61]. Однако ГТ имеет и ряд ограничений в клиническом применении. Так, в частности, она может увеличивать отек и внутричерепное давление, оказывать, в какой-то мере, негативное воздействие на здоровые ткани в зоне нагрева, а также требует инвазивных методик контроля температуры [69].

В то же время, усовершенствованный метод ГТ, называемый онкотермией обладает вполне приемлемым профилем токсичности, не вызывает отек головного мозга и не ухудшает качество жизни онкологических пациентов [69, 150]. При этом, основным действующим фактором гипертермической электротерапии является модулированное электрическое поле, а собственно гипертермия отвечает лишь за 25-30% общей эффективности [149]. Отсутствие необходимости в высокой мощности и температуре придает электротерапии уникальную безопасность и позволяет обойтись без инвазивной термометрии, что предопределяет удобство и простоту в ее повседневном применении [13].

Несомненно, что в процессе дистанционной радиотерапии весьма важным этапом является предлучевая подготовка с определением мишени облучения при оконтуривании. Для снижения когнитивных постлучевых реакций ряд авторов предлагает проводить РТ с применением boost-технологии, уменьшая объем после СОД 46Гр [104, 108].

Следует также подчеркнуть и тот факт, что возможным направлением дальнейшего движения в сторону улучшения результатов лечения первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности является оптимизация программы радиотерапии, а также сочетание стандартных методик радикального лечения с гипертермической электротерапией. Однако, при этом, остается и ряд нерешенных вопросов, так как существующие на сегодняшний день исследования в области применения онкотермии в лечении высокозлокачественных глиом головного мозга не позволяли сформировать



однозначные показания и рекомендации по использованию данного метода в клинической практике.

**Цель исследования:** оценить эффективность адъювантной конформной дистанционной радиотерапии с применением последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией у пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

**Задачи исследования:**

1. Уточнить методику применения последовательного буста при проведении дистанционной радиотерапии у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ (РОД 2Гр до СОД 46Гр и буст до СОД 60Гр).
2. Обосновать целесообразность применения гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии по методике последовательного буста для лечения пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.
3. Провести анализ результатов радиотерапии пациентов с глиомами высокой степени злокачественности в стандартном режиме, с применением последовательного буста в самостоятельном режиме и в сочетании с гипертермической электротерапией.
4. Оценить токсичность и изучить переносимость пациентами с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности адъювантной гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии.
5. Разработать оптимальный алгоритм адъювантного лечения больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

**Научная новизна**

Разработана и клинически апробирована защищенная патентом новая методика проведения онкотермии в сочетании с конформной дистанционной радиотерапией у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ. Детализирована и адаптирована к применению в клинической практике методика оконтуривания при проведении радиотерапии с последовательным бустом у пациентов с первичными глиомами ВСЗ. Впервые применена

комплексная методика лечения первичных глиом головного мозга ВСЗ, включающая адъювантный курс химиолучевой терапии с последовательным бустом на фоне гипертермической электротерапии. Разработана собственная шкала оценки токсичности проводимого лечения для изучения переносимости пациентами с глиомами головного мозга ВСЗ адъювантной гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии с использованием последовательного буста.

### **Практическая значимость**

Алгоритм комплексного лечения глиом головного мозга высокой степени злокачественности, предусматривающий применение онкотермии на фоне дистанционной радиотерапии с последовательным сокращением объема облучения, может быть рекомендован к практическому применению в онкологических учреждениях в составе адъювантного лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ без смещения его срединных структур и распространения на них опухолевого процесса.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Методика последовательного сокращения объема облучения при проведении дистанционной радиотерапии не увеличивает частоту рецидивов у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности по сравнению со стандартной методикой облучения.
2. Применение дистанционной радиотерапии с использованием методики последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по сравнению с проведением радиотерапии в стандартном режиме.

### **Внедрение результатов исследования в клиническую практику**

Предложенная методика внедрена в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, в том числе 1 работа в журнале, индексируемом в системе Scopus.

## **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации представлены на научно – практической конференции в рамках IV Конгресса Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, 21-25 сентября 2020 года), на научно – практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, научно – практическая конференция в рамках V Конгресса Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, 19-21 сентября 2021 года). Апробация диссертации состоялась 8 декабря 2021 года на совместном заседании научно-практической конференции и совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 172 источников, из них 18 отечественных и 154 иностранных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 37 рисунками.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **Эпидемиология**

Глиомы высокой степени злокачественности остаются практически неизбежно фатальным заболеванием, характеризующимся быстрым клиническим течением и плохим прогнозом.

Следует отметить тот факт, что за последние годы отмечено увеличение заболеваемости первичными опухолями головного мозга. Так, например, в России число больных с впервые установленным диагнозом злокачественная опухоль головного мозга и других отделов нервной системы в 2008 г. составило 6668, а в 2018 г. – уже 8924, а, в целом, общий прирост заболеваемости за 10 лет (2008-2018 г.г.) увеличился на 32,80% [7].

Глиомы высокой степени злокачественности среди первичных опухолей головного мозга составляют 42%, а из общего количества всех глиальных опухолей астроцитомы grade III и глиобластомы составляют 75% [4].

Согласно данным Американского регистра опухолей нервной системы (CBTRUS), ГБМ является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью головного мозга, составляющей примерно 57% всех глиом и 48% всех первичных злокачественных опухолей ЦНС со средней выживаемостью больных всего 15 месяцев [86, 121]. При этом, уровень заболеваемости при глиобластоме головного мозга в различных странах варьируется от 0,59 до 3,69 на 100 000 человек и является самым высоким среди злокачественных первичных опухолей головного мозга [45,59, 153].

В детском возрасте глиобластома возникает крайне редко [121] и обычно ее диагностирует уже у пациентов пожилого возраста. При этом, медиана возраста при постановке диагноза составляет 64 года [32], достигая пика в 75–84 года и снижаясь после 85 лет [32, 121].

В целом, частота возникновения глиобластомы головного мозга у мужчин в 1,6 раза выше по сравнению с женщинами, в 2,0 раза выше у кавказцев, по сравнению с африканцами и афроамериканцами и меньше у азиатов и американских индейцев [95, 116].

При этом, в глобальном масштабе, заболеваемость глиобластомой наиболее высока в Северной Америке (США), Австралии, а также в Северной и Западной Европе [95].

Глиомы высокой степени злокачественности чаще всего локализуются супратенториально (лобные, височные теменные и затылочные доли), с наибольшей частотой в лобной доле и нескольких долях, за которыми следуют по частоте височные и теменные области [152].

Редко высокозлокачественные глиомы локализуются в мозжечке и крайне редко в спинном мозге [19,48]. Мозжечковая локализация ГБМ чаще встречается у относительно молодых пациентов (50–56 лет), а супратенториальное расположение преобладает у более пожилых пациентов больных (62–64 года), с весьма редким расположением у этой возрастной группы опухоли в мозжечке (0,4–3,4%) [23, 85].

Следует отметить, что около 5% случаев возникновения глиобластом связаны с редкими наследственными синдромами, такими как нейрофибро-митозы 1 и 2 типов и синдромами Ли-Фраумени и Тюрко [66, 67].

У большинства пациентов глиобластомы носят спорадический характер, без генетической предрасположенности [5, 87].

### **Классификация**

Нейроэпителиальные опухоли представляют собой гетерогенную группу новообразований, включающая в себя опухоли астроцитарного и олигодендроглиального ряда, эпендимомы, нейрональные и смешанные опухоли. При этом, большинство авторов называют глиомами только опухоли астроцитоцитарного и олигодендроглиального ряда, которые составляют самую многочисленную подгруппу нейроэпителиальных опухолей. Согласно классификации ВОЗ глиомы имеют от I до IV степени злокачественности [99].

Так, например, глиомы Grade I – это, в принципе доброкачественные опухоли (пилоидная астроцитома, субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома). Глиомы Grade II – являются уже инфильтративными опухолями низкой степени злокачественности (диффузная астроцитома олигодендроглиома, олигоастроцитома, плеоморфная астроцитома или ксантоастроцитома). Глиомы Grade III - это анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитома. И, наконец, глиомы Grade IV – это глиобластома и глиосаркома.

Следует подчеркнуть, что глиомы Grade III и IV в связи со схожим прогнозом и подходами к специальному лечению принято объединять в понятие «глиомы высокой степени злокачественности».

Имеются экспериментальные доказательства того, что глиобластома содержит субпопуляцию клеток высококой онкогенности (стволовые клетки ГБМ), наличие которых и связано с возникновением рецидива опухоли, что также указывает на способность глиобластом дифференцироваться в несколько клонов (линий) опухолевого генеза [35, 43, 161].

Глиобластомы головного мозга разделяют на первичные и вторичные. Первичная ГБМ возникает *de novo* без признаков менее злокачественного предшественника, тогда как вторичная ГБМ развивается из первоначально диффузной астроцитомы низкой степени злокачественности (диффузная астроцитома Grade II WHO) или анапластической астроцитомы (Grade III WHO). В большинстве случаев (90%) глиобластомы являются первичными [116], развивающиеся у пациентов, как правило, старшего возраста (средний возраст = 55 лет), по сравнению с пациентами с вторичной ГБМ (средний возраст = 40 лет). Генетическими изменениями, типичными для первичной ГБМ, являются сверхэкспрессия EGFR, мутация PTEN, и потеря аллелей хромосомы 10 [55, 115, 116], тогда как генетические изменения, более часто наблюдаемые при вторичной ГБМ, включают мутации IDH1, мутации TP53 и потерю гетерозиготности 19q [22, 55, 56, 112, 115, 163]. Мутация IDH1 связана с лучшим исходом и увеличением общей выживаемости [166]. Интересно, что

мутации IDH1 также обнаруживаются в 80% диффузных астроцитом и анапластических астроцитом, предшественников вторичной ГБМ, и менее чем в 5% первичных ГБМ [42, 124, 163].

Из этого следует, что мутация IDH1 является надежным объективным молекулярным маркером вторичной ГБМ по клиническим и патологическим критериям [116].

Согласно классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ (2016 г.) [99], ГБ делится на следующие группы:

- глиобластома IDH-дикий тип, встречается примерно в 90% случаев, соответствует первичной ГБМ, преобладает у пациентов старше 50 лет [82,116].
- глиобластома IDH-мутантная, составляет 10% случаев, как правило, это вторичная ГБМ, которой предшествует диффузная глиома низкой степени злокачественности, чаще возникает у молодых пациентов [82,116].
- глиобластома NOS, такой диагноз используется для тех ситуаций, когда невозможно провести полную оценку IDH.

## **Морфология**

Гистологические признаки глиобластомы включают клеточный полиморфизм, ядерную атипию, высокий митотический индекс [99] и микроваскулярную пролиферацию или неоваскуляризацию.

Глиобластома - это гипоксическая и протромботическая [113] опухоль, которая способствует компенсаторной неоваскуляризации, вызванной секрецией проангиогенных факторов, что приводит к местной гиперплазии сосудов, застою и тромбозомболической окклюзии сосудов, которые, в свою очередь, усиливают гипоксию и ускоряют прогрессирование (рисунок 1)

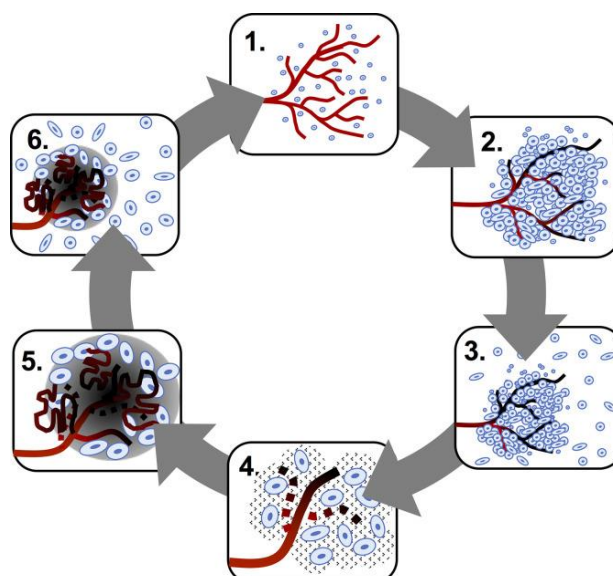


Рисунок 1. Цикл гипоксия-неоваскуляризация при глиобластоме [118].

Согласно данным рис. 1: 1. Клетки глиомы потребляют кислород, обеспечиваемый функциональной сосудистой сетью. 2. Повреждение эндотелия, протромботические факторы и повышенное давление в областях с высокой плотностью клеток глиомы вызывают вазоокклюзию и некроз. 3. Клетки периваскулярной глиомы переключаются на «готовый» фенотип в зависимости от наличия гипоксии. 4. Псевдопалисадные клетки глиомы секретируют проангиогенные факторы. 5. Проангиогенные факторы стимулируют образование aberrантной, высокопроницаемой новой сосудистой сети, что приводит к усилению гипоксии и ускоренному прогрессированию. 6. Псевдопалисадные клетки мигрируют в новую сосудистую сеть, где цикл начинается заново [118].

Следует подчеркнуть, что псевдопалисады (рис. 2), являющиеся патогномичным признаком глиобластомы, представляют собой плотно упакованные ряды клеток, которые окружают геморрагические некротические очаги, в которых обнаруживается множество тромбированных сосудов [139].

Дополнительный вариант глиобластомы, который был добавлен в классификацию ВОЗ (2016 г.), представляет собой эпителиоидный тип, объединяющий гигантоклеточную ГБМ и глиосаркому под эгидой IDH-дикого типа [130].



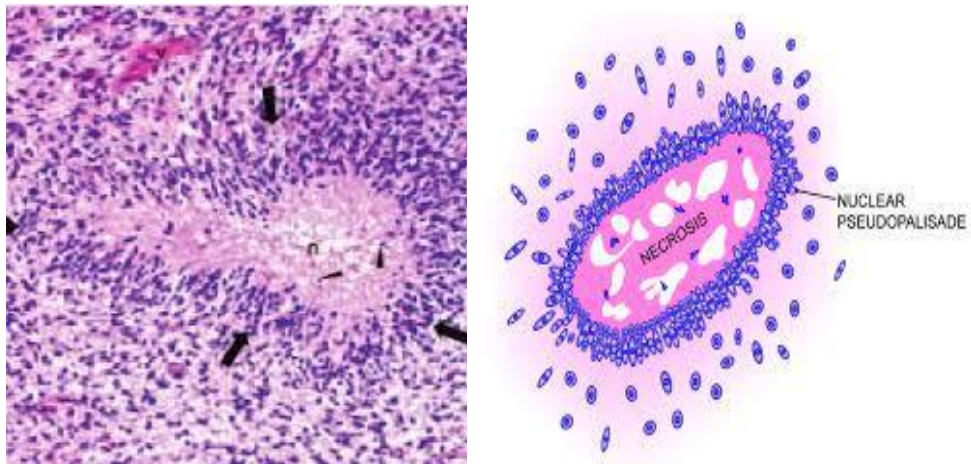


Рисунок 2. Изображение псевдопалисадов. Стрелками обозначен ободок из опухолевых клеток, окружающий область некроза [167].

ГБМ с примитивным нейронным компонентом (ранее упоминавшийся в литературе как GBM с PNET-подобным компонентом), обычно состоит из диффузной астроцитомы любой степени злокачественности (или - в редких случаях олигодендроглиомы), которая имеет хорошо разграниченные узелки, содержащие примитивные клетки, которые демонстрируют нейрональную дифференцировку, а иногда и MYC или MYCN. Эти опухоли также имеют тенденцию к распространению по краниоспинальной жидкости [123], причем около четверти из них развиваются у пациентов с ранее известным предшественником глиомы с более низкой степенью злокачественности [78].

Касаясь анапластической астроцитомы (WHO Grade III) следует отметить, что она гистологически характеризуется ядерной атипией, повышением клеточности и значительной пролиферативной активностью. Гистологическими критериями анапластической олигодендроглиомы (WHO Grade III) являются округлые гиперхромные ядра, перинуклеарный ободок, микрокальцификаты, большое количество митозов, минигемистоциты, микроваскулярная пролиферация, некрозы [62].

### **Факторы риска**

Факторами, связанными с риском возникновения ГБ, являются предшествующее облучение, отсутствие предрасположенности к

аллергическим и атопическим реакциям а также некоторые нуклеотидные полиморфизмы, обнаруженные в геноме [137, 168].

Так, генотипы, повышающие риск развития астмы в популяции, коррелируют со снижением риска глиом высокой степени злокачественности [137], а более низкий риск развития глиом связан с аллергией или атопическими заболеваниями, такими например, как астма, экзема, псориаз [28, 88]. Кратковременное (менее 10 лет) использование противовоспалительных препаратов также может снижать риска развития высокозлокачественных глиом [135].

Весьма интересными представляют собой два необычных исследования, в которых выявлена положительная связь между глиомами и высоким социально-экономическим статусом и ростом человека [32, 81].

В то же время, до сегодняшнего дня не установлена связь между глиобластомой и курением [172], а также потреблением консервированных продуктов [165] или воздействием электромагнитного излучения. Лишь в нескольких опубликованных работах сообщались противоречивые и неопределенные данные о связи ГБМ с использованием мобильных телефонов [25, 40, 73].

Предположительно возможным катализатором глиомогенеза, является цитомегаловирусная инфекция и вирус Эпштейна-Барр, поскольку оба вируса были обнаружены в образцах глиом, но в настоящее время неизвестно, является ли это причинной или эпифеноменальной ассоциацией [21, 26].

Ряд авторов выявили взаимосвязь между заболеваемостью глиобластомой и инфицированностью вирусами SV40 (Simian vacuolating virus 40 – обезьяний вакуолизирующий вирус 40), вирусом герпеса 6 типа (ВГЧ-6) [36, 38, 158].

Есть также немногочисленные данные о том, что существует небольшая зависимость развития глиобластомы от воздействия ионизирующего излучения [31]. Вместе с тем, хотя ионизирующее излучение является хорошо известным фактором риска, лишь небольшая часть предполагаемых

радиационно-индуцированных опухолей головного мозга являются глиобластомами [53].

Риск развития опухолей головного мозга подтверждают также и результаты такого, например, достаточно оригинального и необычного исследования, в котором сообщается, что малярийный комар, переносчик малярии, может передавать вирус или другой агент, способствующий возникновению, в том числе и высокозлокачественных глиом [96].

## **Прогноз**

Необходимо подчеркнуть, что заболеваемость глиомами относительно низка по сравнению с другими видами злокачественных опухолей [138], такими как рак легких, рак молочной железы, рак предстательной железы и колоректальный рак, но она превосходит другие типы опухолей с точки зрения, так называемого, «среднего количества потерянных лет жизни» (20,1 года, по сравнению с 6,1 года для рака предстательной железы и 11,8 лет для рака легких) [30]), часто поражая пациентов в расцвете творческих сил. С этой точки зрения глиомы высокой степени злокачественности представляют собой весьма важную проблему в клинической онкологии, мрачный прогноз при которых мало изменился с 1970-х годов. Следует отметить и тот факт, что первичные высокозлокачественные глиомы головного мозга представляет собой весьма агрессивные опухоли, характеризующиеся высокой частотой рецидивирования (даже после наиболее тотального ее удаления), со средней выживаемостью всего 3-4 месяца у нелеченных пациентов [101].

На сегодняшний день современные достижения в терапии первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности способствовали увеличению медианы выживаемости у этих пациентов, в среднем, до 15 месяцев [77]. При этом, до настоящего времени по-прежнему не удается значимо повысить 5-летнюю выживаемость, которая остается на уровне 9,8 % [120].

Особо следует подчеркнуть тот факт, что существенным достижением в лечении первичных злокачественных глиом головного мозга (WHO Grade III-

IV) стало появление в 2000-е годы препарата темозоломид и, как следствие, организация международного мультицентрового исследования III фазы: «Сопутствующая с лучевой терапией и адъювантная химиотерапия темозоломидом в лечении пациентов с впервые выявленной глиобластомой» [11]. В данное исследование вошли пациенты с впервые выявленной глиобластомой, всем больным на 1 этапе было выполнено хирургическое лечение и морфологическая верификация опухоли. Далее пациенты были разделены на 2 группы: пациентам I группы проводилась только радиотерапия до СОД 60 Гр, по 2 Гр на фракцию, в то время, как пациентам II группы одновременно с РТ назначался темозоломид в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в течение всего периода лучевого лечения, а затем, через 28 дней после окончания РТ проводилось 6 циклов монокимиотерапии темозоломидом с 1 по 5 дни в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> постоянно в течение 23 дней. Было получено достоверное увеличение показателей как общей, так и безрецидивной выживаемости у пациентов, получавших темозоломид, в сравнении с пациентами без его применения. При этом, медиана ОВ в группе с РТ + темозоломидом составила 14,6 месяцев и 12,1 месяцев в группе с РТ. При этом, медиана времени без прогрессирования была 6,9 месяцев в группе с РТ + темозоломид и 5,0 месяцев в группе лишь только с РТ [11, 145].

Вторым большим шагом в улучшении результатов лечения пациентов с глиобластомой стала регистрация FDA (США) в 2009 г. препарата бевацизумаб для лечения рецидива глиобластомы. В РФ применение бевацизумаба в лечении пациентов с глиобластомой было одобрено Минздравсоцразвития в ноябре 2009 г. При этом, с момента начала применения бевацизумаба при лечении рецидива глиобластомы статистически значимо выросли показатели выживаемости у этих пациентов, причем эти результаты были подтверждены данными нескольких крупных клиник. Так, по данным университетской клинки Лос-Анджелеса медиана ОВ пациентов с глиобластомой составила 20,6 месяцев, а по данным университетской клинки Овьедо (Испания) – 19,6 месяцев [132].

При этом, если учесть результаты крупных исследований российских и зарубежных авторов [3, 10, 37, 90, 92], то динамика увеличения медианы выживаемости пациентов с первичной глиобластомой и при ее рецидиве выглядит следующим образом (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей медианы ОВ пациентов с первичной глиобластомой и при ее рецидиве [11]

Авторы	Метод лечения	Медиана ОВ, месяцы
Г.Л. Кобяков, 1998	РТ + PCV	12,5
А.В. Голанов, 1999	РТ +/- PCV	12,6
R. Stupp, 2005 [29]	ХЛТ + TMZ	14,6
O. Chinot, 2014	ХЛТ + TMZ “+/-“ Bev	16,2
A. Lai, 2011	ХЛТ + TMZ + Bev*	21,1
D. Ruiz-Sanchez, 2012	ХЛТ + TMZ + Bev**	19,6
Г.Л. Кобяков, 2014	ХЛТ + TMZ + Bev**	21,5

**Примечание:** PCV – прокарбазин + ломустин + винкристин, TMZ – темозоломид, Bev – бевацизумаб, \* – бевацизумаб в первой линии лечения или при рецидиве, \*\* – бевацизумаб при рецидиве.

Несмотря на общие подходы в лечении первичных злокачественных глиом головного мозга (WHO Grade III-IV) и объединение их общим понятием «глиомы высокой степени злокачественности», необходимо отметить, что показатели ОВ и БРВ у опухолей Grade III несколько выше, чем у опухолей Grade IV и, по данным ряда авторов, например, медиана ОВ составляет от 30 до 77 месяцев [2, 120, 131]. При этом, наиболее распространенной глиомой Grade III по классификации ВОЗ является анапластическая астроцитома. Пациенты с АА обычно живут 2–3 года после постановки диагноза [54]. При этом, согласно результатам Hans-Juergen Reulen, вероятность одно-, двух- и трехлетней выживаемости составляла 100%, 93,3% и 66,7%, соответственно, для пациентов с опухолями Grade III и 82,5%, 42,5% и 15,9%, соответственно, для пациентов с опухолями Grade IV [131].

Следует отметить, что прогностические факторы, влияющие на выживаемость пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, включают степень резектабельности опухоли, ее

расположение, размер, мультифокальность, а также возраст, сопутствующие заболевания и общее состояние пациента [113].

При этом, пожилой возраст, низкий индекс Карновского, а также наличие остаточной опухоли после хирургического лечения - являются хорошо известными отрицательными прогностическими факторами) [89, 91].

Необходимо подчеркнуть, что современные представления о прогностических особенностях различных подтипов первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности стали более определенными, благодаря развитию методов иммуногистохимии и молекулярной генетики [145]. Так, наличие мутаций гена IDH-1 и IDH-2 и метилирования MGMT являются факторами благоприятного прогноза, так как пациенты с анапластическими астроцитомами (IDH1+), олигоастроцитомами (IDH1+) и глиобластомами (IDH1+) демонстрируют более высокие показатели общей выживаемости, а при наличии метилированного MGMT в опухоли наблюдается более высокая их чувствительность к химиотерапии алкилирующими препаратами (темозоломид, производные нитрозомочевины) [47, 68].

В то же время, отсутствие мутации гена изоцитрадегидрогеназы IDH-1 при астроцитомах Grade III будет определять худший прогноз и оправдывать для них применение схемы с темозоломидом [15, 47]. Также есть убедительные данные о влиянии делеции хромосом 1p/19q на прогноз у пациентов с первичными глиомами ВСЗ, что предопределяет выбор адекватной тактики специального лечения [169].

### **Клиническая картина и диагностика первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности.**

Клиническая картина первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности обусловлена размером и расположением опухоли, а также от степенью выраженности перитуморального отека [4, 71]. При этом пациенты с ГВСЗ могут иметь разные признаки и симптомы заболевания, которые вызываются тремя механизмами:

- прямым воздействием, при котором ткань мозга разрушается в результате некроза, который вызывает такие симптомы, как очаговый нервный дефицит (40-60%) и когнитивные нарушения, которые возникают из-за сдавления и инфильтрации нормальной ткани головного мозга [106]. При этом, например, у пациентов, у которых наблюдаются проблемы со слухом и зрением, указывают на то, что опухоль располагается в области височной доли, тогда как у 20-40% изменение личности происходит при расположении опухоли в лобной доле, что приводит к нарушению когнитивных функций);
- вторичными эффектами вследствие повышенного внутричерепного давления, которое возникает в результате постепенного увеличения размера опухоли и окружающего ее отека, что, в свою очередь, приводит к смещению внутричерепного содержимого и развитию головных болей, которые являются отличительной чертой у 30-50% пациентов [21]. При этом, головные боли обычно носят односторонний характер с прогрессирующей степенью интенсивности и не имеют специфического характера боли. Эти головные боли также могут сопровождаться рвотой и отеком диска зрительного нерва, что, в принципе, в настоящее время довольно редко наблюдается из-за выявления заболевания на более ранней стадии;
- В зависимости от расположения опухоли в 20-40% случаев могут также наблюдаться впервые и внезапно возникающие судороги, хотя, справедливости ради, необходимо подчеркнуть, что судорожные приступы чаще встречаются именно при глиомах низкой степени злокачественности [60] и могут быть простыми парциальными, сложными парциальными или генерализованными [122].

Несомненно, что наличие и степень выраженности перитуморального отека также коррелирует и с клинической симптоматикой. При этом, стероидные препараты в высоких дозах (10-20 мг внутривенно ударной дозы дексаметазона с последующим приемом 4-24 мг дексаметазона, разделенные

на несколько приемов) [107] обычно вводятся для уменьшения сосудистой проницаемости и отека, связанных с опухолью.

Следует подчеркнуть, что современными методами инструментальной диагностики первичных глиом ВСЗ являются магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, МР-спектроскопия, а также диффузионные и перфузионные исследования [11, 93, 97, 128].

На сегодняшний день основным методом диагностики первичных глиом головного мозга является МРТ с гадолиний-содержащими контрастными препаратами, что является золотым стандартом диагностики высокозлокачественных глиом Grade III-IV. Связано это обстоятельство с тем, что проницаемость незрелых опухолевых сосудов приводит к внесосудистому накоплению контрастного вещества с укорочением T1 и усилению сигнала на T1-взвешенных изображениях [164]. Однако точное определение реальных размеров опухоли и зоны ее распространения достаточно затруднено, в связи с тем, что опухолевые клетки глиом ВСЗ, как правило, выходят за пределы зоны контрастирования на МРТ [49].

Характерным обстоятельством для первичных глиобластом головного мозга является то, что на МРТ они выглядят как неоднородные или множественные образования, накапливающие контрастный препарат, широким неравномерным «ободком» усиления, окружающим гипоинтенсивные некротические ядра (рис. 3).

Необходимо также отметить, что появление некроза, являющегося отличительным признаком глиобластомы, связано как с наличием тромбированных сосудов, так и с высокой скоростью пролиферации опухолевых клеток, что приводит к крайнему несоответствию между ускоренным потреблением кислорода и недостатком кровоснабжения [109].



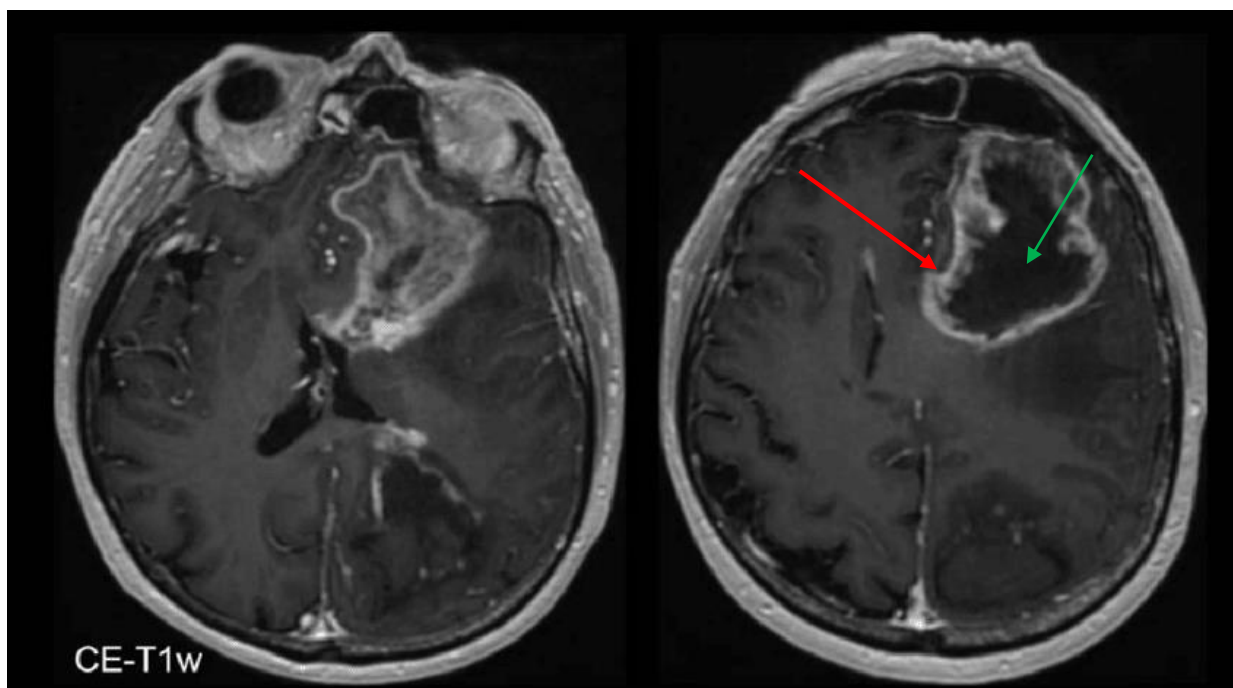


Рисунок 3. Изображение глиобластомы на МРТ с зоной накопления контрастного препарата по периферии (красная стрелка), окружающая участки некроза (зеленая стрелка) [155].

Также могут визуализироваться окружающий вазогенный отек с масс-эффектом и смещение срединных структур. Как правило, при диффузном типе глиом (Grade II-IV) превалирует инфильтративный рост опухоли и отсутствие видимой границы между опухолью и нормальной мозговой паренхимой.

При этом, клетки опухоли могут обнаруживаться, как правило, на расстоянии более 2 см от зоны ее контрастируемой части на МРТ. В таких случаях обязательно использование T2-изображений, в том числе T2-FLAIR.

Следует также отметить и то, что передовые методы нейровизуализации, включающие оценку перфузии, диффузии и спектроскопии, также очень полезны в диагностическом плане, как во время постановки диагноза первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности, так и для мониторинга результатов проведенной терапии и возможного возникновения рецидива основного заболевания после специального лечения [58, 134, 143, 156,157].

При этом, МРТ перфузия визуализирует циркуляцию крови в виде ее притока и оттока, а также проницаемость сосудов. В целом, перфузионно-взвешенные методы диагностики позволяют визуализировать неоваскуляризацию с помощью оценки объема и скорости кровотока и особенно важны для оценки ответа на проведенное лечение и дифференциации рецидива заболевания от продолженного роста опухоли, а также для решения вопросов, связанных или с развитием послеоперационных и постлучевых изменений, или же - стабилизацией опухолевого процесса [24, 41]. Весьма важным обстоятельством является и тот факт, что использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с аминокислотами при глиомах головного мозга несомненно актуально при выборе оптимальной точки биопсии предполагаемой опухоли и уточнении степени ее злокачественности, а также дифференциальной диагностики прогрессии опухолевого процесса, в том числе и на фоне постлучевых изменений [70, 75].

### **Лечение первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности**

Современный подход в лечении первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности предполагает максимально возможное хирургическое удаление опухоли с последующим проведением лучевой и химиотерапии [118].

При этом, на первом этапе выполняется хирургическое лечение, которое подразумевает тотальную или субтотальную резекцию опухоли (а в случае невозможности – стереотаксическую биопсию), с целью получения морфологического материала и уменьшения внутричерепной гипертензии (ВЧГ) [170].

Следует подчеркнуть, что под тотальной резекцией понимается удаление более чем 90% опухоли. В то же время, в настоящее время тотальная резекция не всегда возможна из-за диффузной инфильтративной природы заболевания и потенциально-возможного ятрогенного повреждения здоровой ткани мозга в результате хирургического вмешательства, особенно когда опухоль

расположена в областях, удаление которых нарушает сенсорную обработку информации, свойства речи и / или двигательные функции [46]. При этом, наличие остаточной опухоли является причиной неизбежного последующего прогрессирования или рецидива основного заболевания, в среднем через 4-6 месяцев после операции [166].

Тем не менее, агрессивная резекция представляется вполне оправданной основываясь на целом ряде исследований, которые продемонстрировали, что чем меньше размер остаточной опухоли, тем дольше выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость больных, что делает степень резекции одним из решающих прогностических факторов [110, 119]. Однако, несмотря на внедрение нескольких новых современных технологий при проведении хирургического этапа специального лечения [125], включая нейронавигацию, интраоперационное функциональное картирование, интраоперационный электрофизиологический контроль, флуоресценцию и интраоперационную визуализацию (МРТ, КТ, ультразвук) для максимального определения реальных границ опухоли и оптимизации степени ее резекции при минимальном повреждении соседних нормальных тканей головного мозга, а также прогноз и качество жизни пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности остаются весьма неудовлетворительными [39].

### **Радиотерапия и химиотерапия**

В настоящее время проведение адьювантной радиотерапии на ложе удалённой или остаточной опухоли с разовой очаговой дозой (РОД) 2Гр до суммарной дозы 60Гр в сочетании с химиотерапией темозоломидом при удовлетворительной переносимости является стандартом специального лечения ГВСЗ и позволяет, в конечном итоге, в какой-то мере, способствовать повышению выживаемости пациентов [4, 6, 18, 27, 144, 145, 146].

В других химиотерапевтических схемах, сопровождающих радиотерапевтический этап специального лечения, кроме основного

препарата темозолоида, могут быть также рекомендованы препараты платины, таргетная терапия препаратом бевацизумаб и ряд других химиотерапевтических агентов [8, 9, 37, 57].

При этом, первичная радиорезистентность глиом головного мозга высокой степени злокачественности не позволяет полностью излечить пациента от этого заболевания. Известные способы преодоления радиорезистентности, такие как эскалация СОД, радиохирургическое лечение и брахитерапия значимо не улучшили результаты лечения в сравнении с традиционным режимом фракционирования [80, 111, 140].

В настоящее время мнения экспертов относительно объемов облучения при проведении радиотерапии у пациентов с ГВСЗ разнятся.

Обоснование включения в облучения перитуморального отека заключается в том, что именно в этой области могут содержаться высокие концентрации пула опухолевых клеток.

Так, например, Burger et al. сравнили гистопатологические распределения опухолевых клеток ГБМ с МСКТ-изображениями и показали, что подавляющее большинство опухолевой ткани содержалось в увеличивающих контраст и перитуморальных областях низкой плотности. При этом область низкой плотности по данным КТ не всегда была равнозначной с зоной, инфильтрированной опухолевыми клетками. При этом, в некоторых областях с низкой плотностью опухолевых клеток обнаружено не было, хотя в некоторых случаях нормальная мозговая ткань за пределами зон низкой плотности на КТ также содержала опухолевые клетки [29].

Кроме того, Furthermore, Halperin et al. сравнили предоперационную компьютерную томографию с посмертной топографией рецидивных глиом высокой степени злокачественности и обнаружили, что по данным КТ-изображений в 9 из 11 случаев (81,8%) опухолевые клетки были обнаружены за пределами области контрастного усиления препарата на расстоянии более чем на 1 см [65].

Kelly et al [79] также сообщили о корреляции между МР-картиной и результатами гистологического исследования материала (170 образцов), полученного с помощью стереотаксической биопсии у 39 пациентов с первичными глиальными новообразованиями головного мозга. При этом, патологоанатомический анализ показал, что зона контрастирования на МРТ чаще всего соответствовала опухолевой ткани без промежуточной паренхимы. В то же время, она соответствовала паренхиме, инфильтрированной изолированными опухолевыми клетками, которая распространялась, по крайней мере, до области удлинения сигнала на T2-взвешенных магнитно-резонансных изображениях [79].

В исследовании, проведенном Luet et al. оценивался перитуморальный отек при использовании диффузионно-взвешенной МР-томографии. При этом, оценка гистограмм средней диффузии и фракционной анизотропии, а также дополнительного показателя индекса инфильтрации опухоли, позволило авторам дифференцировать истинную опухолевую инфильтрацию от вазогенного отека [100].

Однако стоит отметить, что количество наблюдений в вышеперечисленных исследованиях относительно распространения опухолевых клеток за пределы зоны контрастирования достаточно невелико, что несомненно предопределяет проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Несмотря на то, что вышеуказанные данные демонстрируют весьма важный вывод о том, что опухолевые клетки иногда находятся и в области перитуморального отека, вопрос о его значимости в качестве прогностического фактора и определения адекватного объема для проведения необходимой радиотерапии у пациентов с глиомами ВСЗ в настоящее время является довольно дискуссионным.

Так, например, Schoenegger et al. считают перитуморальный отек по данным предоперационной МРТ независимым прогностическим фактором в дополнение к послеоперационному показателю функционального состояния (индекс Карновского), возрасту и типу хирургического вмешательства. При

этом, у пациентов с перитуморальным отеком головного мозга более 1 см показатель общей выживаемости оказался ниже, по сравнению с группой больных, у которых перитуморальный отек оказался менее 1 см [136].

В исследовании Pore et al. также было установлено, что перитуморальный отек, а также опухоль, не накапливающая контрастный препарат, сателлиты и мультифокальность являются независимыми прогностическими факторами выживаемости при глиобластоме, в то время как предоперационный размер опухоли, локализация образования и степень некроза не оказывают существенного влияния на показатель общей выживаемости [126].

В то же время, в работах Piadis et al. не было выявлено корреляционной связи между перитуморальным отеком, возрастом пациента и объемом опухоли, но, вместе с тем, между отеком, локализацией опухоли и некрозом была отмечена значимая взаимосвязь. При этом, объем перитуморального отека зависел от дозы назначенных кортикостероидов, и, следовательно, он не был истинным показателем опухолевой массы и, таким образом, не мог применяться в качестве предиктора, влияющего на общую выживаемость. Однако неопухолевый объем и некроз опухоли были значимыми независимыми предикторами ОВ [72].

Также, в ретроспективном исследовании Ramakrishna et al. область накопления гадолиния в T1-взвешенном изображении, рассматривалась как солидная опухолевая масса, а область гиперинтенсивности на T2-взвешенных изображениях - как изолированная инфильтрация опухолевого процесса. Авторы проанализировали прогностическую ценность результатов МРТ, влияющие на общую выживаемость пациентов с ГБМ, при этом, распространённость опухоли и характеристики инвазии, по данным МРТ с контрастированием в T1-взвешенном изображении, оказались значимыми предикторами влияющие на выживаемость, а результаты изображений в T2-взвешенных режимах и соотношение T2/T1 не коррелировали с исходом пациентов [129].

В целом, опубликованные сообщения о прогностической значимости перитуморального отека у пациентов с высококачественными глиомами до настоящего времени не являются окончательно убедительными или последовательными. В большей степени это обстоятельство связано с различиями в размере выборки между исследованиями. Кроме того, сложный состав перитуморального отека, который достаточно трудно идентифицировать, также может быть фактором, способствующим получению противоречивых выводов.

Таким образом, у пациентов с первичными глиомами ВСЗ в большинстве случаев опухолевый процесс находится в зонах контрастного усиления при T1-взвешенной МРТ изображениях. Вместе с тем, весьма важным обстоятельством является и тот факт, что опухолевые клетки иногда, но, в то же время, не всегда, распространяются и в область перитуморального отека. Кроме того, истинное значение перитуморального отека для оценки показателя выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ до настоящего времени остается до конца неясным. Поэтому, с нашей точки зрения, при определении целевого объема для проведения РТ более уместным должно быть рассмотрение области перитуморального отека именно как субклинического распространения опухоли. Кроме того, способность точно идентифицировать перитуморальный отек от вазогенного, состоящего исключительно из внеклеточной жидкости, может быть полезна для определения реального клинического объема облучения. Остается надеяться, что в недалеком будущем достижения, в том числе, и в области радиологических методов диагностики, позволят, в какой-то мере, окончательно разрешить и эту проблему.

Весьма интересным событием в научном и клиническом аспектах явилось то обстоятельство, что, в свое время, Chamberlain M. C. [33] ретроспективно проанализировал закономерности рентгенографического представления (МРТ-картина) 80 взрослых пациентов с супратенториальными глиобластомами, выделенных в четыре клинически значимых событий: дебют

заболевания, первый рецидив, второй рецидив и третий рецидив. При этом, при первичном установлении основного диагноза, однофокальное заболевание, а также злокачественный процесс с отдаленным, мультифокальным и диффузным распространением опухолевого процесса были выявлены, соответственно, у 87,5% (70/80), 6,25% (5/80), 3,75%, и 2,5% больных. В последующем, при первом рецидиве, в процессе начала прогрессирования основного заболевания после проведенной химиолучевой терапии, соответственно у 80% больных опухолевый процесс оставался локальным, у 7,5% пациентов процесс носил отдаленный характер, у 6,25% - был мультифокальным (в том числе с наличием опухолевых клеток в спинальном ликворе) и 6,25% - диффузным. При втором рецидиве, после применения бевацизумаба, у 71,25% больных опухолевый процесс по-прежнему оставался локальным, у 8,75% - носил отдаленный характер, у 8,75% - был мультифокальным (в том числе у 2-х из 7 пациентов - с наличием опухолевых клеток в спинальном ликворе) и у 11,25% - приобретал диффузный характер. При третьем рецидиве (всего 57 пациентов), соответственно, также у 71,25% больных опухолевый процесс оставался локальным, у 7,0% - отдаленным, у 7,0% - мультифокальным и у 14,0% - диффузным. Таким образом, у большинства пациентов с первичными внутримозговыми ГБМ, как правило, отмечался локальный процесс, который, в целом, и преобладал в последующем, несмотря на развитие при этом других множественных рецидивов и реализации, в связи с этим, дополнительного специального лечения с применением бевацизумаба и радиотерапии [33].

Более того, Wallner et al. [160] обнаружили, что по данным предоперационной КТ 78% рецидивов анапластической астроцитомы и глиобластомы головного мозга возникли на расстоянии не более 2 см от первоначальной предоперационной протяженности опухоли и, при этом, в 56,2% случаев (18/32) опухоли рецидивировали в пределах 1 см от начального края локализации опухолевого процесса.



Аналогичные результаты были получены Liang B. C. et al., которые опубликовали данные результатов лечения 42 пациентов с астроцитомой Grade III или IV степени злокачественности, получавших химиолучевую терапию (СОД 60 Гр). У всех 42 пациентов по данным КТ с контрастированием рецидив произошел на расстоянии 2 см от края исходного опухолевого поражения, и, при этом, у 10% больных отмечался мультифокальный рецидив [98].

Oppitz et al. показали в ретроспективном исследовании, касающемся радиотерапевтического лечения 34 пациентов с глиобластомами, получавших либо WBRT и конформный буст, либо 3D-конформную радиотерапию, что все рецидивы ГВМ произошли в пределах 90% изодозы облучения, когда в PTV были включены зона исходной дооперационной опухоли, накапливающей по данным МРТ контрастный препарат, с отступом 2 см [117].

В исследовании вопросов, связанных с эскалацией дозы радиотерапии Lee et al. [94] проанализировали результаты лечения 36 пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, получавших только 3D-конформную радиотерапию с подведением СОД до 70-80 Гр. В этом исследовании рецидивы были разделены на несколько категорий: 1) “центральные”, в пределах 95% изодозы; 2) “в поле облучения”, в пределах 80% изодозы, по краю D95; 3) “краевой рецидив”, то есть рецидив в интервале между 20% и 80% изодозами 4) “дистантный” или отдаленный. В целом, авторы обнаружили, что 89% рецидивов располагались центрально или «в поле облучения», у 3 из 36 пациентов (8%) был краевой рецидив, и только у одного пациента (3%) рецидив отмечался за пределами области высоких доз [69].

Также в 2007 г. Chang et al. сообщили об идентичных результатах лечения 48 пациентов с ГВМ при анализе планов облучения, в которых оконтуривалась остаточная опухоль с краевым отступом + 2 см, которые применялись в Онкологическом центре MD Anderson, с планами, которые соответствовали руководству RTOG, в которых указывалось включение предоперационного

перитуморального отека. При этом, у 90% (43/48) пациентов рецидивы появились в центре зоны облучения. В то же время, в пяти случаях рецидивы (2 краевых и 3 дистантных) локализовались не в пределах изодозы в 46 Гр, даже при том, условии, что в объем облучения входил перитуморальный отек, что подтверждает истинность краевых рецидивов [34].

Кроме того, Minniti et al. [108] сравнили характер рецидивов у 105 пациентов с ГВЗ, после хирургического вмешательства, у которых оконтуривание мишени было выполнено согласно рекомендациям, изложенным в атласах EORTC. При этом, в CTV включалась полость резекции, видимая на послеоперационной T1-взвешенной МРТ остаточная опухоль, + 2 см, а в PTV включались, соответственно, CTV плюс 3 мм. После подтверждения рецидива для каждого пациента был разработан теоретический дозиметрический план, основанный на добавлении, в соответствии с действующими рекомендациями RTOG, послеоперационного отека + 2 см и проведен сравнительный анализ изодозного покрытия мест последующих рецидивов для различных методов оконтуривания. В конечном итоге, анализ рецидивов не выявил существенных различий в характере и локализации этих рецидивов при использовании двух методов определения объемов облучения. Однако дозиметрический анализ показал, что средний процентный объема нормальной ткани головного мозга, облученного высокими дозами, был значительно меньше при оконтуривания по рекомендациям EORTC [108].

Вместе с тем, ряд авторов считают, что в планы оконтуривания, необходимо включать пострезекционную полость и остаточную опухоль, визуализируемые на послеоперационной T1-взвешенной МРТ с краевым отступом + 2 см, не включая, в то же время, в CTV предоперационного перитуморального отека + 2 см [171].

Таким образом, при применении методики оконтуривания по рекомендациям EORTC возможно значительно уменьшить объем нормальной ткани головного мозга, подвергающейся радиационному воздействию, без значительного увеличения риска развития краевых рецидивов.

Следует подчеркнуть, что весьма интересными в клиническом плане представляются ряд проведенных исследований, направленных на изучение возможности применения уменьшения объема облучения, в контексте парадигмы необходимости проведения специального лечения, включающего радиотерапию с одновременной химиотерапией.

Так, например, в 2011 г. McDonald et al. проанализировали картину опухолевых рецидивов у 62 пациентов с ГБМ, получавших послеоперационную локальную радиотерапию и одновременную химиотерапию. При этом, первоначально объем CTV включал послеоперационные данные по T2 с краевым отступом 0,7 см. Расширение объема CTV было по данным T1 и включало остаточную опухоль, пострезекционную полость + 0,5 см. PTV включал в себя область CTV + 0,3 - 0,5 см. Суммарная очаговая доза составляла 46-54 Гр, затем следовало ее увеличение до 60 Гр. В этом исследовании общий отступ PTV (PTV boost) составлял < 1 см у 92% пациентов. При динамическом наблюдении рентгенологическая прогрессия опухоли отмечалась у 43 из 62 пациентов. Визуализация была проанализирована у 41 пациента, из них у 38 (93%) оказался рецидив в зоне облучения, при этом, у двух (5%) был краевой рецидив и у одного (2%) – дистантный. В конечном итоге, исследователи пришли к выводу о том, что край PTV boost менее 1 см, по-видимому, не увеличивает риск возникновения краевого или дистантного рецидивирования, по сравнению с другими опубликованными данными [104].

В другом исследовании Dobelbower et al. проанализировали результаты лечения пациентов с ГБМ, которым проводилась одновременная радиотерапия на фоне приема темозоломида. Пациентам первоначально подводилась очаговая доза 46 Гр на первичную опухоль и окружающий ее перитуморальный отек + 1 см от его края, и далее буст 14 Гр на опухоль, накапливающую контрастный препарат по данным МРТ, + 1 см отступа. В результате проведенного исследования было установлено, что у всех пациентов были зафиксированы рецидивы в CTV, причем у 18 пациентов

(90%) при их центральном расположении, у двух - при краевом, а в четырех случаях (20%) отмечено сателлитное поражение вне 95% изодозозной кривой [44].

В целом, не вызывает сомнения тот факт, что большой объем облученной нормальной ткани головного мозга в различные сроки после окончания специального лечения, в частности, радиотерапевтического, может способствовать повышенному риску развития неврологических и нейроэндокринных изменений. При этом, нейрокогнитивные изменения могут быть достаточно выраженными в зависимости от дозы облучения, в том числе и необратимыми вплоть до фатальных последствий проведенной радиотерапии в виде развития радионекроза [83, 84, 103, 148].

Таким образом, хочется подчеркнуть, что уменьшение полей облучения может быть оптимальным подходом к проведению РТ по сравнению с ее реализацией с использованием больших объемов СТВ в связи с несомненным, при этом, снижением риска развития позднего неврологического дефицита, особенно у пациентов с включением в зону лучевого воздействия больших перитуморальных отеков.

Таким образом, следует отметить, что в долгосрочной перспективе при значительной выживаемости пациентов нейрокогнитивные функции несомненно будут реагировать на радиотерапевтическое воздействие, учитывая неблагоприятное воздействие радиации на нейрогенез, в первую очередь, гиппокампа [74]. Поэтому при оконтуривании клинического объема облучения для послеоперационной радиотерапии ГБМ рекомендуется исключать область гиппокампа, в том числе и у некоторых пациентов даже с опухолью, которая локализуется в непосредственной к нему близости.

В целом, по изучению развития рецидивов первичных глиом ВСЗ после проведения специального лечения почти у всех новообразований отмечается продолженный рост в пределах 2 см от резекционной полости или остаточной опухоли. При этом, основным местом рецидива, как правило, является объем

СТV, но у некоторых пациентов бывают также и краевые рецидивы и лишь у немногих отмечаются дистантные [44, 104, 108].

Принимая во внимание вышеуказанные данные, можно прийти к выводу, что предпочтительнее оконтуривать GTV по данным МРТ с контрастным усилением T1 и рассматривать перитуморальный отек как субклиническое распространение опухолевого процесса. Также ряд авторов считают, что СТV следует идентифицировать учитывая остаточную опухоль по данным T1 и резекционную полость (GTV) с краевым отступом 2 см, или послеоперационного изображения T2 или Flair (последовательность инверсии-восстановления с длинным T1, используемая для устранения влияния жидкости в получаемом изображении). При этом в некоторых случаях СТV должен включать GTV с запасом в 1 см [44, 104].

### **Онкотермия**

До настоящего времени пока не существует эффективного общепринятого метода специального лечения первичных глиом ВСЗ, позволяющего значительно повысить выживаемость этой категории нейроонкологических больных. Возможными причинами неудач в лечении данного заболевания являются миграция опухолевых клеток в дистантные участки ткани мозга, недостаточная химиоперфузия головного мозга ввиду существования гематоэнцефалического барьера, нарушения механизмов естественной гибели клеток, способствующие развитию химио- и радиорезистентности [118, 146].

В связи с этим актуальным вопросом является поиск новых методик повышения чувствительности опухоли к радиотерапевтическому и химиорадиотерапевтическому лечению. При этом, сочетание химио- и радиотерапии с гипертермией (ГТ) выглядит многообещающим методом лечения злокачественных опухолей [61, 142].

На сегодняшний день опубликовано большое количество работ, в которых сообщается, что ГТ подавляет ангиогенез, повышает химио- и радиочувствительность и индуцирует повышение концентрации химиотерапевтических препаратов в опухоли [51, 62, 149, 159].

В то же время, ГТ имеет ряд ограничений в клиническом применении, так как может увеличивать отек и внутричерепное давление [141], а также оказывать негативное воздействие на здоровые ткани в зоне нагрева, что требует наличия инвазивных методик контроля температуры.

В настоящее время усовершенствованный метод ГТ, называемый гипертермической электротерапией (онкотермией), обладает вполне приемлемым профилем токсичности, не вызывает отек головного мозга и не ухудшает качество жизни онкологических пациентов [69]. Основным действующим фактором гипертермической электротерапии или онкотермии является высокочастотное электромагнитное поле (13.56 МГц), модулированное фрактальными гармоническими колебаниями в диапазоне частот 0-5 кГц, посредством функционально асимметричных электродов, а собственно гипертермия отвечает лишь за 25-30% общей эффективности [13]. В целом, медицинская локальная, глубокая, радиочастотная, фрактально-модулированная электрогипертермия в принципе является дальнейшим развитием радиочастотной гипертермической технологии, призванной преодолеть ограничения классической гипертермии. При этом, хотя онкотермия формально относится к гипертермическим технологиям, она кардинально отличается от классической гипертермии [69, 127].

Так, температура в онкотермии не является целью, и рассматривается только как пусковой фактор электрических мембранотропных процессов [151]. В результате ОТ проявляет высокую эффективность даже при нормальных температурах (38°C). Отсутствие необходимости в высокой мощности и температуре сообщает данному методу уникальную безопасность и позволяет обойтись без инвазивной термометрии, что предопределяет удобство и простоту в клиническом применении. При этом эффективность онкотермии превосходит эффективность классической гипертермии даже при монорежиме ее применения [150], при котором ее можно сравнивать с классическими режимами химио- и радиомодификации, в том числе при проведении курса дистанционной радиохимиотерапии пациентов с первичными

верифицированными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности [50].

В целом, модулированная электрогипертермия или онкотермия воздействует на опухоль пациента модулированным высокочастотным (13,56 МГц) электрическим полем низкой мощности, передаваемым в тело пациента посредством ёмкостного сопряжения через функционально асимметричные электроды. Специфической особенностью электрогипертермии является избирательное воздействия на опухолевые ткани одновременно с радиотерапией при минимальном воздействии на здоровые органы и ткани. Следует подчеркнуть, что феномен автофокусировки электрического поля в ткани опухоли характерен вообще для ёмкостного сопряжения ввиду известной способности электрического поля концентрироваться в участках с наибольшей электропроводностью, вследствие чего ткань опухоли нагревается в большей степени, по сравнению с окружающими здоровыми тканями, но, при этом, электрическая избирательность отвечает только за незначительную часть общей селективности гипертермической электротерапии. При этом, основную роль в избирательности электротерапии приобретает специальная модуляция, которая, по принципу биорезонанса, усиливает поглощение энергии злокачественными тканями и снижает ее поглощение здоровыми структурами, а комплексное воздействие с ионизирующим излучением и химиотерапией приводит к максимальному уровню повреждения, вплоть до полной гибели, опухолевых клеток [50].

Следует подчеркнуть, что специфика ткани головного мозга не позволяет использование высоких температур, в связи с чем обычные гипертермические методы, основанные исключительно на термическом факторе, и требующие для обеспечения эффекта создания температуры не ниже 42°C, имеют в данной клинической ситуации ограниченную применимость. Кроме того, возможности контроля температуры в головном мозге также крайне ограничены и, при этом, существует опасность осложнений, связанных с перегревом здоровых тканей мозга.

Таким образом, высокая эффективность и безопасность применения гипертермической электротерапии при опухолях головного мозга обусловлена в первую очередь получением значимого эффекта при крайне низких мощностях (40-80 Вт) без существенного нагрева ткани мозга. Фактором огромной важности является и то, что эффективное применение гипертермической электротерапии и современной высокотехнологичной конформной дистанционной радиотерапией не влияет на критические чувствительные органы и образования головы и шеи при адекватном изодозном распределении объема облучения. Следует подчеркнуть и то, что наряду со способностью разрушать опухолевые клетки, общим эффектом сочетанного воздействия при лечении первичных опухолей головного мозга является и повышение качества жизни пациентов.

Простота применения, безопасность и эффективность делает онкотермию в сочетании с радиохимиотерапией "комплементарным методом выбора" специального лечения при злокачественных опухолях головного мозга, позволяющим способствовать как улучшению качества жизни пациентов, так и увеличению прогнозируемых сроков выживаемости, а также смягчению степени выраженности симптомов проявления основного заболевания.

В целом, применение гипертермической электротерапии и дистанционной радиохимиотерапии для первичных глиом головного мозга ВСЗ построено на основных повреждающих механизмах, возникающих при взаимодействии ионизирующего излучения и электротерапии на межклеточные и клеточные структуры, избирательно воздействуя при этом, на опухолевые клетки, приводя к максимальному уровню их естественной гибели, и, в то же время, минимально воздействуя на нормальные ткани головного мозга [51].

Одним из первых и наиболее масштабных исследований в области онкотермии ГВСЗ была работа Sahinbas H.et al. в которую были включены 140 пациентов с рецидивами глиом ВСЗ и которым проводилась МХТ (монохимиотерапия) темозоломидом в сочетании с гипертермической электротерапией (2-3 раза в неделю). Медиана времени выживания в группе с онкотермией составила 19,8



месяцев против 6,7 месяцев в группе больных с химиотерапией. При этом, ни у одного из пациентов не было отмечено клинически значимых токсических эффектов после применения онкотермии [133].

В ретроспективном мультицентровом исследовании Fiorentini G. et al. [50] опубликованы результаты применения онкотермии при лечении рецидивов ГВСЗ, в сравнении с симптоматической терапией. При этом, выживаемость на первом и втором году в группе с применением онкотермии составила 77,3% против 40,9% получавших симптоматическое лечение для опухолей Grade III и 61% против 29% для Grade IV, соответственно.

Родственная онкотермии терапия электрическими полями или TTF (Tumor Treating Fields) была одобрена FDA для лечения рецидива глиобластом в 2011 году и впервые выявленной ГБМ в 2015 году. Это портативное устройство, которое прикладывают к бритой коже головы на срок 18 и более часов в сутки и минимум 4 недели, доставляет переменные электрические поля низкой интенсивности и промежуточной частоты (200 кГц), механизм действия заключается в нарушении митоза в опухолевых клетках. Общие токсические эффекты включают кожную токсичность (43%) и судороги (7%). В 2015 году Stupp et al. [147] пришли к выводу, что при лечении ГБМ TTF плюс TMZ по сравнению с одним TMZ значительно улучшили ОВ (20,5 против 15,6 месяцев) и БРВ (7,1 против 4,2 месяца. Более поздние исследования подтвердили эти результаты [154]. После публикации Stupp et al. [147] многие утверждали, что TTF должны стать частью стандартного лечения при глиобластоме головного мозга. Однако, данная методика не получила широко распространения в мире. При этом, в свое время состоялся круглый стол с участием ведущих мировых экспертов в области нейроонкологии, которые пришли к выводу, что TTF не будет включен в стандартный протокол лечения из-за достаточно незначительных преимуществ в показателях выживаемости [69] и, кроме того, высоких затрат и вполне определенных неудобств для пациентов, связанных с необходимостью постоянного ношения индивидуального генератора и бритья головы для

позиционирования электродов [69, 105]. В то же время, в отличие от ТТФ, онкотермия не требует больших материальных затрат, высокой квалификации персонала, обладает простотой в применении и не создает значительных неудобств для пациента [50, 51, 150].

В целом, в большинстве работ о применении онкотермии в лечении высокозлокачественных глиом головного мозга Grade III-IV изучаются в основном рецидивные опухоли [64, 133].

В то же время, на сегодняшний день нет опубликованных исследований, посвященных применению онкотермии в сочетании с адъювантным химиолучевым лечением при первичных ГВСЗ.

Принимая во внимание все вышесказанное, можно предположить, что возможным направлением дальнейшего движения в сторону улучшения результатов лечения первичных глиом головного мозга ВСЗ может явиться оптимизация программы радиотерапии с применением как boost-технологии с уменьшением объема облучения после подведения СОД 46 Гр, так и сочетание стандартных методик радикального лечения с использованием, в том числе и локальной электрогипертермией.

Вместе с тем, на сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов в области применения онкотермии в клинической практике, что, в конечном итоге, не позволяют сформировать однозначные показания и рекомендации по использованию данного метода специального лечения, в частности, при первичных глиомах головного мозга ВСЗ.

Таким образом, представляется вполне актуальной задача изучения клинической эффективности и токсичности у больных первичными глиомами высокой степени злокачественности, в частности при реализации адъювантной дистанционной радиотерапии с применением последовательного «буста с одновременным использованием онкотермии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В целом, были проанализированы результаты лечения 158 пациентов с первичными глиомами высокой степени злокачественности, которым в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ в период с 2008 по 2021г. г. проводился курс адъювантной химиолучевой терапии по поводу глиом высокой степени злокачественности. При этом, на первом этапе всем пациентам было выполнено в том или ином объеме хирургическое лечение с морфологической верификацией основного диагноза. В соответствии с «Клиническими рекомендациями по лечению первичных опухолей центральной нервной системы» Ассоциации нейрохирургов России радикальность оперативного вмешательства расценивалась как субтотальное удаление или тотальная резекция опухоли (в случае удаления более чем 90% опухоли), либо стереотаксическая биопсия в случае невозможности удаления опухоли [1, 174].

Критерии включения пациентов в исследование: морфологически верифицированные глиомы ВСЗ (WHO Grade III-IV), после хирургического лечения на 1 этапе, индекс Карновского  $\geq 60\%$ .

В зависимости от методики проведенного лечения больные были разделены на 3 исследовательские группы.

В I группу (контрольная, ретроспективная) вошли 76 пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ, которым с 2008 по 2019 г. г. в РНЦРР проводилась адъювантная дистанционная конформная радиотерапия на фоне приема темозоломида в стандартном режиме.

Во II группу (исследовательская, проспективная) вошли 44 пациента, которым проводилась адъювантная дистанционная конформная радиотерапия (РОД 2 Гр) на фоне приема темозоломида с применением последовательной boost-технологии после достижения СОД 46Гр (РОД 2Гр) до окончательного в последующем подведения СОД, равной 60Гр (РОД 2Гр).

В III группу (исследовательская, проспективная) включены 38 пациентов, которым проводилась адъювантная дистанционная конформная радиотерапия

с применением последовательной boost-технологии в сочетании с модулированной гипертермической электротерапией (онкотермией).

На основании морфологического и иммуногистохимического исследований операционного материала у всех пациентов верифицированы опухоли Grade III-IV в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ.

Контроль МРТ головного мозга выполнялся до радиотерапии, далее через 1-1,5 месяца, затем каждые 3 месяца в течение 2-х лет, далее – через 6 месяцев (в режимах T2 FLAIR, T1, T1 + Gd, T2). Также по графику МРТ проводились: консультация невролога и офтальмолога (+осмотр глазного дна). При клинической необходимости МРТ головного мозга выполнялось раньше запланированного.

Оценка неврологического статуса по общепринятой методике (уровень сознания, функции высшей нервной деятельности, наличие общемозговой и менингеальной симптоматики, функции черепных нервов, наличие двигательных нарушений, рефлексов, чувствительности) проводилось до и после курса химиолучевой терапии, а также в процессе специального лечения.

Оценка функционального статуса по шкале Карновского проводилась всем пациентам до и после проведения курса адъювантного курса химиолучевого лечения.

Для последующей оценки результатов проведенного научного исследования первоначально оценивались следующие характеристики пролеченных пациентов: пол, возраст, индекс Карновского до и после проведения радиотерапии, объем выполненного хирургического лечения, степень злокачественности опухоли (Grade согласно классификации WHO 2016 г.), наличие остаточной опухоли после проведенного хирургического лечения (по данным магнитно-резонансной томографии).

В табл. 2 представлены характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики больных глиомами ВСХ, вошедших в исследование.

Показатель		Число больных (%)
Пол	Мужчины	86 (54%)
	Женщины	72 (46%)
Возраст (медиана)		54,3
Индекс Карновского на момент начала лечения	80-100%	102 (64,6%)
	60-70%	56 (35,4%)
Опухоли Grade III		40 (25%)
Опухоли Grade IV		118 (75%)
Тотальное удаление		23 (15%)
Субтотальное удаление		122 (77%)
Стереотаксическая биопсия		12 (8%)

Средний возраст пациентов составил  $51,8 \pm 14,3$  лет при медиане возраста 54,3 года. Среди пациентов преобладали мужчины – 86 человек (54%).

По объему выполненного хирургического лечения преобладали пациенты, которым было выполнено субтотальное удаление опухоли (122, 77,0%). Кроме того, у 23 пациентов (15%) опухоль была удалена тотально, а у 12 больных (8%) выполнена стереотаксическая биопсия опухоли.

По данным гистологического исследования послеоперационного материала глиобластома (Grade IV) была выявлена у 138 пациентов (87%) и опухоли Grade III (анапластические астроцитомы, олигодендрогломы и олигоастроцитомы) - соответственно, у 20 больных (13%).

При оценке функционального состояния больных индекс Карновского на момент начала радиотерапии составил 60-70 % у 56 пациентов (35,4%), 80-100% у 102 пациентов (64,6%).

Медиана наблюдения в общей группе пациентов (n=158) – 14,1 месяцев.

## **2.1. Характеристика групп анализируемых пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.**

### **Контрольная группа (I группа, ретроспективная)**

В группу I вошли 76 пациентов с глиомами ВСЗ, которым проводился стандартный послеоперационный курс дистанционной радиотерапии (РОД 2Гр, СОД 60Гр за 30 фракций). Соотношение мужчин и женщин 66% и 34%. Хирургическое лечение в объеме тотального удаления опухоли выполнено 10 пациентам (13%), субтотального удаления опухоли - 57 пациентам (75%), стереотаксической биопсии - 9 пациентам (12%). Возраст пациентов варьировался от 16 до 74 лет, медиана возраста - 49,8 лет.

При оценке функционального статуса индекс Карновского составил 80-100% у 49 больных (65%), 60-70% у 27 пациентов (35%). Химиорадиомодификацию темозоломидом в дозировке 75 мг/м<sup>2</sup> в дни радиотерапии получали все пациенты.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала опухоли Grade III были выявлены у 20 (26%) пациентов, опухоли Grade IV – у 56 (74%) пациентов. Медиана наблюдения составила 14,09 месяцев.

### **Группа адьювантной дистанционной радиотерапии с применением последовательного буста (II исследовательская проспективная группа).**

В группу II проспективно включены 44 пациента (16 мужчин и 28 женщин) с глиомами высокой степени злокачественности, которым за период с 2019 по 2021 г. после хирургического этапа специального лечения проводился послеоперационный курс дистанционной радиотерапии до СОД 60Гр за 30 фракций с применением последовательного буста (сокращение объема облучения после СОД 46Гр). Медиана возраста – 60 лет, средний возраст – 56,3±14,4 лет. У 35 пациентов (80%) по данным морфологического исследования операционного материала выявлена опухоль Grade IV, у 9 (20%) – опухоль Grade III.

По объему выполненного хирургического лечения преобладали пациенты, которым было выполнено субтотальное удаление опухоли (38 человек, 86%).

5-ти пациентам (12%) опухоль была удалена тотально и 1 пациенту (2%) выполнена стереотаксическая биопсия опухоли. Индекс Карновского составил 80-100 % у 29 пациентов (66%), 60-70% – у 15 пациентов (34%), соответственно. Медиана наблюдения составила 14,6 месяцев.

**Группа адьювантной дистанционной радиотерапии с применением последовательного буста в сочетании с онкотермией (III исследовательская проспективная группа).**

В группу III проспективно включены 38 пациентов (20 мужчин и 18 женщин) с глиомами высокой степени злокачественности, которым за период с 2019 по 2021 г. после хирургического этапа лечения проводился послеоперационный курс дистанционной радиотерапии до СОД 60Гр за 30 фракций с применением последовательного буста (сокращение объема облучения после СОД 46Гр) в сочетании с онкотермией. Следует подчеркнуть, что III исследовательскую группу не включались пациенты с распространением опухоли на срединные структуры головного мозга и смещением срединных структур.

Медиана возраста – 54,4 года лет, средний возраст –  $51,5 \pm 14,4$  год. У 27 пациентов (71%) по данным морфологического исследования операционного материалы выявлена опухоль Grade IV, у 11 (29%) – опухоль Grade III.

Индекс Карновского составил 80-100 у 24 пациентов, 60-70 – у 14 пациентов соответственно. По объему выполненного хирургического лечения преобладали пациенты, которым было выполнено субтотальное удаление опухоли (28 человек, 73,6%). 8-ми пациентам (21%) опухоль была удалена тотально и 2 пациентам (5,4%) выполнена стереотаксическая биопсия опухоли. Медиана наблюдения составила 14,37 месяцев.

Во всех группах пациенты получали темозоломидом в дозировке 75 мг/м<sup>2</sup> в дни радиотерапии, далее после завершения РТ МХТ темозоломидом в дозировке 150-200 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни 28-дневного цикла до выявления прогрессирования или развития неприемлемого уровня токсичности. Радиотерапия проводилась с применением статических и динамических полей облучения.

Клинико-демографическая характеристика пациентов по исследуемым группам представлена в табл. 3.

Таблица 3. Характеристика больных с глиомами ВСЗ, вошедших в исследование.

<b>Группы</b> <b>Показатель</b>	<b>I. Контрольная</b> <b>(ретроспективная)</b> <b>(n=76)</b>	<b>II</b> <b>проспективна</b> <b>я</b> <b>(n=44)</b>	<b>III</b> <b>проспективная</b> <b>(n=38)</b>	<b>P</b>
<b>Пол</b>	50 мужчин (66%) 26 женщин (34%)	16 мужчин (36%) 28 женщин(64%)	20 мужчин (53%) 18 женщин (47%)	#*p=0,339 #^p=0,310 *^p=0,141
<b>Возраст</b>	Медиана – 49,8 лет Средний возраст – 49,4 года	Медиана – 60 лет Средний возраст – 56,3 года	Медиана – 54,4 лет средний возраст – 51,5 года	#*p=0,097 #^p=0,459 *^p=0,160
<b>Объем</b> <b>проведенного</b> <b>хирургического</b> <b>вмешательства</b>	СТБ – 9 (12%) Субтот- 57 (75%) Тотал – 10 (13%)	СТБ – 1 (2%) Субтот- 38(86%) Тотал – 5 (12%)	СТБ - 2 (5%) Субтот- 28 (74%) Тотал – 8 (21%)	#*p=0,387 #^p=0,142 *^p=0,419
<b>Степень</b> <b>злокачественно</b> <b>сти опухоли</b> <b>(grade III/IV)</b>	Grade IV- 56 (74%) Grade III – 20 (26%)	GradeIV-35(80%) GradeIII –9(20%)	Grade IV-27 (71%) Grade III–11 (29%)	#*p=0,51 #^p=0,773 *^p=0,410
<b>Индекс</b> <b>Карновского на</b> <b>момент начала</b> <b>РТ</b>	80-100% - 49 (65%) 60-70% – 27 (35%)	80-100%-9(66%) 60-70%–15(34%)	80-100% -24 (63%) 60-70% – 14 (37%)	#*p=0,928 #^p=0,866 *^p=0,820

Таким образом, при сравнении пациентов ретроспективной контрольной и проспективных исследовательских групп по основным характеристикам пациентов, а именно: полу, возрасту, объему проведенного хирургического лечения, морфологии опухоли (Grade согласно классификации WHO), функциональному статусу, - статистически значимых различий выявлено не было, что говорит о сопоставимости исследуемых групп и позволило, в



конечном итоге, провести сравнительный анализ результатов лечения (табл. 2).

## **2.2. Методика послеоперационной радиотерапии.**

Показания к лучевому лечению в II и III исследовательских группах определялись согласно клиническим рекомендациям RUSSCO и алгоритмам NCCN Central nervous system cancers версий от 2015 до 2020 годов. Всем пациентам лечение проводилось на линейных ускорителях фирмы Varian.

В связи с характером роста первичных глиом головного мозга ВСЗ зона субклинического распространения опухоли довольно обширна. Основываясь на литературных данных и, в какой-то мере, на уже приобретенном первоначальном собственном клиническом опыте, для снижения нейрокогнитивных и других постлучевых реакций радиотерапевтический этап специального лечения во II и III исследовательских группах проводился с применением boost-технологии, уменьшая объем облучения после достижения СОД 46Гр.

Следует подчеркнуть, что на этапе предлучевой подготовки все пациенты были иммобилизованы в положении лежа на спине с использованием специальных термопластичных масок.

Симуляционная компьютерная томография выполнялась с толщиной среза 0,1-0,3 см [16]. Послеоперационные МРТ-изображения были совмещены с симуляционной КТ с использованием автоматической жесткой регистрации. Согласно разработанной методике специального лечения радиотерапия проводилась с использованием последовательного буста, сокращая объем облучения после подведения СОД 46 Гр и достижением общей (суммарной очаговой) дозы в 60Гр (CTV 46 и CTV 60).

Для оконтуривания использовались режимы МРТ T2/FLAIR и T1 с контрастным усилением. Зона измененного сигнала на режимах T2/FLAIR определялась как начальный общий объем опухоли GTV46 (рис. 4).

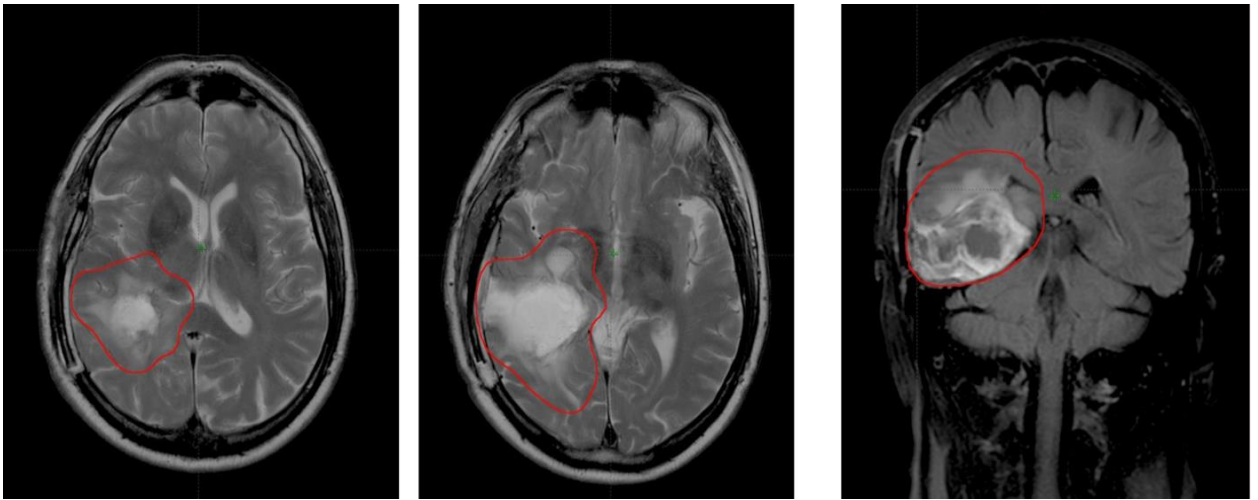


Рисунок 4. Методика оконтуривания объема CTV46 (СОД 46Гр). Красным цветом обозначен GTV1 = изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV1 = GTV1 +0.5 см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли.

Для создания начального клинического целевого объема (CTV46) мы применяли программные инструменты автоматического расширения, отступая симметрично во все стороны 0,5-0,7 см от GTV46. Затем CTV46 вручную редактировался для его соответствия анатомическим барьерам распространения опухоли. В соответствии с политикой планирования в радиотерапевтической клинике центра CTV46 не распространялся на кости или желудочки, а также за пределы ткани мозга и на его ствол или контралатеральное полушарие, за исключением мозолистого тела или ножки головного мозга, где концентрируются пути к контралатеральному опухолевому распространению. При этом, геометрический запас 0,3см был применен для создания общего целевого объема планирования PTV46, а такой отступ был определен согласно расчетам возможной погрешности при ежедневной укладке пациента, а также учитывая частоту проведения визуального контроля в процессе лечения и используемые фиксирующие устройства [14]. Изменения на МРТ в режиме T1 до и после контрастирования использовали для определения полости резекции опухоли и любой остаточной опухоли и обозначались как “бустерная” GTV60 (рис. 5). Затем создавался клинический целевой объем CTV60, применив симметричный отступ 0,5-0,7см во все стороны от GTV60 и, анатомически ограничив его таким же

образом как и СТВ46. Дистанционная радиотерапия проводилась в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 46Гр (на объем СТВ 46), далее последовательный применялся буст на объем СТВ60 (7 фракций).

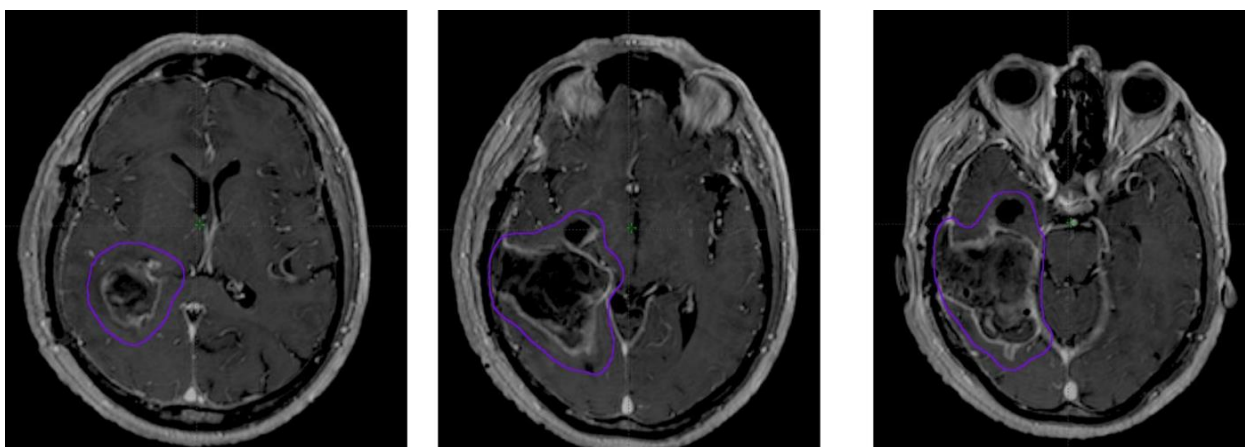


Рисунок 5. Методика оконтуривания объема СТВ60 (СОД 46Гр). Фиолетовым цветом обозначен GTV2 = зона контрастирования вТ1 + послеоперационная полость, СТВ2 = GTV2 + 0.5 см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли, СОД – 14 Гр.

На рис. 6, 7 и 8 представлено дозное распределение при проведении радиотерапии с применением методики последовательного буста. Для наглядности оконтуренный объем GTV46-СТV46 и GTV46- СТВ60 продемонстрирован на одних и тех же КТ-сканах.

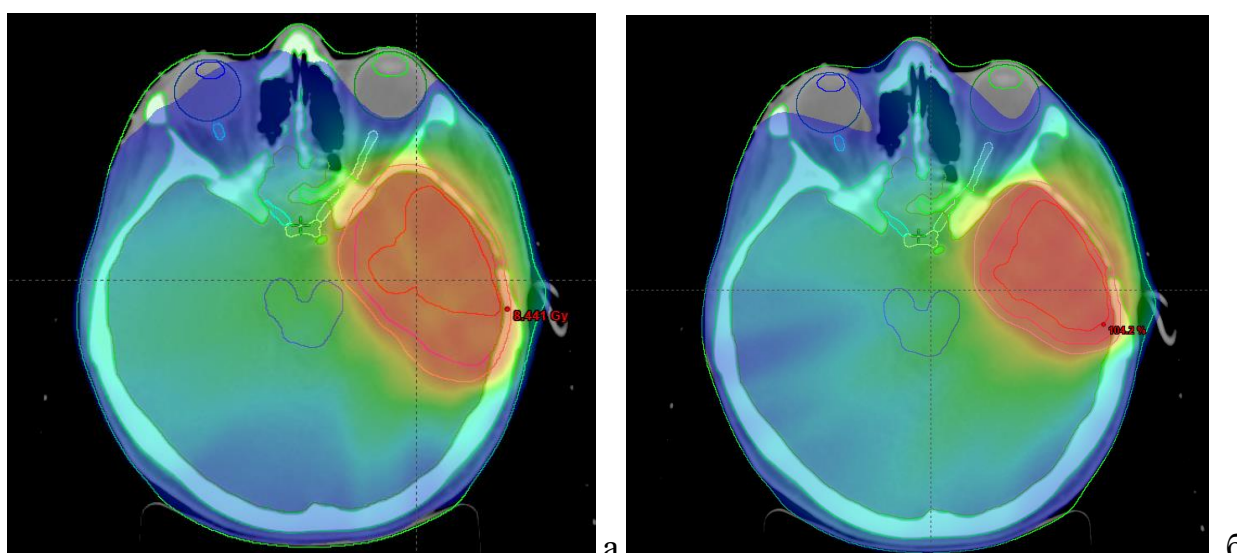


Рисунок 6. Дозное распределение при проведении радиотерапии опухоли левой височной доли с применением методики последовательного буста: слева а - для объема СТВ46, б – для объема СТВ60.

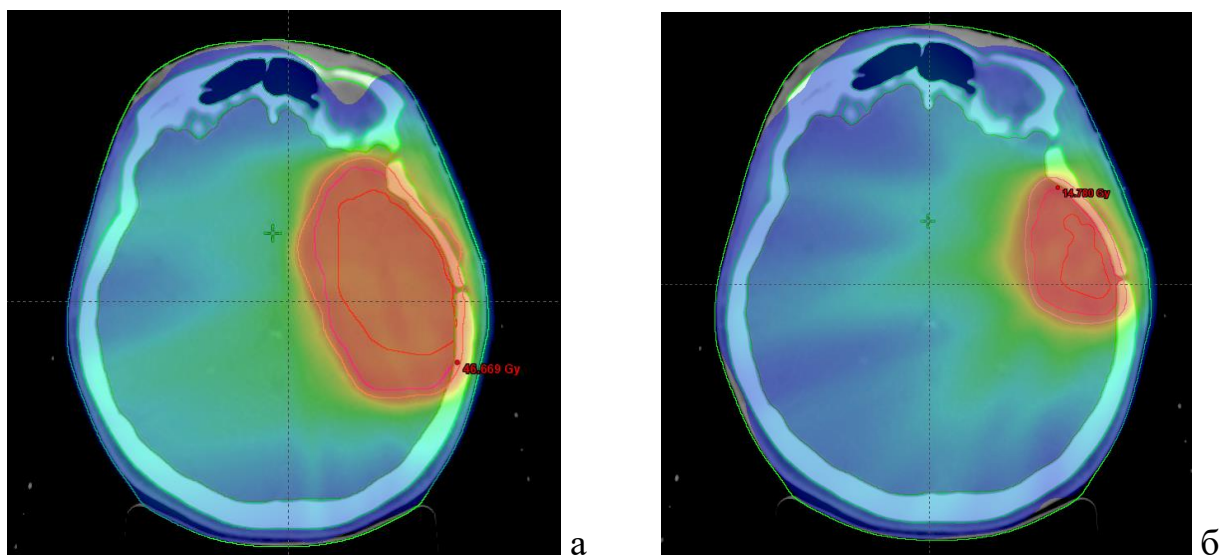


Рисунок 7. Дозное распределение при проведении радиотерапии опухоли левой височной доли с применением методики последовательного буста: а - для объема CTV46, б – для объема CTV60.

Все больные получали лучевое лечение на линейных ускорителях фирмы Varian. Объемное дозиметрическое планирование радиотерапии проводилось в программе Eclipse v13.0. Дистанционное облучение проводилось по трём радиотерапевтическим методикам (3DCRT, IMRT и VMAT).

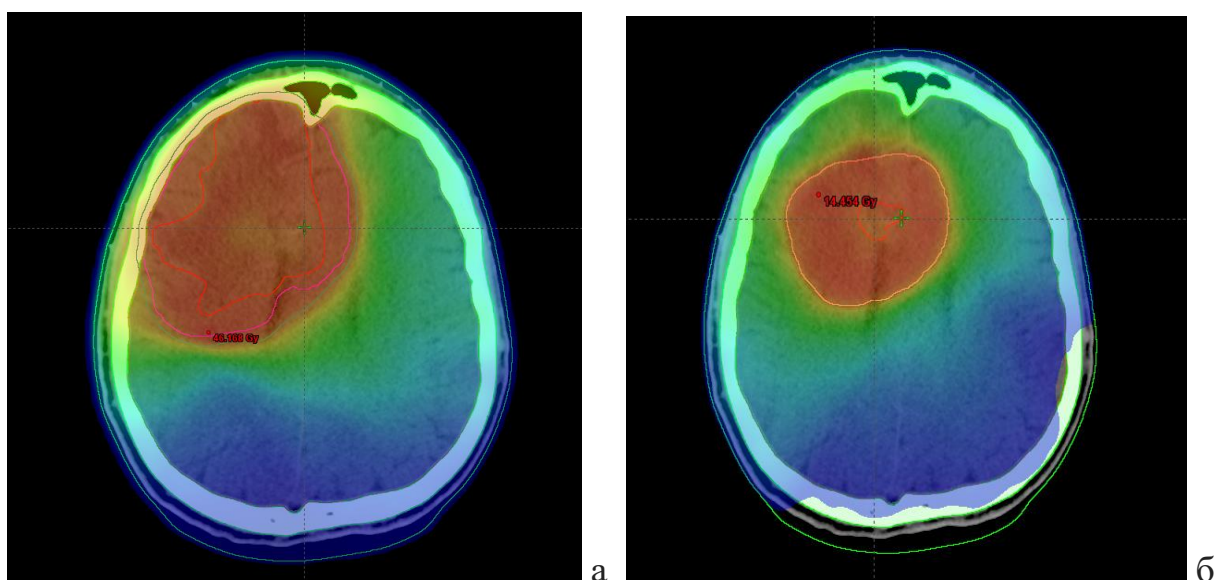


Рисунок 8. Дозное распределение при проведении радиотерапии опухоли правой лобной доли с применением методики последовательного буста: а - для объема CTV46, б – для объема CTV60.

При планировании радиотерапии лучевая нагрузка оценивалась на такие критические структуры как глаза, зрачки, зрительные нервы, хиазма, ствол мозга, улитки, гипофиз, гиппокамп, головной мозг (за вычетом планируемого объема облучения), кости черепа. При этом, при оценке дозиметрического плана облучения обязательным условием являлось соблюдение приемлемой дозовой нагрузки на критические органы за счет использования рекомендаций группы QUANTEC [103].

### **2.3. Методика модулированной электрогипертермии (онкотермии).**

Разрабатывая методику гипертермической электротерапии в сочетании с дистанционной радиотерапией при лечении глиом ВСЗ, мы основывались на следующих принципах:

1. Постепенность повышения мощности и времени процедуры:
  - a.* обычно первая процедура выполняется в течение 10 минут при минимальной мощности 30 Вт, а через 30 минут после окончания процедуры проводится сеанс радиотерапии;
  - b.* к каждой последующей процедуре добавляется по 10 минут с мощностью, повышенной от предыдущей на 10 Вт ;
  - c.* максимальная рекомендованная мощность при опухолях головного мозга составляет 80 Вт;
2. Постепенность применения модуляции:
  - a.* модуляция применяется со 2-ой процедуры, первоначально не более чем на 10 минут.
  - b.* к каждой последующей процедуре добавляется по 10 минут модулированной мощности.
3. Снижение симптомов выраженности отека головного мозга.

Абсолютными противопоказаниями к проведению онкотермии являются: наличие имплантированного водителя ритма, бессознательное состояние пациента, общая анестезия или общая анестезия в зоне воздействия, открытые раны, геморрагический синдром индекс Карновского <30%.

Относительные противопоказания это: неспособность больного к коммуникации с персоналом, несостоятельность послеоперационного рубца в зоне воздействия электрода (до 14 дней после хирургической операции), беременность, трансплантации органов в анамнезе, декомпенсированная сердечная недостаточность.

Учитывая отсутствие клинического опыта применения онкотермии в сочетании с радиотерапией при первичных глиомах головного мозга ВСЗ и, исходя из принципа разумной осторожности, в III исследовательскую группу не были включены пациенты с распространением опухоли на срединные структуры головного мозга и смещением срединных структур.

В ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ по результатам тщательного ретроспективного анализа результатов проведенного ранее специального лечения пациентов с верифицированными внутримозговыми глиомами ВСЗ на основе используемой ранее методики дистанционной конформной радиотерапии на фоне одновременного применения химиотерапевтического препарата темозоломид, была разработана новая методика специального лечения, предусматривающая ее сочетание с гипертермической электротерапией, обеспечивающей более агрессивное повреждающее воздействие на опухолевые клетки (патент RU 2692985 C2 за 2019 г.) [17].

Согласно данной методике, активный, свободно лежащий электрод помещается над проекцией опухоли (рис. 9). Водный болюс в контактной части электрода гарантирует оптимальное анатомическое соответствие участку наложения. Благодаря высокой селективности воздействия и оптимальному поглощению энергии можно использовать относительно низкую общую мощность (до 80 Вт). При этом, поверхность аппликаторов эффективно охлаждалась во избежание любого дискомфорта и ожогов кожи, независимо от того, что при максимальной мощности температура поверхности кожи не превышает 40°C.

На фоне лучевого лечения, начиная со 2-3 сеанса радиотерапии, проводилась гипертермическая электротерапия (онкотермия),

воздействующая модулированным высокочастотным, 13,56 МГц, электрическим полем низкой мощности с использованием среднего электрода (система OncoTherm ЕНУ 2000, СЕ0123), 2 раза в неделю за 30 минут до сеанса радиотерапии.



Рисунок 9. Процедура онкотермии у пациентки с опухолью лобно-височной области головного мозга.

При этом, первый сеанс онкотермии длился в течение 10 минут при минимальной мощности 30 Вт, а с каждым последующим сеансом мощность электрического поля постепенно повышалась на 10 Вт, а время его воздействия на 10 минут, достигая, в конечном итоге при завершении запланированного курса онкотермического лечения рекомендуемых максимальных значений мощности 80 Вт и времени его воздействия 60 минут. Следует также подчеркнуть, что сеанс радиотерапии проводился через 30 минут после окончания сеанса онкотермии и, при этом, на целевую область воздействовали авто-селективно хорошо позиционированной электродной системой, исключая из поля, в первую очередь, глаз.

При необходимости назначалась сопроводительная лекарственная терапия (дексаметазон (МНН – Dexamethasone) 4-8 мг в сутки в/м, Омепразол (Omeprazole) 20 мг 1 раз в сутки per os), маннитол (Mannitol) 150 мг/мл 200-400 мл в/в капельно. В процессе лечения еженедельно фиксировались

изменения состояния пациента согласно шкале ECOG, а также по индексу Карновского.

#### **2.4. Оценка эффективности и переносимости адъювантной дистанционной радиотерапии пациентов с глиомами высокой степени злокачественности**

Ответ на проведенное лечение оценивался в динамике, согласно критериям эффективности терапии злокачественных глиом RANO (Response Assessment in Neurooncology criteria), которые пришли на замену ранее использовавшимся критериям Макдональда. Последние основывались на изменении размеров контрастируемой части опухоли как произведения наибольших поперечных диаметров и не учитывали тех ситуаций, когда контрастируемая часть опухоли в режиме T1 уменьшалась после проведенного лечения, однако, при этом, увеличивалась зона отека в режиме T2-FLAIR и наблюдалась отрицательная динамика в неврологическом статусе пациента.

В то же время, критерии RANO (табл. 4) учитывают изменение размеров контрастируемой части опухоли, изменение размеров области гиперинтенсивного сигнала в режиме T2-FLAIR, появление новых очагов, использование глюкокортикостероидов, клинические проявления заболевания [11]. Таблица сложно воспринимается, но данные критерии дают возможность в полном объеме оценить ответ опухоли на лечение.

Вероятность развития псевдопрогрессии в течение 12 недель после проведения радиотерапии также учитывается данными критериями, поэтому при общей оценке эффективности лечения злокачественных глиом о прогрессировании можно будет говорить лишь с появлением новых очагов с накоплением контрастного вещества вне зоны облучения.



Таблица 4. Критерии оценки эффективности терапии злокачественных глиом RANO (Response Assessment in Neurooncology criteria) [11].

<b>Критерии</b> \ <b>Ответ</b>	<b>Полный ответ</b>	<b>Частичный ответ</b>	<b>Стабильная картина</b>	<b>Прогрессирование заболевания</b>
<b>T1-ВИ+С</b>	нет	$\geq 50\%$	$< 50\%$ , но $> 25\%$	$< 25\%$
<b>T2-ВИ/FLAIR</b>	Стаб./ уменьш.	Стаб./ уменьш.	Стаб./ уменьш.	Увеличение
<b>Новые очаги</b>	нет	нет	нет	Может быть
<b>Кортикостероиды</b>	нет	Стаб./ снижение	Стаб./ снижение	Не учитывают
<b>Клиника</b>	Стаб./ улучшение	Стаб./ улучшение	Стаб./ улучшение	Ухудшение
<b>Критерии</b>	все	все	все	любой

Для анализа переносимости проводимого лечения использовались шкалы лучевых повреждений RTOG EORTC (1995 г.), а реакции со стороны кожи в области приложения электродов классифицировались по глубине поражения как любые термические повреждения.

Для оценки токсичности предлагаемой методики лучевого лечения во II и III проспективных исследовательских группах была создана собственная шкала (табл. 5).

В целом, данная шкала основывалась на уже существующей шкале оценки психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE) и классификации лучевых повреждений Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Она состоит из 3-х блоков, из которых 1-й блок был направлен на изучение ориентации больных во времени и пространстве, 2-й блок касался вопросов, связанных с памятью и 3-й блок - функционального статуса.

Таблица 5. Шкала, разработанная для оценки токсичности лечения пациентов II и III исследовательских групп.

<b>Вопрос и Оценка</b> <b>Блок</b>	<b>Вопрос</b>	<b>Баллы</b>	<b>Оценка</b>
Ориентация	Какая сейчас дата?	да (1) нет (0)	
	Где вы находитесь?	да (1) нет (0)	
	В каком вы городе сейчас?	да (1) нет (0)	
Память	Повторите за мной в той же последовательности 3 слова	да (3) частично (1-2) нет (0)	
Функциональный статус	Есть ли у вас нарушение движения?	да (0-2) нет (3)	
	Можете ли вы себя обслуживать?	да, полностью (3) да, частично (1-2) нет (0)	
	Нуждаетесь ли вы в постоянной мед помощи?	да (0) нет (1)	
<b>ВСЕГО:</b>			

Максимальное количество баллов 13. Анкетирование проводилось до начала и после радиотерапии после первого МР-контроля.

## **2.5. Статистическая обработка данных.**

База данных пациентов была сформирована и затем статистически обработана с помощью программы «Microsoft Excel» и «Statistica for Windows» v.13.0, StatSoft Inc.. В целом, для оценки значимости различий использовался t-критерий Стьюдента, а при оценке выживаемости применялся метод Каплана-Майера. В то же время, значимость различий оценивали с помощью log-rank теста, а результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для оценки отдаленных результатов проведенного специального лечения использовались:

1. Общая выживаемость – промежуток времени от момента начала лечения до смерти от любой причины или даты последней явки больного.

2. Безрецидивная выживаемость - промежуток времени от начала лечения до момента развития рецидива или даты последней явки больного до его выявления.

Для всех больных с первичными глиомами ВСЗ, включенных в исследование, с целью определения факторов прогноза различных показателей выживаемости проведен однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

Для оценки переносимости предлагаемой методики лучевого лечения с последовательным бустом и в сочетании с онкотермией проводилось анкетирование пациентов с использованием шкалы, разработанной в РНЦРР. Полученные в баллах результаты разделялись на 3 категории: 6-8 баллов, 9-10 баллов, 11-13 баллов. Отдельно также оценивались результаты лечения больных во II и III группах.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ АДЬЮВАНТНОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ РАДИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Важными показателями, влияющими на эффективность специального лечения глиом ВСЗ, являются возраст больных, объем и радикальность выполненного хирургического вмешательства, наличие остаточной опухолевой ткани, функциональное состояние пациентов (индекс Карновского), проведение химиотерапии, дозы и режимы радиотерапевтического лечения, наличие сопутствующих заболеваний.

#### 3.1. Общая выживаемость.

Общая выживаемость для пациентов с первичными внутримозговыми глиальными опухолями является ведущим показателем, позволяющим в целом оценить эффективность проведенного специального лечения.

В проведенном исследовании медиана общей выживаемости составила 20 мес. При этом из 158 больных в 56 (35,4 %) случаях отмечен летальный исход, 102 пациента продолжают наблюдаться в динамическом режиме. Показатель общей кумулятивной выживаемости всех больных представлен на рис. 10.

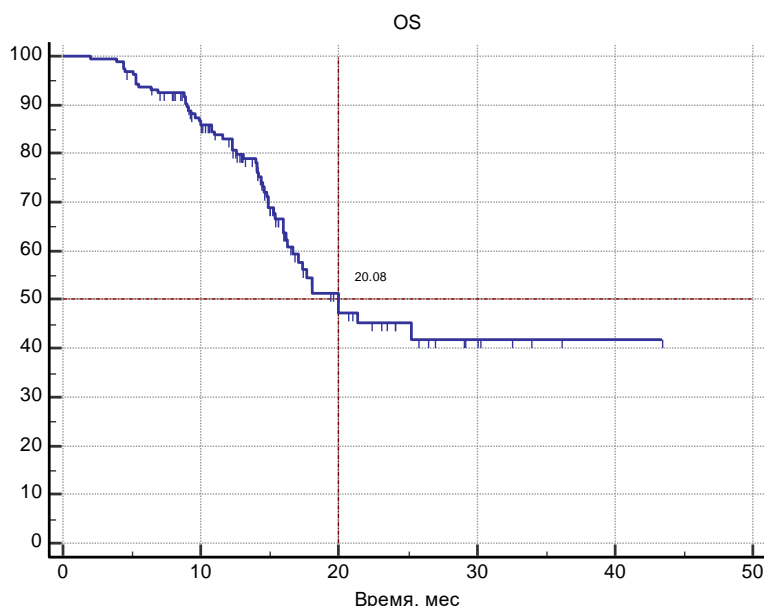


Рисунок 10. Общая кумулятивная выживаемость больных с глиомами ВСЗ в общей группе (метод Каплан-Майера).

При сравнительном анализе общей выживаемости в целом по группам исследования получены следующие результаты (табл. 6).

Таблица 6. Общая выживаемость больных с глиомами ВСЗ в сравниваемых исследовательских группах

Показатели выживаемости  Группы сравнения	Общая выживаемость			P
	Медиана (месяцы)	1-летняя	2-х летняя	
<b>I. Группа контрольная (ретроспективная): (n=76)</b>	15,9	78,1% (n=59)	22,5% (n=17)	P = 0,0002*
<b>II. Группа исследовательская (проспективная): (n=44)</b>	25,2	86,1% (n=38)	60,6% (n=27)	
<b>III Группа исследовательская (проспективная) (n=38)</b>	не достигнута	88,9% (n=34)	79,1% (n=30)	

*Примечание: \* отличия достоверны в группах сравнения*

По показателю общей выживаемости в зависимости от сравниваемых групп получены следующие результаты (рис.11).

Выявлены достоверные различия по показателю общей выживаемости в группах ( $p = 0,0002$ ): контрольной группой с применяемыми стандартными объемами облучения, исследовательской группой с последовательным уменьшением объема облучения после 46Гр и исследовательской группой с последовательным уменьшением объема облучения после 46Гр и применением гипертермической электротерапии (рис. 11).

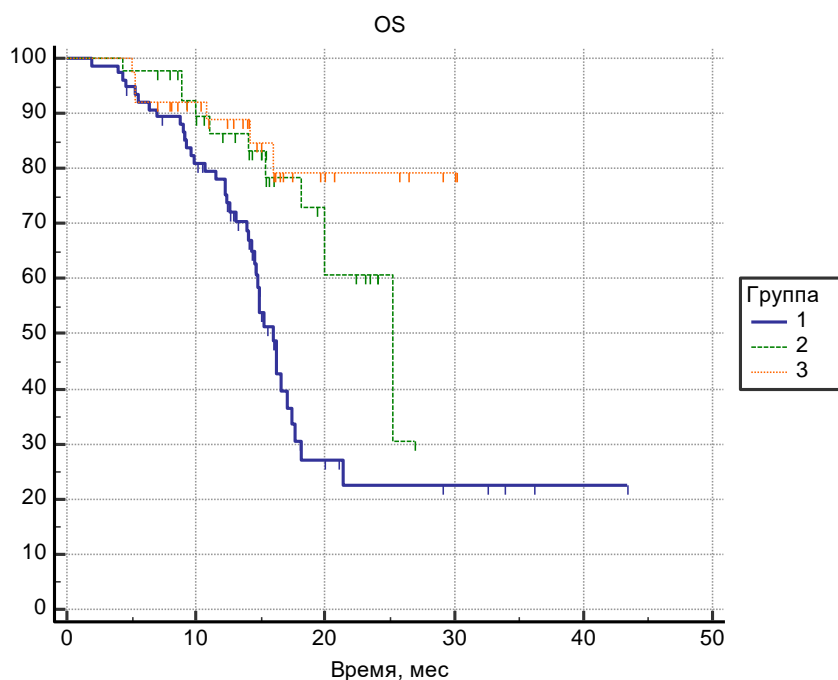


Рисунок 11. Общая кумулятивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в сравниваемых группах (метод Каплан-Майера).

Летальный исход в сроки 3-12 месяцев наступил у 17 пациентов I группы (21,9%), у 6 пациентов во II группе (13,9%) и у 4 пациентов III группы (11,1%). Соответственно, 1-летняя общая выживаемость составила 78,1% в контрольной группе, в группе с последовательным сокращением объема облучения (группа II) - 86,1%, в группе с последовательным сокращением объема в сочетании с онкотермией (III группа) - 88,9%. Показатели 2-летней ОВ составили 22,5%, 60,6% и 79,1%, соответственно. Медиана ОВ в контрольной группе составила 15,9 месяцев (ДИ 95% от 14,5 до 17,4 месяцев). Медиана общей выживаемости во II группе (с последовательным сокращением объема облучения) составила 25,2 месяца (ДИ 95: от 20,0 до 25,2 месяцев).

Необходимо также отметить, что когорта пациентов в III группе, которым радиотерапия проводилась с последовательным уменьшением объема облучения после 46Гр и применением гипертермической электротерапии, не достигла медианы наблюдения, так как в настоящее время пациенты продолжают наблюдаться, цензурирование в III группе осуществлялось в

сроки от 3 до 29 месяцев. В целом, общая выживаемость в III группе больных с применением последовательного буста в сочетании с онкотермией оказалась выше, по сравнению с пациентами I и II групп, которым курс радиотерапии проводился по классической методике со стандартными отступами (I группа) и которым (II группа) динамически изменялся объем облучения после достижения СОД 46Гр (последовательный буст).

Необходимо отметить, что только когорта пациентов в III группе, которым радиотерапия проводилась с последовательным уменьшением объема облучения после 46Гр и применением гипертермической электротерапии, не достигла медианы ОВ и более половины пациентов продолжают наблюдаться, со сроками цензурирования от 3 до 29 месяцев. В целом, полученные данные по показателям ОВ в исследуемых группах согласуются с данными других исследований, представленных в литературе [2, 11, 121, 131].

Таким образом, анализ отдаленных результатов комплексного лечения пациентов с впервые выявленными глиомами головного мозга ВСЗ показал, что сокращение объема облучения после достижения СОД 46Гр и включение онкотермии в схему адъювантного курса химиолучевой терапии позволяет достоверно улучшить показатели общей выживаемости у данной группы нейроонкологических больных ( $p < 0,05$ ).

Поскольку уменьшенный краевой отступ на СТВ (0.5-0.7) см и, соответственно, последовательное сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр применялось лишь во II и III проспективных исследовательских группах, то с целью оценки влияния именно сокращения объема облучения после достижения 46 Гр на общую выживаемость как отдельного фактора, был проведен сравнительный анализ между контрольной ретроспективной и проспективными исследовательскими группами в целом (II+III) (табл. 7).

При сравнении показателей общей выживаемости между пациентами (рис.12), которым радиотерапия проводилась с применением стандартного отступа на СТВ +2см (I группа) и двумя другими группами больных с краевым

отступом на CTV 0.5-0.7 см с дальнейшим последовательным сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр, было, в целом, отмечено статистически достоверное увеличение общей выживаемости ( $p=,0001$  Log Rank (Mantel-Cox) у пациентов II и III исследовательских, по сравнению с больными I группы.

Таблица 7. Сравнительный анализ показателей общей выживаемости между контрольной ретроспективной группой с применением стандартного отступа на CTV +2см (I группа) и проспективными группами с краевым отступом на CTV 0.5-0.7 см с последовательным сокращением объема после СОД 46Гр (II+III группы)

Исследуемые группы сравнения	Общая выживаемость			P
	Медиана (месяцы)	1-летняя	2-х летняя	
<b>I. Контрольная ретроспективная группа (n=76)</b>	15,9	78,1% (n=59)	22,5% (n=17)	P < 0,0001*
<b>II + III проспективные исследовательские группы (n=82)</b>	Не достигнута	87%	68%	

*Примечание: \* отличия достоверны в группах сравнения*

При этом, показатель 1-летней ОВ в группе с применением стандартного отступа на CTV +2 см (I группа) составил 78,12%, а в группе с краевым отступом на CTV 0.5-0.7 см с последовательным сокращением объема после СОД 46Гр (II+III группы) – 87%. При оценке 2-летней ОВ у пациентов, которым радиотерапия проводилась с применением последовательного бюста, также отмечено увеличение показателя ОВ - 68%, против 22,5% у пациентов контрольной группы.



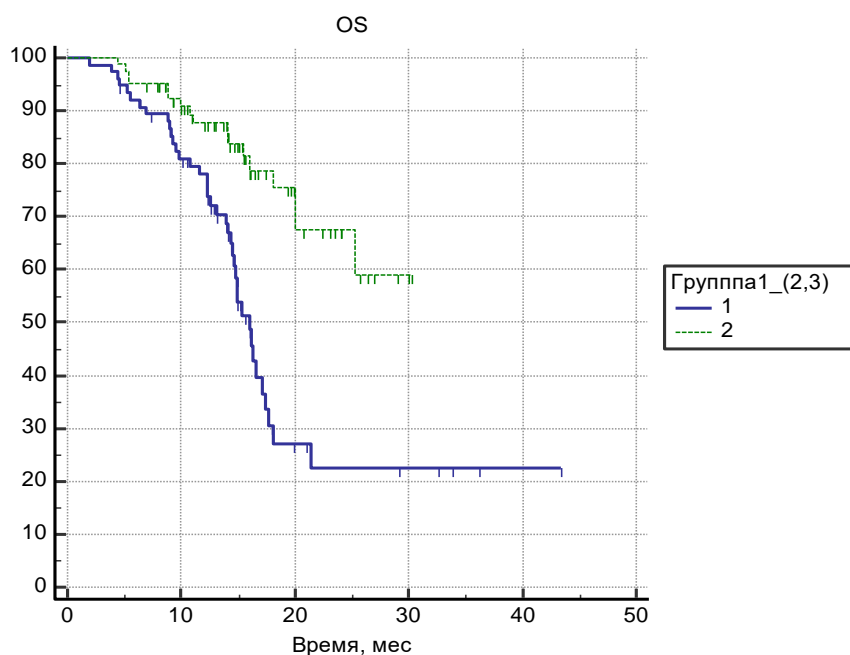


Рисунок 12. Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в контрольной и исследовательских (II + III) группах в целом (метод Каплан-Майера).

В связи с этим, необходимо отметить, что в ряде исследований уже было доказано, что повышение частоты лучевых повреждений головного мозга в различные сроки после окончания радиотерапевтического лечения коррелирует с величиной объема здоровых тканей мозга, получающих достаточно высокие дозы облучения [60, 77, 115]. Очевидно, что при сокращении объема облучения после достижения СОД 46Гр, снижается лучевая нагрузка на головной мозг и, тем самым, уменьшается вероятность развития постлучевых осложнений.

Для оценки влияния сокращения объема облучения на ОВ был также проведен сравнительный анализ показателей общей кумулятивной выживаемости отдельно между контрольной и каждой исследовательской группами.

При этом, было выявлено статистически значимое увеличение общей выживаемости в группе II (с уменьшением клинического объема облучения за счет применения последовательного буста), по сравнению с пациентами I группы, которым проводился курс радиотерапии с краевым отступом +2 см (CTV) ( $p = 0,0034$  Breslow (Generalized Wilcoxon), Так, однолетняя

выживаемость для I группы составила 78,12 %, в то время как для пациентов II группы - 86,14%, а 2-х летняя выживаемость – у 22,5% и 60,6% соответственно (рис. 13). При этом, медиана ОВ в I группе составила 15,9 месяцев (от 14,5 до 17,4 мес.), во II группе - 25,2 месяцев (от 20,0 до 25,2 мес.) (рис. 13).

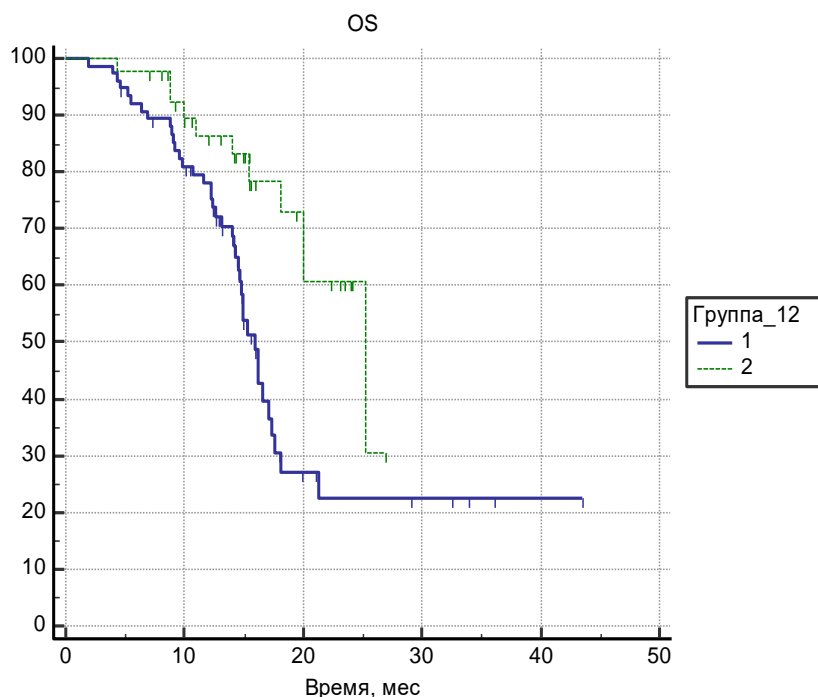


Рисунок 13. Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в I и II группах (метод Каплан-Майера).

Статически значимые различия по показателю общей выживаемости были выявлены также и при сравнительном анализе между I группой с классическим отступом на СТВ и III группой больных, которым проводился курс радиотерапии с последовательным сокращением объема облучения на фоне проведения гипертермической электротермии (рис. 14).

Как видно из рис. 14, у пациентов III группы сроки общей выживаемости оказались выше по сравнению с данными пациентов I группы ( $p=0,0006$  Log Rank (Mantel-Cox)). Так, однолетняя выживаемость больных I группы составила 78,1 % и 88,9% пациентов III группы, а 2-х летняя выживаемость 22,5% и 79,1% соответственно.

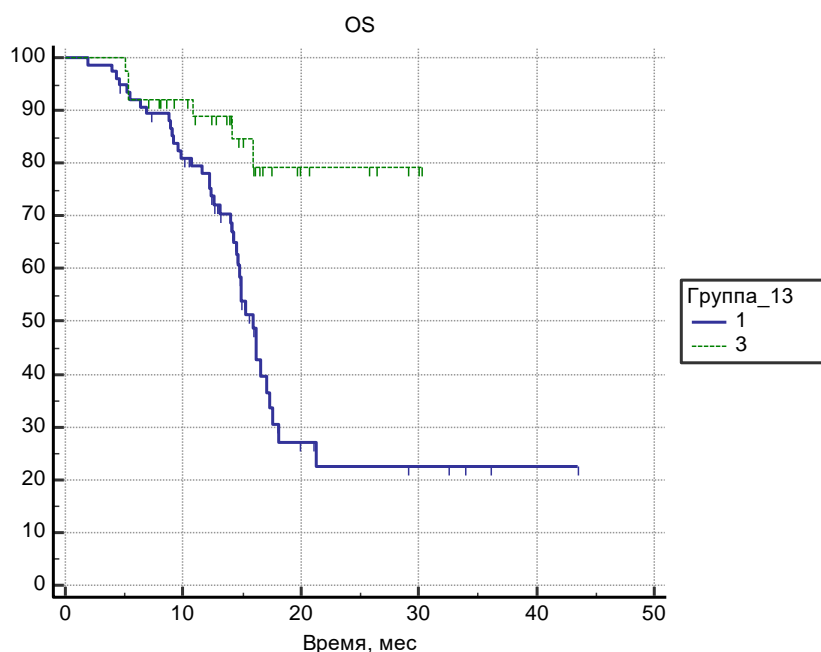


Рисунок 14. Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного ВСЗ в I и III группах (метод Каплан-Майера).

Следует отметить, что между II группой и III группой статистически достоверных различий по показателю ОВ выявлено не было, но, при этом, наблюдалась тенденция к повышению общей выживаемости в группе больных (III группа) с применением онкотермии (рис.15). При этом, во все сроки наблюдения общая выживаемость пациентов в группе с онкотермией (III группа) была выше. Так, однолетняя выживаемость больных II группы составила 86,14 % больных, а для пациентов III группы (с последовательным сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр) - 88,9%, 2-летняя выживаемость –60,6% и 79,1%, соответственно.

Следует отметить, что отсутствие статистической значимости по показателю ОВ между II и III исследовательскими группами, может быть, в конечном итоге, связано с небольшим объемом выборки и необходимостью большего периода наблюдения.

Подводя итоги анализа общей выживаемости, необходимо отметить, что уменьшение краевого отступа на СТВ до 0.5-0.7 см и сокращение объема облучения после достижения СОД 46Гр при проведении радиотерапевтического этапа специального лечения больных с первичными

глиомами головного мозга ВСЗ достоверно увеличивает общую выживаемость данной категории пациентов, в сравнении с больными из группы контроля. При этом, также выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости больных и при дополнительном подключении к общей схеме специального лечения онкотермией.

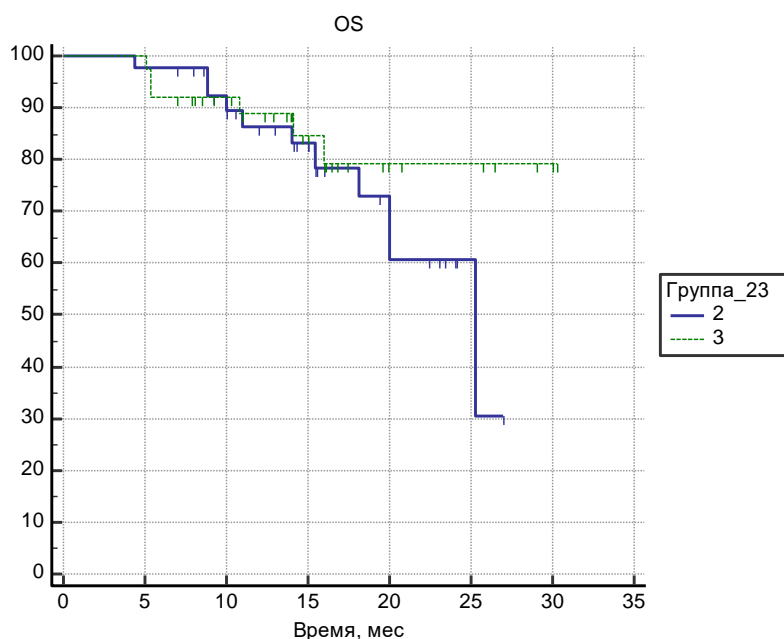


Рисунок 15. Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ во II и III группах (метод Каплан-Майера).

При этом, увеличение продолжительности жизни пациентов, которым радиотерапия проводилась с меньшим краевым отступом и сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр, объясняется, скорее всего, меньшей токсичностью лучевого лечения путем снижении частоты и интенсивности проявлений лучевых повреждений и осложнений в виде возможного нарастания отека головного мозга, вплоть до развития, в ряде случаев, лучевого некроза, и как следствие гибели пациента.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть тот факт, что первичные глиомы головного мозга ВСЗ представляет собой весьма агрессивные опухоли, характеризующиеся высокой частотой рецидивирования даже после визуального тотального ее удаления и последующего проведения адъювантного курса химиолучевой терапии. При этом, несмотря на наличие

у пациентов идентичных по морфологическим характеристикам злокачественных опухолей, показатели общей и безрецидивной выживаемости могут существенно различаться.

Так, в проведенном исследовании была проведена оценка общей выживаемости в общей группе пациентов (n=158) в зависимости от наиболее значимых факторов прогноза, а именно: возраста, функционального статуса больных на момент начала радиотерапии, степени злокачественности опухоли, а также объема выполненного хирургического лечения.

При этом, при разделении больных по возрасту на группы менее 50 лет и старше 50 лет были выявлены статистически достоверные различия по общей выживаемости ( $p < 0,0005$ ). При этом, в группе пациентов младше 50 лет показатели ОВ были выше (рис. 16).

При разделении пациентов на возрастные группы менее 60 лет и старше 60 лет также были получены закономерные статистически значимые различия по общей выживаемости ( $p < 0,0005$ ), которые были выше в группе пациентов младше 60 лет (рис. 17).

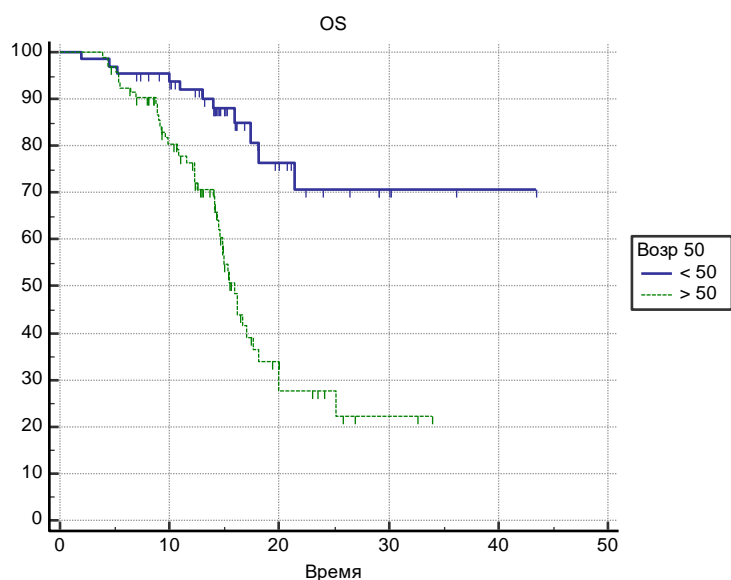


Рисунок 16. Общая выживаемость в общей группе пациентов с глиомами ВСЗ в зависимости от возраста (до 50 и более лет).

Таким образом, возраст пациентов в нашем исследовании оказался значимым фактором, также как, в целом, по данным других исследователей [89, 91, 114, 118].

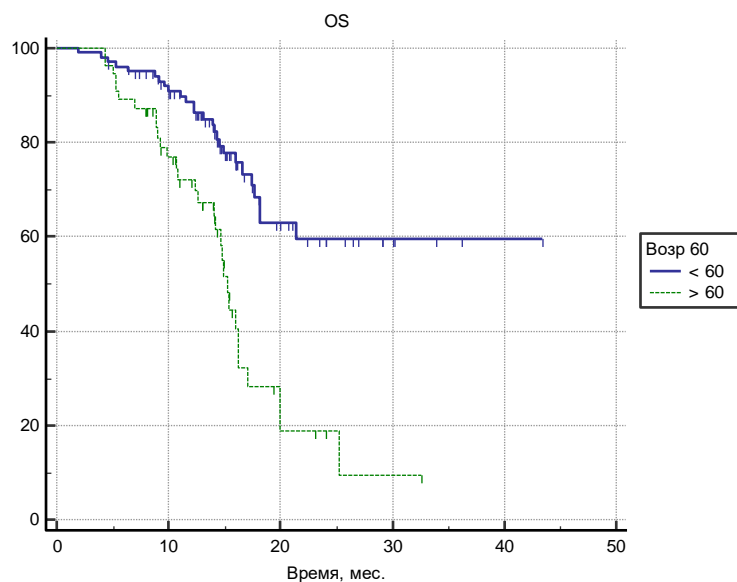


Рисунок 17. Общая выживаемость в общей группе пациентов с глиомами ВСЗ в зависимости от возраста (до 60 и более лет).

Следует также подчеркнуть, что пол не оказал статистически значимого влияния ( $p=0,2571$ ) на показатель ОВ (рис.18).

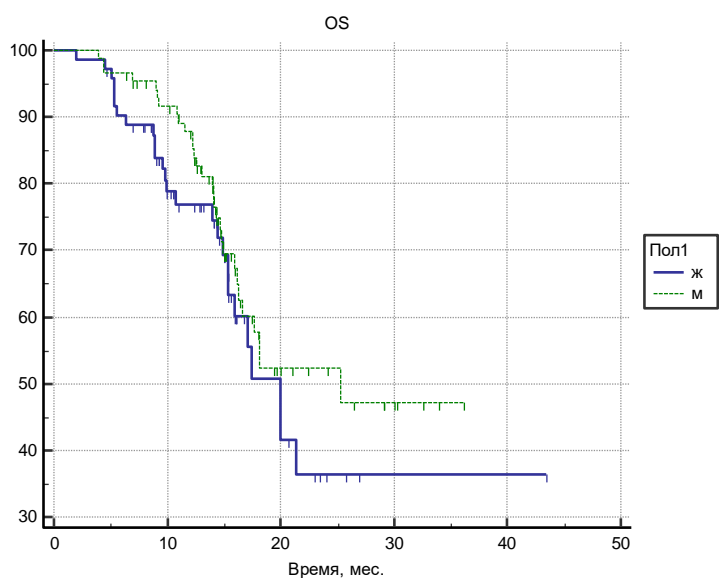


Рисунок 18. Общая выживаемость в общей группе пациентов с глиомами ВСЗ в зависимости от пола.

При оценке функционального состояния больных индекс Карновского на момент начала радиотерапии составил 60-70 % у 56 пациентов (35,4%), у 102 – 64,6%. На рис. 19 видно, что ОВ в зависимости от уровня индекса Карновского достоверно не отличалась ( $p=0,676$ ).

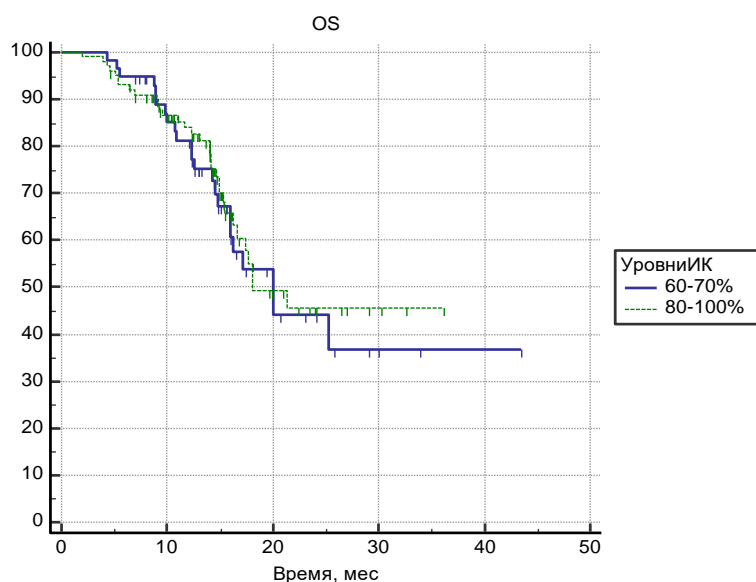


Рисунок 19. Общая выживаемость в общей группе пациентов с глиомами ВСЗ в зависимости от уровня индекса Карновского на момент начала радиотерапии.

Касаясь гистологического исследования послеоперационного материала, глиобластома была выявлена у 118 пациентов (74,6%) и опухоли Grade III (анапластические астроцитомы, олигодендроглиомы и олиastroцитомы), - соответственно, у 40 больных (25,4%). При этом, было установлено, что степень злокачественности опухоли значимо влияет на прогноз пациентов. Так, у пациентов, у которых по данным гистологического исследования выявлена злокачественная глиома WHO Grade III, ОВ была выше ( $p=0,003$ ) в сравнении с пациентами с опухолями WHO Grade IV (рис. 20). Эти данные также соответствуют современным общепризнанным представлениям о различиях в прогнозе между опухолями WHO Grade III и IV.

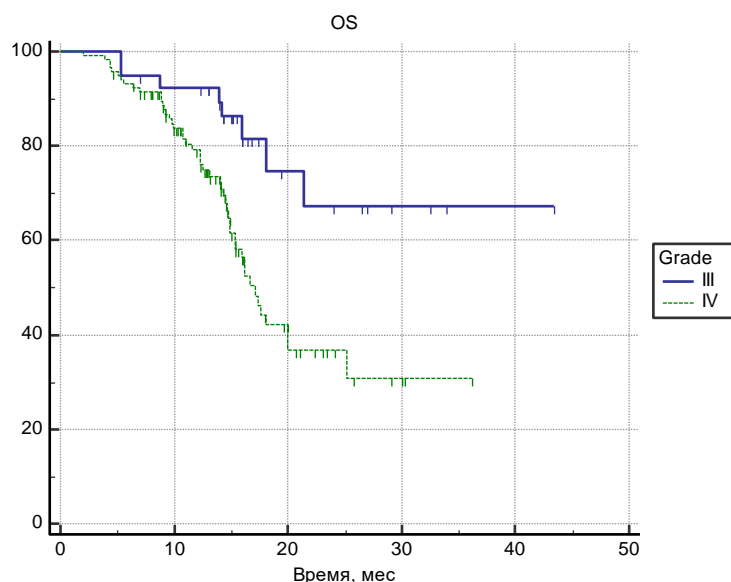


Рисунок 20. Общая выживаемость в общей группе пациентов с глиомами ВСЗ в зависимости от степени злокачественности глиом согласно классификация WHO опухолей ЦНС.

По объему хирургического лечения в проведенном исследовании преобладали пациенты, которым было выполнено субтотальное удаление опухоли (122, 77%). При этом, у 23 человек (15%) опухоль была удалена визуально тотально и у 12 больных (8%) выполнена стереотаксическая биопсия опухоли. Следует подчеркнуть, что высокая частота нерадикальных операций обусловлена, в большей степени, инфильтративным ростом глиом ВСЗ [1], а также вполне определенными сложностями точного визуального определения границ опухоли даже при использовании современных методов нейронавигации. Хотелось бы также подчеркнуть, что радикализм операций зависел, в весьма большой степени, и от локализации опухоли, особенно при расположении в функционально значимых зонах головного мозга и вследствие этого высокой вероятностью возникновения тяжелого неврологического дефицита при агрессивной хирургической тактике. В целом, объем резекции опухоли достоверно влиял на показатели ОВ ( $p=0,0274$ ) у пациентов с первичными глиомами ВСЗ (рис. 21). Полученные данные по различиям в ОВ в зависимости от объема удаления опухоли также вполне согласуются с мировыми данными в литературе.



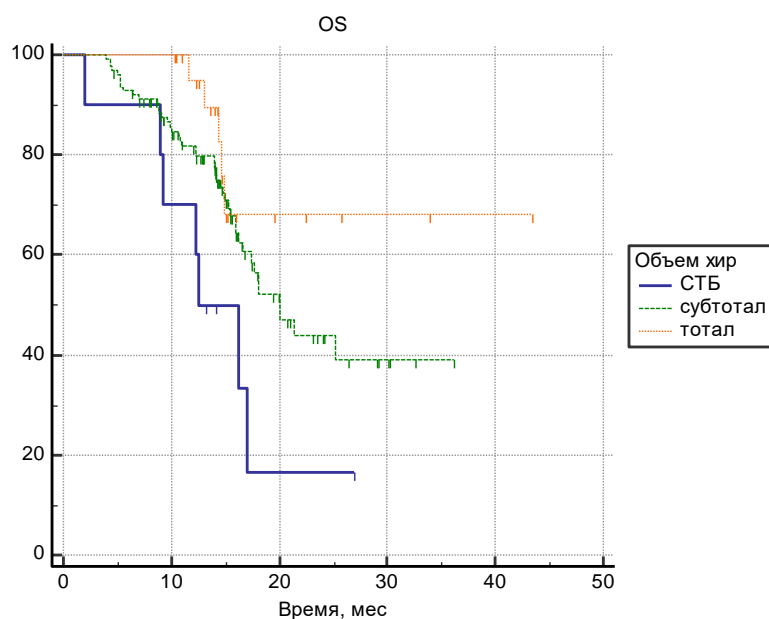


Рисунок 21. Общая выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Подводя итоги оценки влияния клинических факторов на отдаленные результаты лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ, можно отметить, что, в том числе, статистически значимое влияние на показатель общей выживаемости оказали возраст, степень злокачественности опухоли (согласно классификация WHO опухолей ЦНС), а также объем хирургического вмешательства.

### 3.2. Безрецидивная выживаемость.

Из общей группы пациентов (n=158) у 89 (56,3 %) выявлен рецидив, а у 68 (43,6 %) больных на момент конечной даты наблюдения рецидив не зафиксирован. Медиана безрецидивной выживаемости составила 13,043 месяцев (ДИ 95% от 11,3 до 15,1 мес.), среднее время выживания без рецидива  $15,1 \pm 2$  месяца.

Показатель безрецидивной выживаемости в общей группе первичных глиом головного мозга ВСЗ представлен на рис. 22.

Безрецидивная однолетняя и 2-х летняя выживаемости для общей группы пациентов (общая выборка n=158) составили 56,1 % и 22,3 % соответственно.

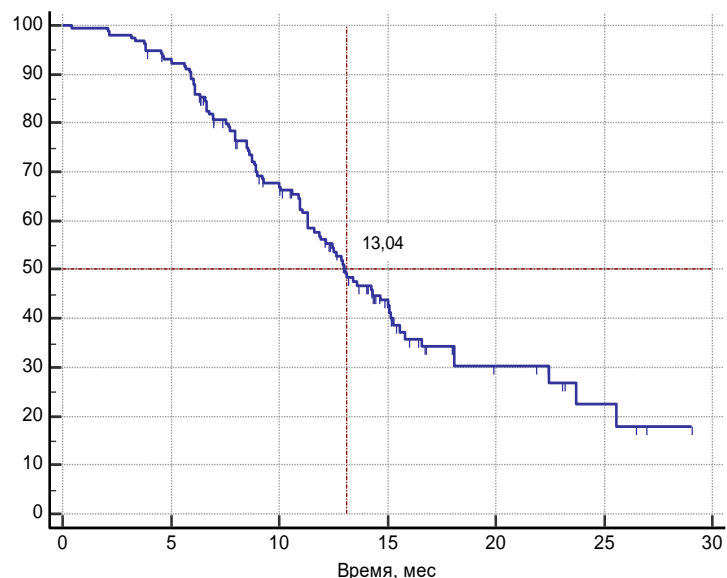


Рисунок 22. Безрецидивная выживаемость общей группы больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ (метод Каплан-Майера).

БРВ также была проанализирована и в сравниваемых группах (табл. 8).

Анализ показателей безрецидивной выживаемости больных I, II и III групп представлен также графиками на рис. 23.

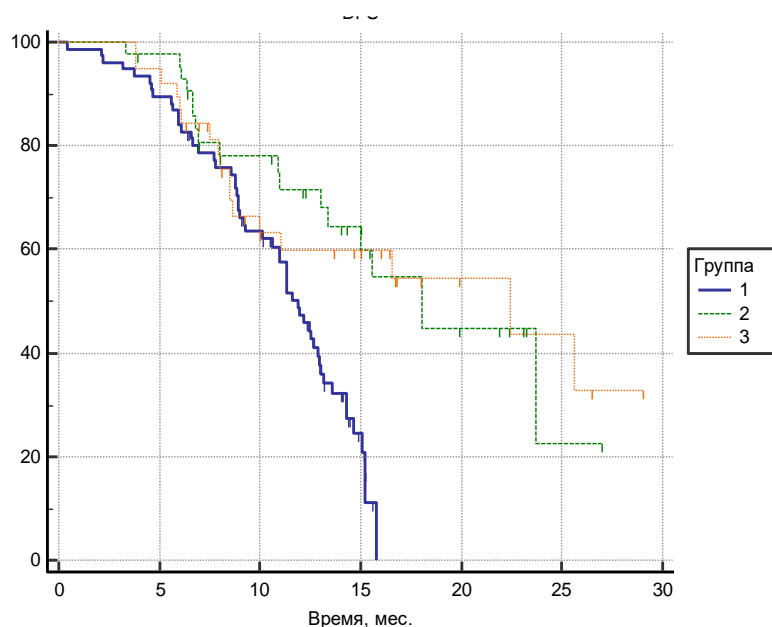


Рисунок 23. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в сравниваемых группах (метод Каплан-Майера).

Анализ отдаленных результатов комбинированного лечения впервые диагностированных высокозлокачественных глиом головного мозга показал,

что сокращение объема облучения после СОД 46Гр позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 18,1 месяцев (ДИ 95% от 13,0 до 23,7.) в группе с последовательным сокращением объема облучения после подведения СОД 46Гр, а включение онкотермии в схему адьювантного курса химиолучевого лечения - до 22,439 месяцев (ДИ 95% от 8,6 до 25,6 мес.) в группе с последовательным сокращением объема облучения в сочетании с онкотермией по сравнению с 11,8 месяцев (ДИ 95% от 10,1 до 15,9 месяцев) в группе с проведением радиотерапии в традиционном режиме, различия статистически значимы ( $p = 0,0003$  Log Rank (Mantel-Cox)).

Таблица 8. Безрецидивная выживаемость больных с глиомами ВСЗ в сравниваемых группах

Показатель выживаемости Группы сравнения	Безрецидивная выживаемость			P
	Медиана (месяцы)	1-летняя	2-х летняя	
<b>I группа</b> (контрольная, ретроспективная) (n=76)	11,8	47,34% (n=36)	0%	P= 0,0003*
<b>II группа</b> (исследовательская, проспективная) (n=44)	18,07	71,53% (n=31)	22,49% (n=10)	
<b>III группа</b> (исследовательская, проспективная) (n=38)	22,4	59,81% (n=22)	43,54% (n=16)	

Примечание: \* отличия достоверны в группах сравнения

При оценке 2-летней безрецидивной выживаемости выяснилось, что у всех пациентов I группы рецидив наступил в период до 17 месяцев – 2-летняя БРВ (0%), у пациентов II и III группы – 22,5% и 43,5% соответственно. Увеличение БРВ во II и III группах, вероятно, связано с увеличением прецизионности радиотерапии за счет использования портальной визуализации и визуализации СВСТ, а также с широким применением в визуализации перфузионных методик и ПЭТ-КТ с аминокислотам, что позволило снизить число ложноположительных рецидивов.

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости пациентов контрольной группой пациентов (табл. 9 и рис. 24), у которых радиотерапия проводилась с применением стандартного отступа на CTV +2 см и исследовательскими группами в целом, с краевым отступом на CTV 0.5-0.7 см с последовательным сокращением объема после подведения СОД 46Гр, было отмечено статистически достоверное увеличение безрецидивной выживаемости ( $p=,0003$  Log Rank (Mantel-Cox)). Медиана безрецидивной выживаемости у 76 пациентов контрольной группы составила 11,8 месяцев против 18 месяцев у 82 пациентов II и III групп, которым радиотерапия проводилась с применением последовательного буста.

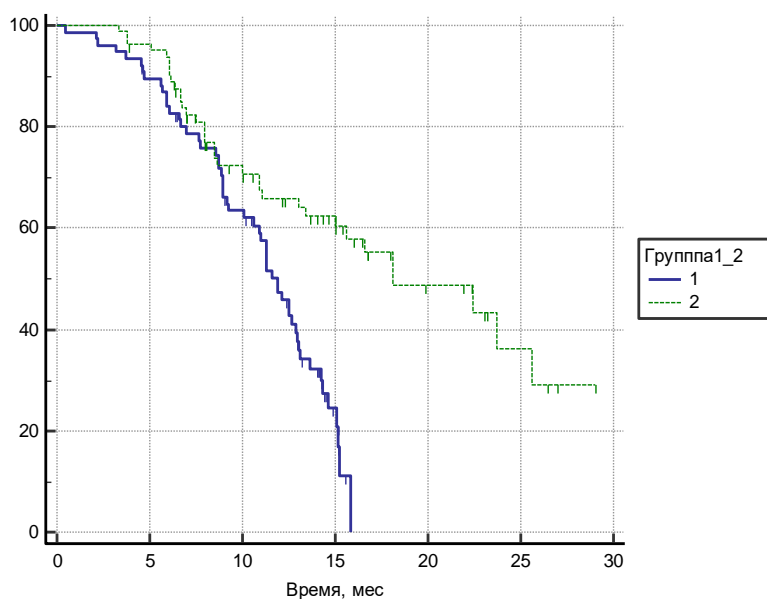


Рисунок 24. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ контрольной и исследовательских групп (II+III) в целом (метод Каплан-Майера).

Таблица 9. Сравнительный анализ показателей безрецидивной выживаемости больных контрольной I группы и II-III исследовательских групп в целом при последовательном сокращении объема облучения после подведения СОД 46Гр

Группы сравнения	Показатели выживаемости	Безрецидивная выживаемость			P
		Медиана (месяцы)	1-летняя	2-х летняя	
I группа (контрольная, ретроспективная) (n=76)		11,8	47,3%	0%	P =0,0001*
II + III исследовательские проспективные группы (n=82)		18,1	65,7 %	6,12%	

Примечание: \* отличия достоверны в группах сравнения

Таким образом, уменьшение краевого отступа при формировании СТВ по предлагаемой в проведенном исследовании методике, а также сокращение объема облучения после достижения СОД 46Гр не способствует увеличению частоты рецидивов в исследуемых проспективных группах пациентов. Эти данные, в целом, согласуются с представленными в литературе результатами других исследователей [104, 108].

Также дополнительно был проведен сравнительный анализ по показателю БРВ отдельно между исследовательскими группами.

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости между группой больных со стандартным краевым отступом на СТВ и с каждой из исследовательских групп с последовательным уменьшением объема облучения отмечены значимые различия, представленные на рис. 25.

Как следует из рис. 25, у пациентов II группы с поэтапным сокращением объема облучения интервал до развития рецидива оказался достоверно более длительным по сравнению с больными I группы, которым проводился курс радиотерапии со стандартным краевым отступом +2см ( $p=0,000$  Log Rank (Mantel-Cox)). При этом, в сроки до 12 месяцев рецидивы появились у 13 пациентов II группы и у 40 пациентов контрольной I группы. Медианы БРВ выживаемости для пациентов I и II групп составили 11,8 и 18,07 месяцев, соответственно, различия статически значимы ( $p= 0,0003$ ).

При сравнительном анализе показателей безрецидивной выживаемости пациентов I и III групп с первичными глиомами головного мозга ВСЗ также выявлены достоверные различия (рис. 26).

По данным рис. 25 видно, что у 47,3% пациентов I группы рецидивы возникают до 12 месяцев, в то время, как у больных II группы - в 59,8 % случаев ( $p=0,0022$  Log Rank (Mantel-Cox)). Медиана безрецидивной выживаемости составила 11,8 месяцев при проведении радиотерапии стандартным объемом облучения и 22,4 месяца при проведении радиотерапии с применением последовательного буста в сочетании с онкотермией.

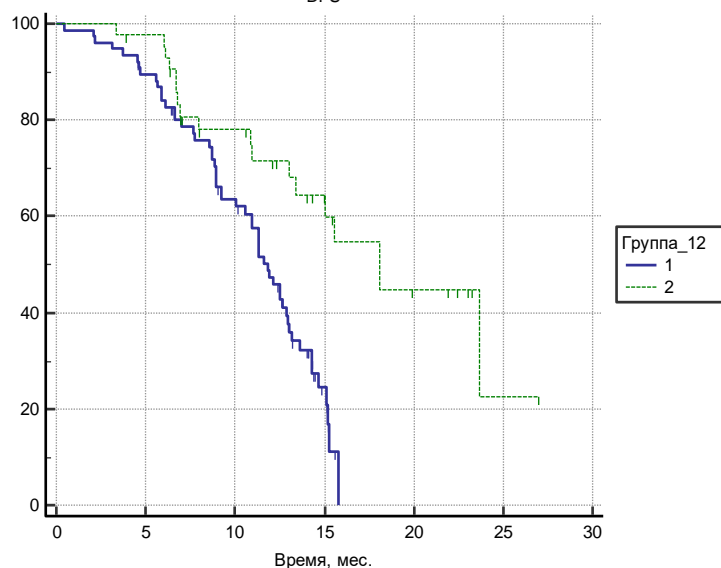


Рисунок 25. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в I и II группах (метод Каплан-Майера).

При сравнительном анализе безрецидивной выживаемости между II и III группами (табл. 10) достоверных различий по данному показателю не выявлено ( $p>0,05$ ).

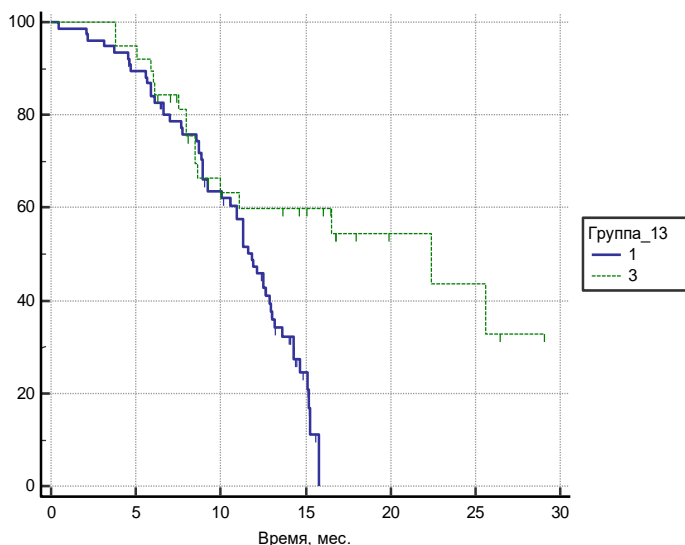


Рисунок 26. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в I и III группах (метод Каплан-Майера).

При сравнительном анализе безрецидивной выживаемости между II и III группами (табл. 10) достоверных различий по данному показателю не выявлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 10. Безрецидивная выживаемость больных с глиомами ВСЗ в сравниваемых группах

Показатели выживаемости Группы сравнения	Безрецидивная выживаемость			P
	Медиана (месяцы)	1-летняя	2-х летняя	
II исследовательская проспективная (n=44)	18,07	71,53% (n=31)	22,49% (n=10)	p>0,05
III исследовательская проспективная группа (n=38)	22,4	59,81% (n=22)	43,54% (n=16)	

Примечание: \* отличия не достоверны в группах сравнения

При этом, медианы БРВ в III группе была существенно выше, чем во 2 группе - 22,5 (ДИ 95% от 8,6 до 25,6 мес.) и 18,07 (ДИ 95% от 13,0 до 23,7 мес.) месяцев соответственно (рис. 27).

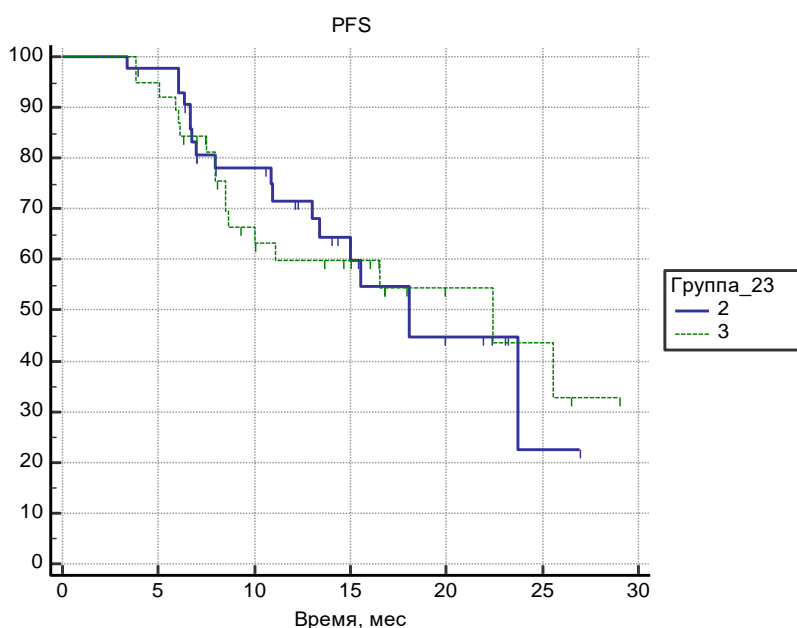


Рисунок 27. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ во II и III группах (метод Каплан-Майера).

Тенденция к увеличению БРВ в группе пациентов с онкотермией в сравнении с исследовательской группой II скорее всего связана с повышением радиочувствительности первичных глиом головного мозга ВСЗ под действием гипертермической электротерапии.

Стоит также отметить, что, несмотря на отсутствие достоверных различий, 2-летняя безрецидивная выживаемость пациентов в группе с онкотермией была выше, чем во 2 группе - 43,54% против 22,49%. При этом, отсутствие статистически значимых различий при оценке БРВ между II и III группами может быть объяснимо небольшим размером выборки.

В данном исследовании также была проведена оценка безрецидивной выживаемости в общей группе пациентов (n=158) в зависимости от возраста, функционального статуса больных на момент начала радиотерапии, степени злокачественности опухоли и объема выполненного хирургического лечения.



Так, при разделении пациентов на группы менее 50 лет и старше 50 лет были выявлены статистически достоверные различия по безрецидивной выживаемости ( $p < 0,0005$ ). В группе пациентов младше 50 лет показатель БРВ был выше (рис. 28).

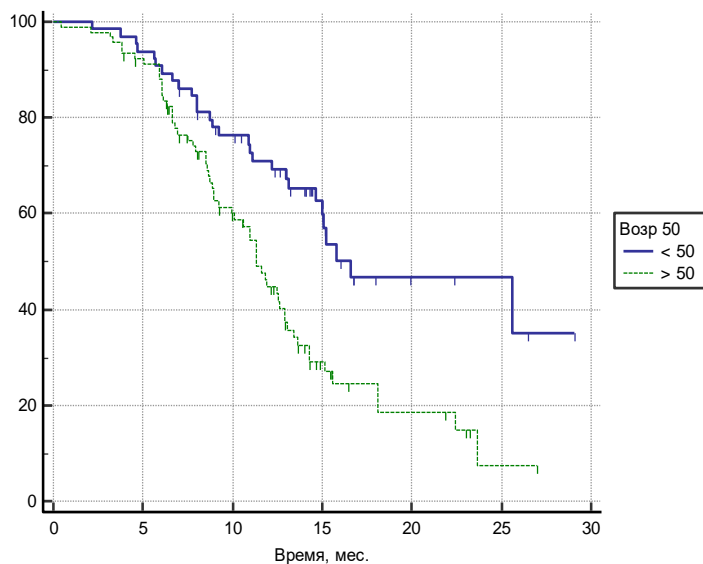


Рисунок 28. Безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от возраста.

В группе пациентов младше 60 лет показатель БРВ также был выше (рис. 29), различия достоверны ( $p < 0,0005$ ).

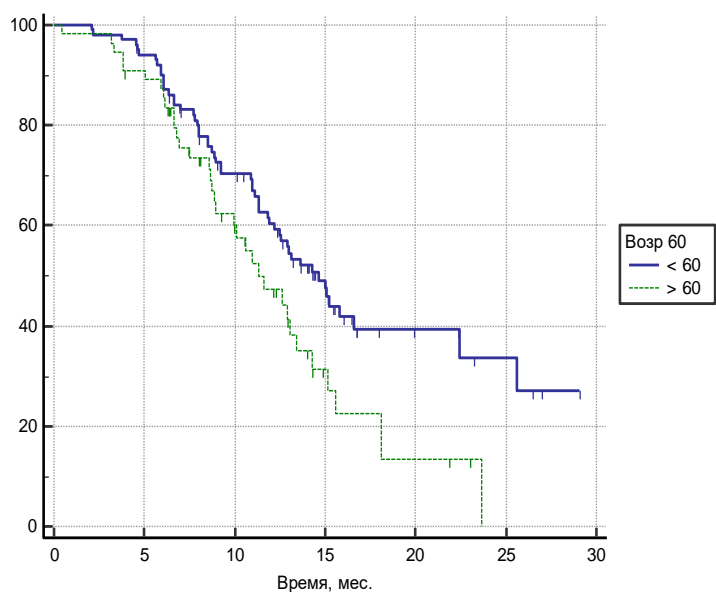


Рисунок 29. Безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от возраста.

Не выявлено статистически достоверного ( $p=0,6240$ ) влияния пола на показатель БРВ у пациентов с глиомами ВСЗ (рис. 30).

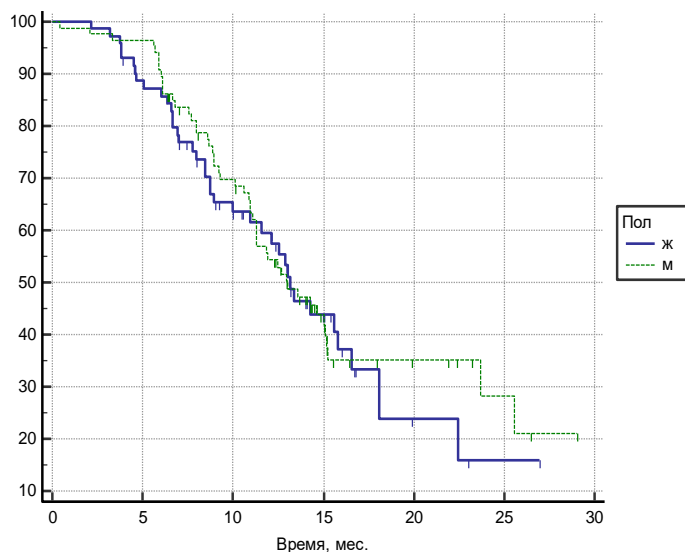


Рисунок 30. Безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от пола.

Уровень функционального статуса по шкале Карновского также не оказал статистически значимого влияния ( $p = 0,116$ ) на показатель БРВ пациентов с глиомами ВСЗ (рис. 31).

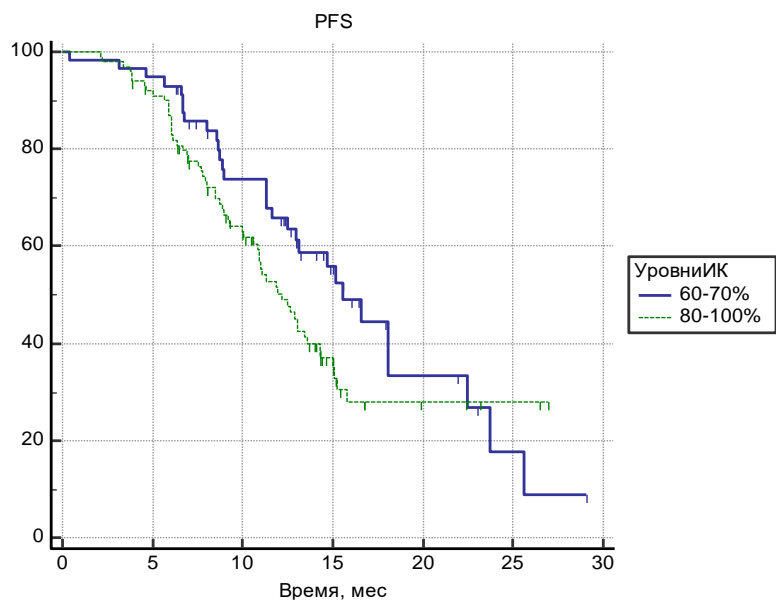


Рисунок 31. Безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от уровня индекса Карновского на момент начала лечения.

При оценке влияния степени злокачественности опухоли на показатель БВР установлено, что у пациентов с опухолями Grade III безрецидивная выживаемость достоверно ( $p=0,001$ ) выше, чем у пациентов с опухолями Grade IV (рис. 32).

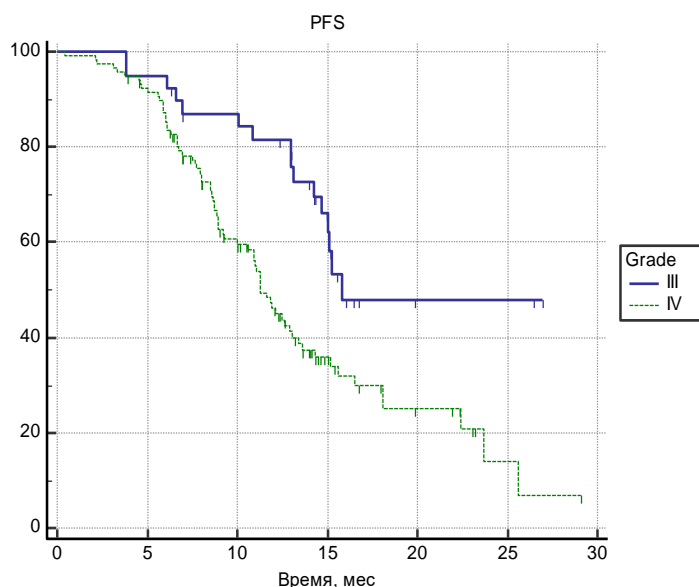


Рисунок 32. Безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от степени злокачественности глиомы согласно классификация WHO опухолей ЦНС.

Радикальность хирургического лечения статистически значимо ( $p=0,526$ ) не влияла на показатель БВР пациентов с глиомами ВСЗ (рис. 33).

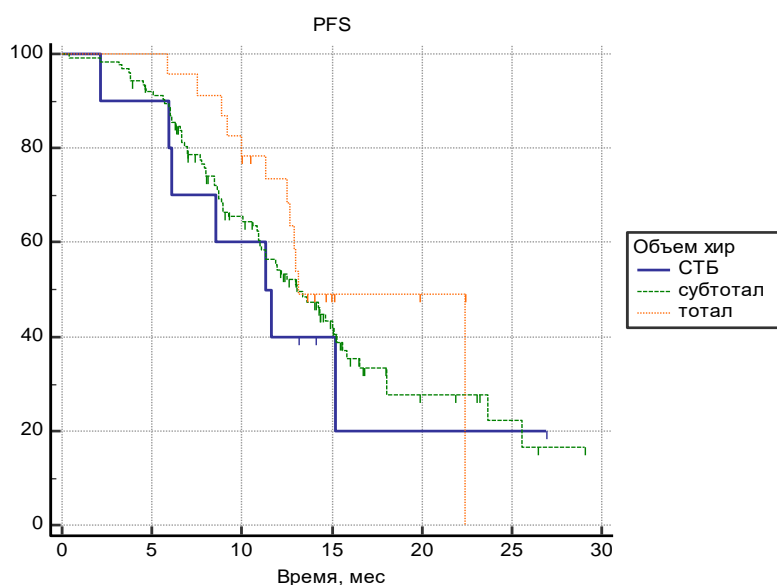


Рисунок 33. Безрецидивная выживаемость в общей группе пациентов в зависимости от объема хирургического вмешательства.

Медиана БРВ у пациентов после стереотаксической биопсии опухоли составила 11,302 месяцев, у пациентов после субтотального и визуально тотального удаления опухоли - 13,0 и 13,1 месяцев соответственно. Отсутствие статистической значимости по показателю БРВ может быть связано с небольшим объемом выборки.

Таким образом, подводя итоги оценки влияния клинических факторов на отдаленные результаты лечения пациентов глиомами ВСЗ, установлено, что статистически значимое влияние на показатель безрецидивной выживаемости оказали возраст и степень злокачественности опухоли согласно классификация WHO опухолей ЦНС.

### **3.3. Оценка переносимости пациентами с глиомами высокой степени злокачественности адъювантной дистанционной радиотерапии с применением методики последовательного буста и в сочетании с онкотермией**

Переносимость применения последовательного буста, а также его сочетание с онкотермией изучалась на основании динамики функционального и неврологического статуса пациентов и сравнительной оценки лучевых повреждений, а также анкетирования пациентов.

Всем больным II и III исследовательских групп, которым проводился адъювантный курс химиолучевой терапии, лечение было проведено в полном объеме. Ни у одного пациента курс химиолучевой терапии не был прерван по причине нарастания неврологической симптоматики или иным причинам.

Уровень функционального статуса по шкале Карновского в группе с применением методики последовательного буста и группе с применением последовательного буста в сочетании с онкотермией на момент начала лучевой терапии варьировался от 60% до 100%. При оценке функционального статуса в динамике до и после проведения лучевой терапии было отмечено, что уровень активности в большинстве случаев либо не изменился, либо, в какой-то мере, даже вырос. В то же время, в двух случаях (у 1 пациента II группы и у 1 пациента III группы) было зарегистрировано прогрессирование

заболевания после завершения курса радиотерапии, при этом у этих же пациентов индекс ИК снизился с 80% до 50%, а при первом МР-контроле выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде появления новых очагов накопления контраста внутри и вне поля облучения. При этом, в целом, была выявлена тенденция к некоторому возрастанию функциональной активности пациентов после проведенной адьювантной химиолучевой терапии, причем именно у пациентов, которым радиотерапия проводилась с применением последовательной буста, а также и в сочетании с онкотермией, однако, результаты оказались статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ).

Для профилактики осложнений пациентам назначались глюкокортикостероиды (дексаметазон), с целью гастропротекции - ингибиторы протонной помпы (омепразол), в некоторых случаях в схему лечения для усиления противоотечной терапии был включен ацетазоламид (диакарб). В целом, введение глюкокортикостероидов в процессе адьювантного курса химиолучевого лечения потребовалось 78% пациентов II группы, 84% пациентов III группы и 86% пациентам контрольной группы. При этом, в зависимости от локализации опухолевого процесса, объема остаточной опухоли, выраженности перифокального отека и наличия смещения срединных структур суточная доза дексаметазона (составляла от 4 до 12 мг в сутки. В то же время, в процессе химиолучевой терапии большинству пациентов удалось снизить дозу дексаметазона или вообще отменить его назначение по завершении курса лечения. Однако, в двух случаях (у 1 пациента II группы и у 1 - III группы) потребовалось увеличение дозы дексаметазона на 4 и 8 мг в связи с нарастанием неврологической симптоматики (у этих пациентов при первом МР-контроле через 1,5 месяца после окончания специального лечения было выявлено прогрессирование опухолевого процесса).

15 пациентам (8 пациентов в группе с последовательным сокращением объема облучения и 7 пациентов в группе с последовательным бустом в сочетании с онкотермией) в связи с наличием симптоматической эпилепсии химиолучевое

лечение проводилось на фоне противосудорожной терапии (карбамазепин, левитирацетам, ламотриджин, натрия вальпроат). При этом, ни одному из них не потребовалось увеличения дозы антиконвульсантов в процессе и после курса радиотерапии.

Острые лучевые повреждения ЦНС Grade I-II RTOG в контрольной группе наблюдались у 21% пациентов, во 2 группе и 3 группах – в 15% и 17% случаев, соответственно. В то же время, острых лучевых повреждений Grade III-IV в контрольной и исследуемых группах зарегистрировано не было.

Острые лучевые повреждения кожных покровов I степени RTOG в проекции полей облучения отмечены у всех больных I, II и III групп, получавших адъювантный курс химиолучевого лечения. Локальная аллопеция развилась у 100% больных. При этом, острых лучевых повреждений кожи II, III и IV степени в проведенном исследовании не зарегистрировано.

В целом, переносимость адъювантного курса химиолучевого лечения в сочетании с онкотермией была удовлетворительной и, при этом, у всех 38 пациентов (III группа) курс радиотерапии не прерывался из-за каких-либо проявлений токсичности проводимого терапевтического воздействия. Общее состояние больных, которым схема лечения была дополнена гипертермической электротерапией, не отличалось как от состояния пациентов контрольной, так и II групп. При оценке местных реакций в зоне приложения детектора при проведении онкотермии у пациентов III группы у 10 человек (26%) после 5-6 сеансов онкотермии отмечалась локальное покраснение кожи (рис. 34), а у 1 (3%) - отмечалась гиперемия и умеренный отек.

При возникновении кожных реакций в области прилегания электрода проводилось консервативное лечение и, при этом, прерывания или прекращения курса радиотерапии и онкотермии не потребовалось. При этом, частота возникновения реакций в зоне приложения электрода в исследовании не превышала показателей, опубликованных в исследованиях других авторов [51, 133, 150].



Рисунок 34. Пациент N, гиперемия кожных покровов в области прилегания электрода Онкотерма.

Для оценки токсичности предлагаемой методики лучевого лечения с последовательным бустом и в сочетании с онкотермией в целях анкетирования нами была создана собственная шкала. Она основывалась на уже существующих шкалах (шкала оценки психического статуса Mini-Mental State Examination (MMSE) и классификация лучевых повреждений Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)). Шкала состоит из 3 блоков, в которых оценивались ориентация пациентов во времени и пространстве, их память и функциональный статус. Максимальное количество баллов 13 (см. ранее табл. 5). Анкетирование проводилось в исследовательских группах до и после проведения радиотерапии. Полученные в баллах результаты разделялись на 3 категории: 6-8 баллов, 9-10 баллов, 11-13 баллов. Отдельно оценивались результаты во 2 и 3 группе. На представленных диаграммах (рис. 35) видно, что количество пациентов по II группе с низким баллом по данным анкетирования уменьшилось после проведения РТ с 16 до 14, при этом увеличилось число пациентов в группах с 9-10 и 11-13 баллами.

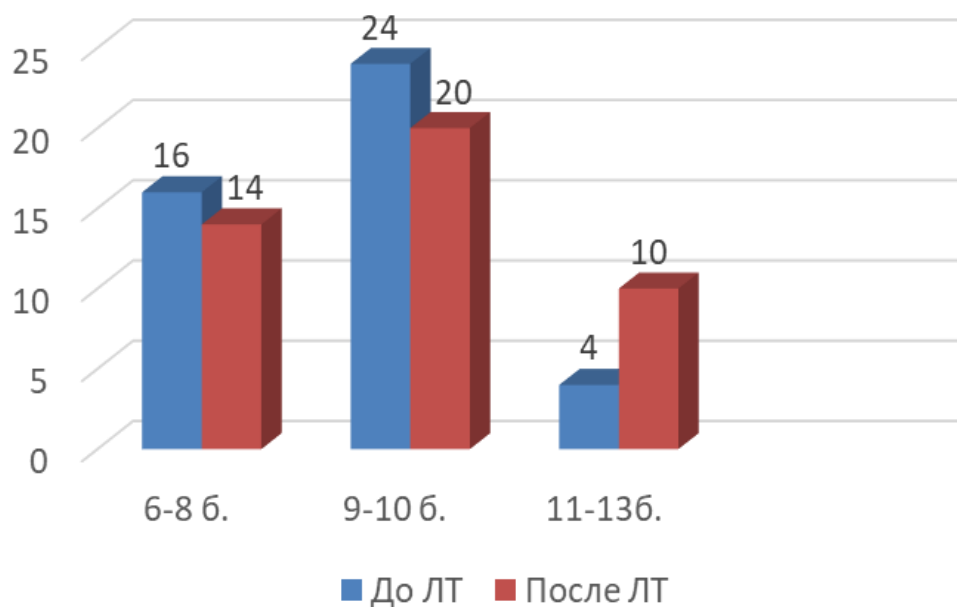


Рисунок 35. Распределение оценки токсичности в баллах у пациентов с глиомами ВСЗ во II группе до и после радиотерапии.

В группе III по данным анкетирования также отмечено уменьшение количества пациентов в категории 6-8 баллов и увеличение количества пациентов в группах 9-10 и 11-13 баллов (рис. 36), то есть по оценке пациентами своего состояния последнее в результате проведенного лечения не ухудшалось, а даже улучшалось.

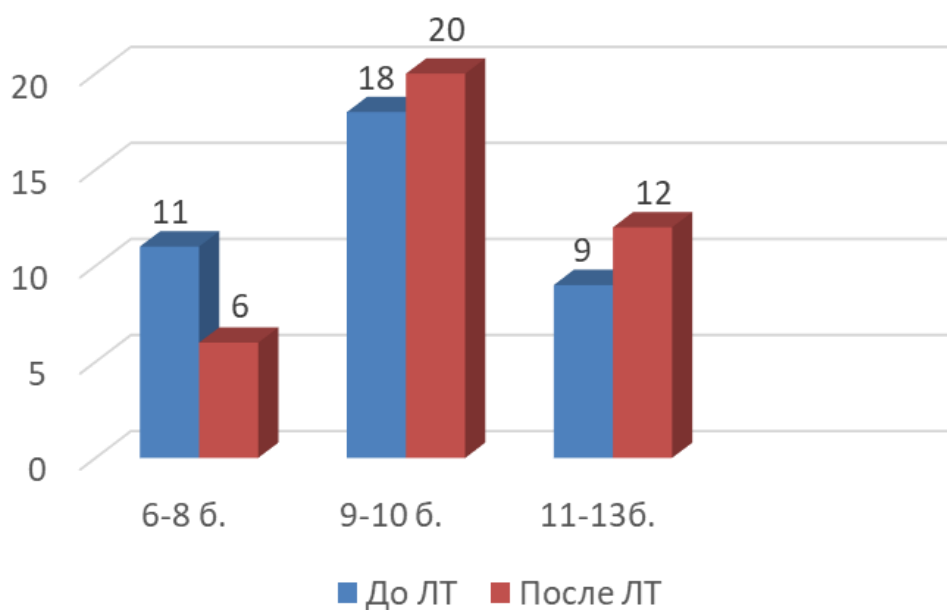


Рисунок 36. Распределение оценки токсичности в баллах у пациентов с глиомами ВСЗ в III группе до и после радиотерапии.



Если суммировать результаты оценки токсичности проведенного лечения во II и III группах (рис. 37), то средний балл по данным анкетирования до проведения РТ равнялся 9, а после РТ - 10 баллам ( $p=0,001$ ).

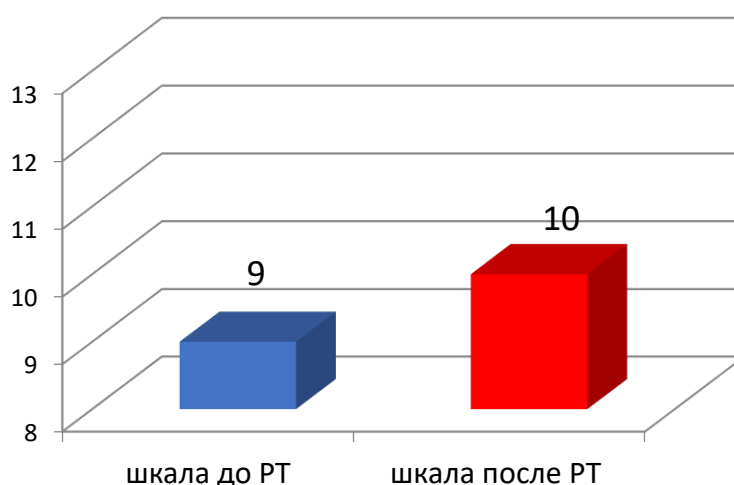


Рисунок 37. Средний балл оценки токсичности у пациентов с глиомами ВСЗ во II и III группах до и после радиотерапии.

Как видно из вышеизложенного, последовательное сокращение объема облучения и добавление онкотермии в схему химиолучевого лечения, в целом, не ухудшает общей переносимости специального лечения, а, в некоторой степени, даже способствует определенному регрессу неврологической симптоматики и улучшению функционального статуса больных с первичными глиомами головного мозга Grade III-IV.

#### **3.4. Регрессионный анализ выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности**

С целью определения факторов прогноза различных видов выживаемости всех больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ, включенных в исследование, проведен однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

При этом была изучена роль следующих возможных факторов прогноза выживаемости больных: пол, возраст, индекс Карновского на момент начала лечения, степень злокачественности опухоли, объем хирургического лечения,

применение последовательного буста, применение онкотермии, используемая программа лечения.

При однофакторном регрессионном анализе общей выживаемости всех 158 пациентов выявлены следующие статистически значимые факторы прогноза: возраст пациентов, индекс Карновского на момент начала лечения, объем хирургического лечения, степень злокачественности опухоли, применение методики последовательного буста, включение онкотермии в схему адъювантного химиолучевого лечения. Однако при многофакторном регрессионном анализе статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости оказались только возраст, индекс Карновского на момент начала лечения, степень злокачественности опухоли, проведение онкотермии (табл. 11).

Полученные результаты в очередной раз подчеркивают роль включения онкотермии в схему адъювантного химиолучевого лечения при комплексном лечении первичных глиом головного мозга ВСЗ, которая, наравне с возрастом, уровнем функционального статуса и степенью злокачественности также является статистически значимым фактором прогноза для больных глиомами ВСЗ.

Таблица 11. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа общей выживаемости 158 пациентов с глиомами ВСЗ.

Фактор прогноза	Общая выживаемость	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	p=0,259	-
Возраст	<b>p=0,001</b>	<b>p=0,000</b>
Индекс Карновского	<b>p=0,000</b>	<b>p=0,006</b>
Объем хирургического лечения	<b>p=0,013</b>	-
Степень злокачественности	<b>p=0,002</b>	<b>p=0,015</b>
Последовательный буст	<b>p=0,000</b>	-
Онкотермия	<b>p=0,007</b>	<b>p=0,037</b>

Следует подчеркнуть и тот факт, что для безрецидивной выживаемости возраст, степень злокачественности, применение методики последовательного буста, включение онкотермии в схему адъювантного химиолучевого лечения также являлись статистически значимыми факторами прогноза при однофакторном регрессионном анализе, а степень злокачественности ( $p=0,040$ ) и проведение онкотермии ( $p=0,047$ ) – при многофакторном регрессионном анализе (табл. 12).

Таблица 12. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа безрецидивной выживаемости 158 пациентов с глиомами ВСЗ.

Фактор прогноза	Безрецидивная выживаемость	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	$p=0,674$	-
Возраст	<b><math>p=0,002</math></b>	-
Индекс Карновского	$p=0,489$	-
Объем хирургического лечения	$p=0,477$	-
Степень злокачественности	<b><math>p=0,000</math></b>	<b><math>p=0,040</math></b>
Последовательный буст	<b><math>p=0,000</math></b>	
Онкотермия	<b><math>p=0,005</math></b>	<b><math>p=0,047</math></b>

Следует отметить, что в отличие от общей выживаемости объем хирургического лечения и уровень исходного функционального статуса пациента теряют свою прогностическую значимость для безрецидивной выживаемости. Данный факт можно связать с эффектом от проведения онкотермии, которая, в какой-то мере, возможно нивелирует изначальную нерадикальность хирургического лечения, повышая, тем самым, контроль над опухолью и, возможно, вследствие этого, в конечном итоге, и общую выживаемость пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ.

### **3.5. Разработка алгоритма адъювантного лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности на основании применения последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией**

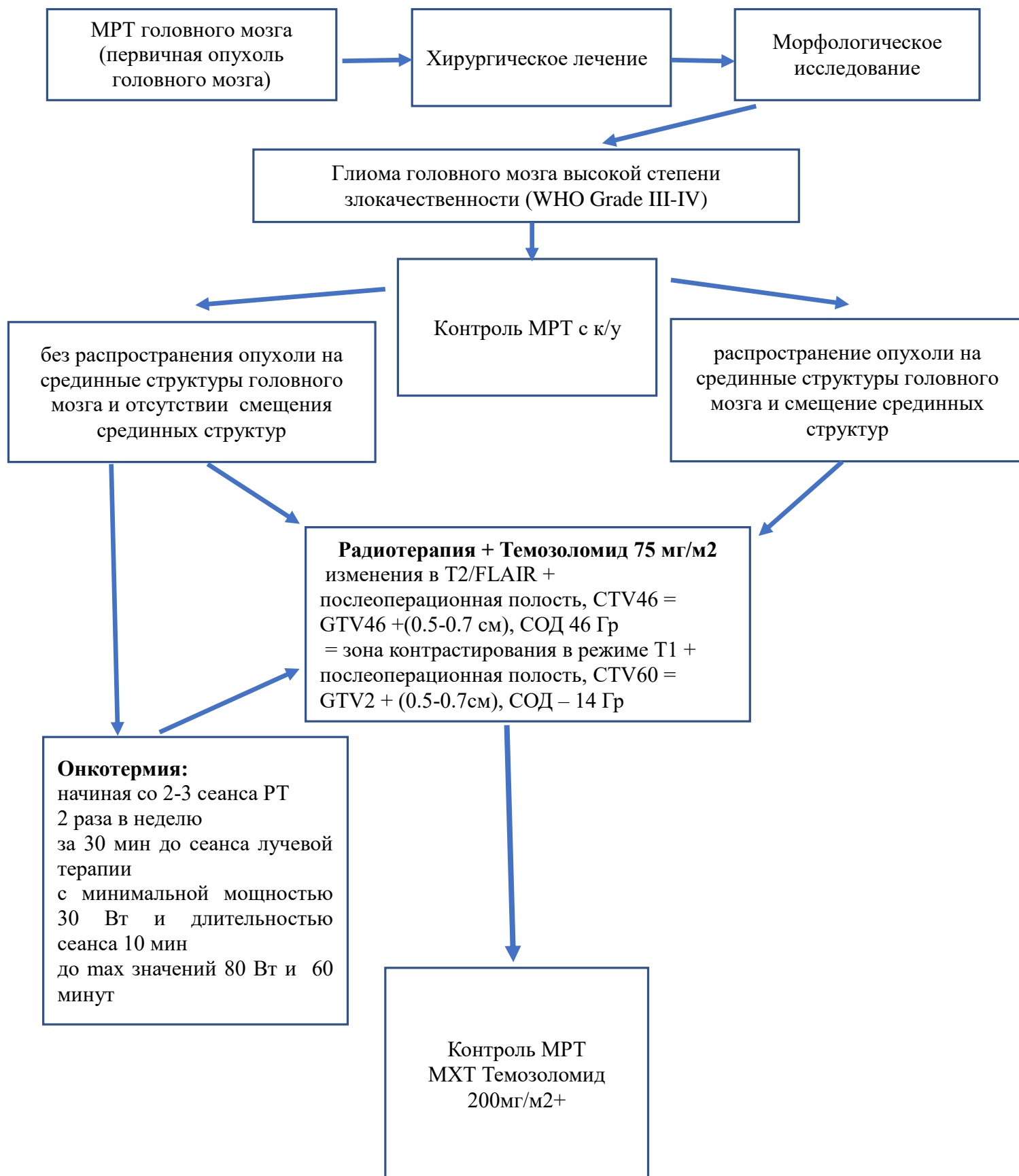
На основании анализа токсичности и переносимости лечения, а также показателей общей кумулятивной и безрецидивной выживаемости пациентов с первичными глиомами ВСЗ в контрольной и исследовательских группах был разработан оптимальный алгоритм адъювантного лечения на основании применения последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией (блок-схема 1), в первую очередь, для удобства работы клиницистов в плане определения оптимальной тактики ведения данного контингента нейроонкологических больных с целью улучшения результатов их лечения. При этом, всем пациентам после хирургического лечения и морфологической верификации диагноза «глиома головного мозга Grade III-IV WHO» выполняется контроль МРТ головного мозга с контрастированием. На втором этапе проводится адъювантный курс химиолучевого лечения, предполагающий проведение дистанционной радиотерапии с РОД 2 Гр до СОД 60Гр с одновременным приемом темозоломида в дозе 75мг/м<sup>2</sup> за 30-40 минут до сеанса облучения. При этом, проведение курса радиотерапии возможно с применением методики последовательного буста, которая подразумевает сокращение стандартного объема облучения после подведения СОД 46Гр, с дальнейшим применением буста с подведением дополнительных 14 Гр (РОД -2,0Гр).

Объемы облучения следует определять следующим образом: GTV46 = изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV46 = GTV46 + 0.5-0.7 см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли СОД 46Гр, GTV60 = зона контрастирования в режиме T1 + послеоперационная полость, CTV60 = GTV2 + (0.5-0.7см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли), СОД – 14Гр.

У пациентов с первичными злокачественными глиомами головного мозга WHO Grade III-IV после хирургического лечения без распространения опухоли на срединные структуры головного мозга и отсутствии смещения срединных структур возможно включение гипертермической электротерапии (онкотермии) в схему адъювантного курса химиолучевой терапии. При этом, гипертермическая электротерапия подключается к адъювантному химиолучевому лечению начиная со 2-3 дня облучения и проводится 2 раза в неделю за 30 мин до сеанса радиотерапии, с первоначальными минимальной мощностью 30 Вт и длительностью сеанса 10 минут, и с каждым последующими сеансами увеличением мощности на 10 Вт и времени на 10 минут, достигая, в конечном итоге, максимальных значений, соответственно, 80 Вт и 60 минут.

Пациентам с первичными злокачественными глиомами головного мозга WHO Grade III-IV после хирургического лечения с распространением опухоли на срединные структуры головного мозга и смещением срединных структур курс радиотерапии также проводится с применением методики последовательного буста, но без включения онкотермии в общую схему химиолучевого лечения. В последующем, через 4 недели после завершения адъювантного курса химиолучевой терапии выполняется контрольная МРТ головного мозга с контрастированием и далее проводится МХТ по схеме Темозоломид 200мг/м<sup>2</sup> с 1 по 5-й дни 28-дневного курса с интервалами 23 дня до выявления прогрессирования или достижения неприемлемого уровня токсичности. В дальнейшем, в течение 1-го года МРТ-контроль проводится каждые 3 месяца и, возможно, чаще при клинической необходимости. При достижении полной ремиссии основного заболевания специальное лечение заканчивается и проводится динамическое наблюдение.

**Блок-схема 1.** Алгоритм адьювантного лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности на основании применения последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

На сегодняшний день как первичные, так и вторичные злокачественные опухоли головного мозга представляют собой значительную проблему для здравоохранения любого государства. По данным различных регистров в последние годы отмечается отчетливая тенденция к увеличению числа первичных опухолей в среднем в 1.5 раза за десятилетие [7].

Динамика заболеваемости злокачественными опухолями головного мозга в Российской Федерации выглядит весьма неутешительно. При этом, число пациентов с впервые установленным диагнозом злокачественной опухоли головного мозга и других отделов центральной нервной системы в 2008 г. составило 6668, а в 2018 г. – уже 8924, таким образом, прирост заболеваемости за 10 лет достиг 32,80%. Глиомы Grade III и IV WHO в связи со схожими прогнозом и подходами в специальном лечении принято объединять в понятие «глиомы высокой степени злокачественности». При этом, среди первичных опухолей головного мозга глиомы высокой степени злокачественности составляют 42%, а из общего числа всех глиальных опухолей астроцитомы grade III и глиобластомы (Grade IV) составляют 75% [4]. В частности, при глиобластоме медиана выживаемости составляет 14,6 месяцев, а 2х-летняя выживаемость – 27% [19]. Учитывая такие статистические данные, злокачественные глиомы Grade III-IV WHO несомненно представляют собой явную актуальную проблему в современной клинической онкологии, учитывая, тем более, и тот факт, что весьма неутешительный при данной патологии прогноз практически не изменился за последние несколько десятилетий.

Следует отметить, что современная тактика лечения первичных глиом головного мозга ВСЗ предполагает, на первом этапе специального лечения наиболее возможного радикального хирургического удаления опухоли с последующей химиолучевой терапией. В то же время, сохраняющаяся высокая частота нерадикальных операций обусловлена инфильтративным характером роста высокозлокачественных глиом и сложностями точного

визуального определения границ опухоли даже при использовании современных методов нейронавигации. В результате, наличие остаточной опухоли является причиной неизбежного последующего прогрессирования или рецидива основного заболевания, как правило, через 4-6 месяцев после операции.

Несмотря на современные достижения хирургии и системной лекарственной терапии, техническое усовершенствование радиотерапевтической аппаратуры, в целом, не удаётся, в какой-то мере, более или менее, значительно повысить общую и безрецидивную выживаемость у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ, в связи с чем прогноз у этих больных остается весьма плохим.

При этом, всем известные методы преодоления радиорезистентности опухолевых клеток глиом высокой степени злокачественности, такие как эскалация СОД, радиохирургическое лечение и брахитерапия значимо не улучшили результаты лечения в сравнении с традиционным режимом фракционирования дозы облучения. В связи с этим актуальным вопросом является поиск новых методик повышения чувствительности опухолевых клеток данной категории нейроонкологических больных к специальному радиотерапевтическому и химиорадиотерапевтическому лечению. Включение, в частности, гипертермии в схему радиотерапевтического лечения выглядит довольно многообещающим методом для лечения злокачественных новообразований. ГТ подавляет ангиогенез, повышает химио- и радиочувствительность, индуцирует повышение концентрации химиотерапевтических препаратов в опухоли. Современный модифицированный и усовершенствованный метод ГТ, называемый онкотермией, обладает, помимо прочего, и вполне приемлемым профилем токсичности. При этом, в отличие от своего метода-предшественника, онкотермия не усиливает отек головного мозга и, таким образом, не снижает качество жизни больных и не требует инвазивной термометрии, что обуславливает практическое удобство и простоту в клиническом применении.



Несомненно, что в процессе проведения современной конформной дистанционной радиотерапии важным этапом является предлучевая подготовка с определением адекватного объема облучения при оконтуривании. Однако, касаясь именно этого вопроса, необходимо подчеркнуть, что в настоящее время мнения экспертов относительно объемов облучения при проведении радиотерапии у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ достаточно разнятся.

Так, например, для снижения вероятности лучевых повреждений ряд авторов предлагает проводить РТ, например, с применением boost-технологии, уменьшая объем облучения после подведения СОД в 46 Гр.

Представляется, что вполне возможным направлением улучшения результатов лечения первичных глиом головного мозга (WHO Grade III-IV) является оптимизация программы радиотерапии, а также, возможное сочетание стандартных методик радикального лечения с гипертермической электротерапией (онкотермией). Ранее проведенные исследования, касающиеся применения онкотермии при глиомах ВСЗ и сосредоточенные, главным образом, на проблеме лечения рецидивов этого заболевания, не позволяют сформировать однозначные показания и рекомендации по использованию данного метода в лечении первичных высокозлокачественных глиом.

В связи с этим возникла необходимость возможной оптимизации уже существующих программ радиотерапевтического лечения первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности, а также оценки целесообразности включения, в частности, онкотермии в схему современного адъювантного лечения первичных глиом головного мозга ВСЗ.

Таким образом, целью данного исследования явилась оценка эффективности адъювантной конформной дистанционной радиотерапии с применением последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией у пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

В соответствии с целью исследования были сформированы и решены следующие задачи: уточнить методику применения последовательного буста при проведении дистанционной радиотерапии у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ (РОД 2 Гр до СОД 46 Гр и буст до СОД 60Гр); обосновать целесообразность применения гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии по методике последовательного буста для лечения пациентов с глиомами высокой степени злокачественности; провести анализ результатов радиотерапии пациентов с глиомами высокой степени злокачественности в стандартном режиме, с применением последовательного буста в самостоятельном режиме и в сочетании с гипертермической электротерапией; оценить токсичность и изучить переносимость пациентами с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности адъювантной гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии; разработать оптимальный алгоритм адъювантного лечения больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

В данном исследовании проанализированы результаты лечения 158 пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности, которым в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ в период с 2008 по 2021г. г. проводился курс адъювантной химиолучевой терапии по поводу первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности.

В зависимости от методики проведенного лечения больные были разделены на 3 исследовательские группы:

I группа (контрольная, ретроспективная, n=76) - пациенты со злокачественными глиомами (WHO Grade III-IV), которым с 2008 по 2019 г. г. в РНЦРР проводилась адъювантная дистанционная радиотерапия на фоне приема темозоломида в стандартном режиме (РОД 2 Гр, СОД 60 Гр за 30 фракций);

II группа (исследовательская, проспективная, n=44) - пациенты, которым проводилась адъювантная дистанционная радиотерапия на фоне приема

темозоломида с применением последовательной boost-технологии (РОД 2 Гр до СОД 46 Гр, далее последовательный буст до достижения СОД 60 Гр);

III группа (исследовательская, проспективная, n=38) – пациенты, которым проводилась адьювантная дистанционная радиотерапия на фоне приема темозоломида с применением последовательной boost-технологии (РОД 2 Гр до СОД 46 Гр, далее последовательный буст до достижения СОД 60 Гр) в сочетании с модулированной гипертермической электротерапией (онкотермией).

На первом этапе всем пациентом было выполнено хирургическое лечение с морфологической верификацией основного диагноза. Все пациенты получали химиорадиомодификацию темозоломидом в дозировке 75 мг/м<sup>2</sup> в дни радиотерапии и далее после завершения радиотерапии МХТ темозоломидом в дозировке 150-200 мг/м<sup>2</sup> с 1-го по 5-й дни 28-дневного цикла до выявления прогрессирования или достижения неприемлемого уровня токсичности. Радиотерапия проводилась на линейных ускорителях электронов Varian с применением статических и динамических полей облучения. Сеансы онкотермии проводились 2 раза в неделю за 30 мин до сеанса радиотерапии, начиная со 2-3 сеанса радиотерапии (система OncoTherm EHY 2000, CE0123). До радиотерапии пациентам выполнялось МРТ головного мозга, далее через 1-1,5 месяца, затем каждые 3 месяца в течение 2-х лет, далее – через 6 месяцев и раньше запланированного срока контроля при клинической необходимости (исследование проводилось в режимах T1, T2, T2 FLAIR, T1 + Gd, в аксиальной проекции и при необходимости – в других плоскостях).

Для оценки отдаленных результатов лечения использовались следующие показатели выживаемости:

1. Общая выживаемость – промежуток времени от момента начала лечения до смерти от любой причины или даты последней явки больного.
2. Безрецидивная выживаемость - промежуток времени от начала лечения до момента развития рецидива или даты последней явки больного до его выявления.

Анализ выживаемости проводился при помощи метода Каплана-Майера. Анализ отдаленных результатов комплексного лечения пациентов с впервые выявленными высокозлокачественными глиомами головного мозга между контрольной и исследовательскими группами показал, что сокращение объема облучения после достижения СОД 46Гр и включение онкотермии в схему адьювантного курса химиолучевой терапии позволяет статистически достоверно улучшить показатели общей выживаемости у данной группы нейроонкологических больных ( $p < 0,05$ ). Так, 1-летняя общая выживаемость составила 78,12% в контрольной группе, в группе с последовательным сокращением объема облучения (группа II) - 86,1%, в группе с последовательным сокращением объема в сочетании с онкотермией (III группа) - 88,9%. Показатели 2-летней ОВ составили 22,5%, 60,6% и 79,1% соответственно. Медиана ОВ в контрольной группе составила 15,9 месяцев (ДИ 95% от 14,5 до 17,4 месяцев). Медиана общей выживаемости во II группе (с последовательным сокращением объема облучения) составила 25,2 месяца (ДИ 95: от 20,0 до 25,2 месяцев). Однако, несмотря на наличие достоверных различий по показателю общей выживаемости между сравниваемыми группами, пациенты III группы, которым радиотерапия проводилась с последовательным уменьшением объема облучения после 46Гр и применением гипертермической электротерапии, медианы наблюдения не достигли. 1-летняя и 2-летняя общая выживаемость в III группе больных с последовательным бустом в сочетании с онкотермией оказалась выше по сравнению с пациентами I и II групп, которым курс радиотерапии проводился по классической методике со стандартными отступами и которым динамически изменялся объем облучения после достижения СОД 46Гр (последовательный буст). В целом, полученные данные по показателям ОВ в исследуемых группах согласуются с данными других исследований, представленных в литературе.

При сравнительном анализе ОВ между пациентами, которым радиотерапия проводилась с применением стандартного отступа на СТВ +2см (I группа) и

двумя другими группами больных с краевым отступом на CTV 0.5-0.7 см с дальнейшим последовательным сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр, было отмечено статистически достоверное увеличение общей выживаемости ( $p=0,0001$  Log Rank (Mantel-Cox)) у пациентов II и III исследовательских групп в целом, по сравнению с больными I группы (1-летняя выживаемость во 2+3 исследовательских группах в целом 87%, в контрольной – 78,1%, 2-летняя – 68% и 22,5% соответственно). Следовательно, при сокращении объема облучения после достижения СОД 46Гр, снижается лучевая нагрузка на головной мозг и, тем самым, уменьшается вероятность развития осложнений лучевого лечения. В ряде крупных исследований также сообщается, что повышение частоты лучевых повреждений головного мозга в различные сроки после окончания радиотерапевтического лечения коррелирует с величиной объема здоровых тканей мозга, получающих достаточно высокие дозы облучения.

По данным сравнительной оценки сроков возникновения летальных исходов между группой II и группой III статистически достоверных различий не выявлено, но наблюдалась некоторая тенденция к повышению общей выживаемости в группе больных с применением онкотермии ( $p>0,05$ ). При этом, общая выживаемость пациентов в 3 группе во все сроки наблюдения была выше: однолетняя выживаемость для II группы составила 86,1 %, для пациентов III группы – 88,9%, 2-летняя выживаемость – 60,6% и 79,1%, соответственно. Отсутствие статистически достоверных различий в данном случае, вероятно, связано с небольшим объемом выборки и необходимостью большего периода наблюдения пациентов III группы.

Резюмируя итоги анализа общей выживаемости, необходимо отметить, что уменьшение краевого отступа на CTV до 0.5-0.7 см и сокращение объема облучения после достижения СОД 46Гр при проведении радиотерапии достоверно увеличивает общую выживаемость пациентов с глиомами головного мозга Grade III-IV в сравнении с группой контроля. Увеличение продолжительности жизни пациентов, которым радиотерапия проводилась с

меньшим краевым отступом и сокращением объема облучения после достижения СОД 46 Гр, вероятно, говорит о меньшей токсичности лучевого лечения путем снижении частоты лучевых реакций и осложнений в виде нарастания отека головного мозга вплоть до развития, в ряде случаев, лучевого некроза и, как следствие, гибели пациента. Наличие тенденции к увеличению общей выживаемости пациентов в группе с последовательным сокращением объема после СОД 46Гр в сочетании с онкотермией говорит о перспективности гипертермической электротерапии как комплементарного метода в схеме химиолучевого лечения больных с ГВСЗ.

Проведенный анализ отдаленных результатов адъювантного химиолучевого лечения пациентов с впервые выявленными глиомами Grade III-IV WHO между контрольной и исследуемыми II и III группами демонстрирует увеличение медианы безрецидивной выживаемости до 18,1 мес. (ДИ 95% от 13,0 до 23,7.) в группе с последовательным сокращением объема после 46 Гр и до 22,4 мес. (ДИ 95% от 8,6 до 25,6мес.) в группе с последовательным сокращением объема облучения в сочетании с онкотермией, по сравнению с 11,8 мес (ДИ 95% от 10,1 до 15,8 мес.) в контрольной группе, различия статистически значимы ( $p = 0,0003$  Log Rank (Mantel-Cox)). При оценке 2-летней безрецидивной выживаемости выяснилось, что у всех пациентов I группы рецидив наступил в период до 17 месяцев (0%), у пациентов II и III группы 2-летняя БРВ составила 22,5% и 43,5% соответственно.

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости между контрольной группой пациентов, в которой лучевая терапия проводилась с применением стандартного отступа на СТВ +2см и исследовательскими группами в целом (II+III), с краевым отступом на СТВ 0.5-0.7 см с последовательным сокращением объема после СОД 46 Гр, наблюдается статистически достоверное увеличение безрецидивной выживаемости ( $p=,0003$  Log Rank (Mantel-Cox)). Следовательно, можно утверждать, что уменьшение краевого отступа при формировании СТВ по предлагаемой в нашем исследовании методике, а также сокращение объема облучения после

достижения СОД 46 Гр при проведении курса радиотерапии по поводу глиом ВСЗ не увеличивает частоту рецидивов. Полученные нами результаты согласуются с представленными в литературе результатами других исследователей относительно применения методики последовательного буста в лечении глиом ВСЗ.

Сравнительный анализ результатов лечения отдельно между группами II (с последовательным сокращением объема облучения после СОД 46 Гр) и III (с последовательным сокращением объема облучения после СОД 46 Гр и применением онкотермии) достоверных различий по показателю БРВ не выявил ( $p > 0,05$ ). Несмотря на это, медианы БРВ в группе III с последовательным бустом в сочетании с онкотермией была существенно выше, чем во II группе с последовательным бустом - 22,4 (ДИ 95% от 8,6 до 25,6 мес.) и 18,07 (ДИ 95% от 13,0 до 23,7 мес.) месяцев соответственно.

Подводя итоги анализа БРВ в нашем исследовании, можно предположить, что статистически значимое увеличение этого показателя во II группе с последовательным бустом в программе лечения в сравнении с группой контроля, вероятно, связано с увеличением прецизионности радиотерапии, а также более точной диагностикой рецидивов за счет широкого применения в визуализации перфузионных методик и ПЭТ-КТ с аминокислотами. Тенденция к увеличению БРВ в группе пациентов с онкотермией в сравнении с исследовательской II группой может быть связана с повышением химио- и радиочувствительности глиом ВСЗ под действием гипертермической электротерапии.

Переносимость применения последовательного буста, а также сочетания буста с онкотермией в схеме радиотерапевтического лечения глиом ВСЗ изучалась на основании динамики функционального и неврологического статуса пациентов, сравнительной оценки лучевых повреждений (согласно классификации лучевых повреждений, RTOG), а также анкетирования пациентов.

Следует отметить, что всем пациентам во II и III исследовательских группах лечение было проведено в полном объеме. Курс химиолучевой терапии не был прерван ни у одного пациента по причине нарастания неврологической симптоматики или иным причинам.

Для оценки переносимости лечения во II и III группах проводилось анкетирование пациентов с использованием шкалы, разработанной в РНЦРР. Шкала состоит из 3 блоков, оценивались ориентация во времени и пространстве, память, функциональный статус. Максимальное количество баллов 13. Полученные в баллах результаты разделялись на 3 категории: 6-8 баллов, 9-10 баллов, 11-13 баллов. Отдельно оценивались результаты во II и III группах. Количество пациентов в группе с применением последовательного буста с низким баллом по данным анкетирования уменьшилось с 16 до 14 после проведения РТ, при этом увеличилось число пациентов в группах 9-10 баллов и 11-13 баллов. По данным анкетирования при применении в лечебной программе последовательного буста в сочетании с онкотермией также отмечалось уменьшение количества пациентов в категории 6-8 баллов и их увеличение в группах 9-10 б и 11-13 баллов, то есть по самооценке пациентами своего состояния последнее по окончании проведенного лечения не ухудшалось, а даже улучшалось. Суммируя результаты во II и III группах, средний балл оценки токсичности по данным анкетирования до проведения РТ составил 9, после - 10, значения статистически достоверны ( $p=0,001$ ).

На момент начала лучевой терапии индекс Карновского во II и III исследовательских группах варьировался от 60% до 100%. При оценке функционального статуса в динамике до и после проведения лучевой терапии наблюдалось некоторое возрастание функциональной активности после проведенной адъювантной химиолучевой терапии у пациентов, которым радиотерапия проводилась с применением последовательного буста, а также у больных, пролеченных с применением последовательного буста в сочетании с онкотермией, однако следует признать, что результаты статистически не значимы ( $p>0,05$ ).



Оценка переносимости проводимого лечения осуществлялась также с помощью шкалы лучевых повреждений RTOG EORTC (1995 г.). Нами оценивались только острые лучевые повреждения. Реакции со стороны кожи в области приложения электродов классифицировались по глубине поражения как любые термические повреждения.

Острые лучевые повреждения ЦНС Grade I-II RTOG в контрольной группе наблюдались у 21% пациентов, во 2 группе и 3 группах – в 15% и 17% случаев соответственно. Острых лучевых повреждений ЦНС Grade III-IV в контрольной и исследуемых группах зарегистрировано не было. Острые лучевые повреждения кожных покровов I степени RTOG в проекции полей облучения отмечены у всех больных 2 и 3 групп, получавших адъювантный курс химиолучевого лечения. Локальная алопеция также развилась у всех пациентов. Также в контрольной группе больных лучевые повреждения кожных покровов Grade I RTOG отмечены у всех исследованных. При этом, острых лучевых повреждений кожи II, III и IV степени не зарегистрировано.

Ни у одного из 38 пациентов III группы (с применением онкотермии) курс лечения не прерывался из-за каких-либо проявлений токсичности проводимого электротерапевтического воздействия. У 10 человек (26%) после 5-6 сеансов онкотермии отмечалась локальное покраснение кожи, у 1 пациента отмечалась гиперемия и умеренный отек в зоне приложения детектора, в связи с чем проводилось консервативное лечение. Прерывания или прекращения курса лучевой терапии и/или онкотермии у этих пациентов не потребовалось. Исходя из этого, можно утверждать, что последовательное сокращение объема облучения и добавление онкотермии в схему химиолучевого лечения не только не ухудшает переносимость лечения, а даже в некоторой степени способствует регрессу неврологической симптоматики и улучшению функционального статуса больных с глиомами головного мозга Grade III-IV.

Для определения факторов прогноза различных показателей выживаемости у всех больных с глиомами ВСЗ, включенных в исследование, был выполнен однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессионной

модели Кокса. При однофакторном регрессионном анализе общей выживаемости всех 158 пациентов выявлены следующие статистически значимые факторы прогноза: возраст пациентов, индекс Карновского на момент начала лечения, объем хирургического лечения, степень злокачественности опухоли, применение методики последовательного буста, включение онкотермии в схему адъювантного химиолучевого лечения. Однако при многофакторном регрессионном анализе статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости оказались только возраст, индекс Карновского на момент начала лечения, степень злокачественности опухоли, проведение онкотермии. Для безрецидивной выживаемости возраст, степень злокачественности, применение методики последовательного буста, включение онкотермии в схему адъювантного химиолучевого лечения также являлись статистически значимыми факторами прогноза при однофакторном регрессионном анализе, а степень злокачественности и проведение онкотермии – при многофакторном регрессионном анализе. Стоит заметить, что в отличие от общей выживаемости объем хирургического лечения и уровень исходного функционального статуса пациента теряют свою прогностическую значимость для безрецидивной выживаемости, вероятно, это можно связать с эффектом от проведения онкотермии, которая, в какой-то мере нивелирует изначальную нерадикальность хирургического лечения, повышая, контроль над опухолью и, возможно, вследствие этого и общую выживаемость больных с первичными глиомами ВСЗ.

Таким образом, результаты комплексного лечения больных с ГВСЗ, получивших курс адъювантной химиолучевой терапии с применением методики последовательного сокращения объема облучения после 46 Гр и в сочетании с онкотермией, свидетельствуют об эффективности разработанной и апробированной схемы лечения. Удовлетворительная переносимость лечения и отсутствие выраженной токсичности обуславливают возможность широкого применения разработанной методики, позволяющей увеличить

выживаемость больных с высокозлокачественными глиомами головного мозга. Согласно полученным данным, предложен оптимальный алгоритм адъювантного лечения на основании применения последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией у пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности. Таким образом, пациентам с верифицированными глиомами ВСЗ после хирургического лечения перед проведением ЛТ выполняется контроль МРТ головного мозга, при наличии распространения опухоли на срединные структуры головного мозга и смещения срединных структур показано проведение адъювантного курса химиолучевого лечения с применением методики последовательного буста (по ранее описанной методике), пациентам без распространения опухоли на срединные структуры головного мозга и отсутствии смещения срединных структур показано проведение адъювантного курса химиолучевого лечения с применением методики последовательного буста в сочетании с онкотермией, по завершении адъювантного лечения через 4 недели показано выполнение контроля МРТ головного мозга с последующей МХТ темозоломидом.

## Выводы.

1. Методика применения последовательного буста при проведении радиотерапии у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ основывается на сокращении стандартного объема облучения после подведения СОД 46 Гр, с дальнейшим применением буста с дополнительным подведением дозы 14 Гр (при этом GTV46 = изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV46 = GTV46 +0.5-0.7см, а GTV60 = зона контрастирования в режиме T1 + послеоперационная полость, CTV60 = GTV60 + 0.5-0.7см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли).
2. Пациентам с первичными глиомами головного мозга ВСЗ целесообразно применять адьювантную радиотерапию с гипертермической электротерапией (онкотермией) 2 раза в неделю за 30 минут до сеанса радиотерапии, с минимальной мощностью 30 Вт и длительностью сеанса 10 минут с последующим увеличением при каждом сеансе мощности на 10 Вт и времени на 10 минут, достигая максимальных значений 80 Вт и 60 минут.
3. При анализе результатов адьювантного химиолучевого лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в стандартном режиме по сравнению с группами больных с применением последовательного буста и включением онкотермии выявлено достоверное увеличение общей выживаемости (1-летняя ОВ, соответственно, - 78,1%, 86,1% и 88,9%, 2-летняя ОВ, -соответственно, 22,5%, 60,6% и 79,1% ( $p=0,0002$ ) и безрецидивной выживаемости (1-летняя БРВ составила, соответственно, – 47,3%, 71,5% и 59,8%, а 2-летняя БРД, соответственно, -0%, 22,5% и 43,5% ( $p=0,0003$ )).
4. Проведенное анкетирование пациентов по самооценке их состояния (когнитивных способностей и функционального статуса) показало, что состояние пациентов после проведения радиотерапии улучшилось. При этом, включение онкотермии в схему адьювантной химиолучевой терапии с применением последовательного буста хорошо переносилось больными и значимо не увеличивало токсичность лечения ( $p=0,001$ ).

5. Разработанный оптимальный алгоритм современного адъювантного лечения больных первичными глиомами ВСЗ предусматривает проведение онкотермии одновременно с конформной дистанционной радиотерапией до достижения на первом этапе ее реализации СОД, равной 46 Гр, а на втором этапе - применение методики последовательного буста до окончательной СОД, равной 60 Гр.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с первичными глиомами головного мозга ВСЗ рекомендовано проведение адьювантного курса химиолучевой терапии с применением методики последовательного буста, предполагающей сокращение объема облучения после подведения СОД 46Гр, и далее с использованием буста дополнительно 14Гр.

При формировании объемов облучения GTV46 следует определять как изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV46 = GTV46 + 0.5-0.7см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли, а GTV60 - как зону контрастирования в режиме T1 + послеоперационная полость, CTV60 = GTV60 + (0.5-0.7см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли).

Пациентам с первичными глиомами головного мозга ВСЗ без распространения опухоли на срединные структуры головного мозга и отсутствии смещения срединных структур целесообразно включение в общую схему адьювантного лечения гипертермической электротерапии (онкотермии), начиная со 2-3 сеанса радиотерапии.

Гипертермическая электротерапия проводится 2 раза в неделю за 30 минут до сеанса радиотерапии, с первоначальными минимальной мощностью 30 Вт и длительностью сеанса 10 минут и с последующим увеличением мощности на 10 Вт и времени на 10 минут при каждом сеансе, достигая максимальных значений 80 Вт и 60 минут.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абсалямова О.В., О.Ю. Аникеева, А.В. Голанов, Г.Л. Кобяков, А.Н. Коновалов, В.Н. Корниенко, А.Л. Кривошапкин, В.А. Лошаков, В.Е. Олюшин, А.А. Потапов, М.В. Рыжова, С.В. Таяшин, Ю.Ю. Трунин, А.Ю. Улитин, Л.В. Шишкина. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы // – Центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко – 2013.
2. Герасимов В.А., Беликова А.А., Плавник Р.Н., Даценко П.В. Результаты лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности (пилотное исследование). Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019;8(4):250-257.
3. Голанов А.В. Глиобластомы больших полушарий головного мозга: результаты комбинированного лечения и факторы, влияющие на прогноз. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 1999. 44 с.
4. Измайлов Т.Р. Новые подходы к лучевой и химиолучевой терапии первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.13 / Измайлов Т.Р.; [Место защиты: Российский научный центр рентгено радиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации].- Москва, 2016.- 180 с.
5. Измайлов Т.Р., Снигирева Г.П., Шишкина Л.В., Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Голанов А.В., Сотников В.М. Генетические нарушения при первичных глиобластомах головного мозга. Вопросы онкологии, 2016.- N 4.-С.471-478.
6. Измайлов Т.Р., Солодкий В.А., Паньшин Г.А. Различные режимы фракционирования глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности Электронный Вестник "Российского научного центра рентгено радиологии", 2016-1, №1
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Москва:

- МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. С.11-13.
8. Кобяков Г. Л. [и др.]. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы // *Malignant tumours*. 2021. № 3s2-1 (10). С. 109–133.
  9. Кобяков Г. Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга // 2012. С. 188.
  10. Кобяков Г.Л. Химиотерапия в комплексном лечении больных с первичными злокачественными опухолями головного мозга. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2011. 44 с.
  11. Кобяков Г. Л., Смолин А. В., Бекашев А. Х., Абсалямова О. В., Кобякова Е. А., Поддубский А. А., Иноземцева М. В. Лечение рецидива глиобластомы: есть ли успехи? // *Опухоли головы и шеи*. 2014. №3
  12. Регентова О.С., Щербенко О.И., Джикия Е.Л., Захаренко М.В., Сенчукова А.Л. Измайлов Т.Р., Кулинич Т.М., Боженко В.К. Содержание и динамика в процессе лечения некоторых молекулярно-генетических маркеров в плазме крови у больных глиальными опухолями мозга по данным "жидкостной биопсии". // *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2020. Т. 20. № 2. С. 117-128.
  13. Русаков С.В., Сас А., Сас О., Сас Н. Способ лечения солидных злокачественных опухолей методом онкотермии (медицинская технология)./ Москва, 2011 — 96 с. ]
  14. Смыслов А.Ю., Васильев В.Н., Дыкина А.В., Коконцев А.А. Оценка точности позиционирования мишени при лучевой терапии с использованием термопластиковых масок Q-Fix // *Медицинская физика*, 2018, №2(78), С.54-62.
  15. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Бычков Ю.М., Анашкина М.В., Милюков С.М., Измайлов Т.Р. Анализ предикторов, влияющих на



- результаты комплексного лечения анапластических астроцитом (GRADE III) головного мозга. // Вопросы онкологии, 2015, № 1. С. 25-30
16. Солодкий В.А., Паньшин Г. А., Шевченко Т. А., Измайлов Т. Р. Первый опыт применения дистанционной радиотерапии в сочетании онкотермией при лечении пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности // Вопросы онкологии. // – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 272-277.
17. Шевченко Т.А. Результаты адьювантной конформной дистанционной лучевой терапии с применением последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.// Вестник РНЦПР. – 2021. – №1 (21). – С. 166-181.
18. Шевченко Т.А. Современные проблемы лечения глиом головного мозга высокой степени злокачественности (краткий обзор литературы) // Вестник РНЦПР. – 2021. – №1 (21). – С. 182-190.
19. Adams H. et al. Adult cerebellar glioblastoma: understanding survival and prognostic factors using a population-based database from 1973 to 2009. // World neurosurgery. 2013. № 6 (80). С. e237-43.
20. Akhtar S. et al. Epstein-Barr Virus in Gliomas: Cause, Association, or Artifact? // Frontiers in oncology. 2018. (8). С. 123.
21. Alifieris C., Trafalis D. T. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. // Pharmacology & therapeutics. 2015. (152). С. 63–82.
22. Arjona D., Rey J. A., Taylor S. M. Early genetic changes involved in low-grade astrocytic tumor development. // Current molecular medicine. 2006. № 6 (6). С. 645–50.
23. Babu R. et al. Outcome and prognostic factors in adult cerebellar glioblastoma. // Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2013. № 8 (20). С. 1117–21.
24. Bae S. et al. Radiomic MRI Phenotyping of Glioblastoma: Improving Survival Prediction. // Radiology. 2018. № 3 (289). С. 797–806.

25. Benson V. S. et al. Mobile phone use and risk of brain neoplasms and other cancers: prospective study. // International journal of epidemiology. 2013. № 3 (42). C. 792–802.
26. Bhattacharjee B., Renzette N., Kowalik T. F. Genetic analysis of cytomegalovirus in malignant gliomas. // Journal of virology. 2012. № 12 (86). C. 6815–24.
27. Birk H. S., Han S. J., Butowski N. A. Treatment options for recurrent high-grade gliomas. // CNS oncology. 2017. № 1 (6). C. 61–70.
28. Brenner A. V [и др.]. Single-nucleotide polymorphisms in selected cytokine genes and risk of adult glioma. // Carcinogenesis. 2007. № 12 (28). C. 2543–7.
29. Burger P. C. et al. Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated, quiescent, and recurrent glioblastoma multiforme // Journal of Neurosurgery. 1983. № 2 (58). C. 159–169.
30. Burnet N. G. et al. Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden--and should be considered when allocating research funds. // British journal of cancer. 2005. № 2 (92). C. 241–5.
31. Cavenee W. K. High-grade gliomas with chromosome 1p loss. // Journal of neurosurgery. 2000. № 6 (92). C. 1080–1.
32. Chakrabarti I. et al. A population-based description of glioblastoma multiforme in Los Angeles County, 1974-1999. // Cancer. 2005. № 12 (104). C. 2798–806.
33. Chamberlain M. C. Radiographic patterns of relapse in glioblastoma. // Journal of neuro-oncology. 2011. № 2 (101). C. 319–23.
34. Chang E. L. et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. // International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007. № 1 (68). C. 144–50.
35. Chen J., McKay R. M., Parada L. F. Malignant glioma: lessons from genomics, mouse models, and stem cells. // Cell. 2012. № 1 (149). C. 36–47.

36. Chi J. et al. Human herpesvirus 6 latent infection in patients with glioma. // The Journal of infectious diseases. 2012. № 9 (206). C. 1394–8.
37. Chinot O. L. et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. // The New England journal of medicine. 2014. № 8 (370). C. 709–22.
38. Crawford J. R. et al. Detection of human herpesvirus-6 variants in pediatric brain tumors: association of viral antigen in low grade gliomas. // Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2009. № 1 (46). C. 37–42.
39. Davis M. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment // Clinical Journal of Oncology Nursing. 2016. № 5 (20). C. S2–S8.
40. Deltour I. et al. Mobile phone use and incidence of glioma in the Nordic countries 1979-2008: consistency check. // Epidemiology (Cambridge, Mass.). 2012. № 2 (23). C. 301–7.
41. Dijken B. R. J. van et al. Perfusion MRI in treatment evaluation of glioblastomas: Clinical relevance of current and future techniques. // Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2019. № 1 (49). C. 11–22.
42. Dillman R. O. et al. Intracavitary placement of autologous lymphokine-activated killer (LAK) cells after resection of recurrent glioblastoma. // Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md. : 1997). № 5 (27). C. 398–404.
43. Dirks P. B. Brain tumor stem cells: bringing order to the chaos of brain cancer. // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008. № 17 (26). C. 2916–24.
44. Dobelbower M. C. et al. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide. // Journal of medical imaging and radiation oncology. 2011. № 1 (55). C. 77–81.
45. Dobes M. et al. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of Schwannoma (2000-2008): Findings of a multicenter Australian study. // Surgical neurology international. 2011. (2). C. 176.

46. Duffau H. Long-term outcomes after supratotal resection of diffuse low-grade gliomas: a consecutive series with 11-year follow-up. // *Acta neurochirurgica*. 2016. № 1 (158). C. 51–8.
47. Eckel-Passow J. E. et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. // *The New England journal of medicine*. 2015. № 26 (372). C. 2499–508.
48. Engelhard H. H. et al. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. // *Journal of neurosurgery. Spine*. 2010. № 1 (13). C. 67–77.
49. Falk Delgado A. et al. Diagnostic value of alternative techniques to gadolinium-based contrast agents in MR neuroimaging-a comprehensive overview. // *Insights into imaging*. 2019. № 1 (10). C. 84.
50. Fiorentini G. et al. Modulated Electrohyperthermia in Integrative Cancer Treatment for Relapsed Malignant Glioblastoma and Astrocytoma: Retrospective Multicenter Controlled Study. // *Integrative cancer therapies*. (18). C. 1534735418812691.
51. Fiorentini G., et al. Retrospective observational clinical study on relapsed malignant gliomas treated with electro-hyperthermia. *Oncothermia Journal*. 2018;45:22–32.
52. Fiorentini G., Szasz A. Hyperthermia today: electric energy, a new opportunity in cancer treatment. // *Journal of cancer research and therapeutics*. № 2 (2). C. 41–6.
53. Fisher J. L. et al. Epidemiology of brain tumors. // *Neurologic clinics*. 2007. № 4 (25). C. 867–90, vii.
54. Fisher JP, Adamson DC. Current FDA-Approved Therapies for High-Grade Malignant Gliomas. *Biomedicines*. 2021;9(3):324. Published 2021 Mar 22. doi:10.3390/biomedicines9030324
55. Fueyo J. et al. Preclinical characterization of the antiglioma activity of a tropism-enhanced adenovirus targeted to the retinoblastoma pathway. // *Journal of the National Cancer Institute*. 2003. № 9 (95). C. 652–60.

56. Furnari F. B. et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. // *Genes & development*. 2007. № 21 (21). C. 2683–710.
57. Gilbert M. R. et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. // *The New England journal of medicine*. 2014. № 8 (370). C. 699–708.
58. Gonçalves F. G., Chawla S., Mohan S. Emerging MRI Techniques to Redefine Treatment Response in Patients With Glioblastoma. // *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2020. № 4 (52). C. 978–997.
59. Gousias K. et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007. // *Neuroepidemiology*. 2009. № 2 (33). C. 89–95.
60. Grant R. Overview: Brain tumour diagnosis and management/Royal College of Physicians guidelines. // *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004. (75 Suppl 2). C. ii18-23.
61. Griffin R. J. et al. Hyperthermic enhancement of tumor radiosensitization strategies. // *Immunological investigations*. 2005. № 3 (34). C. 343–59.
62. Grimm SA, Chamberlain MC. Anaplastic astrocytoma. *CNS Oncol*. 2016;5(3):145-157. doi:10.2217/cns-2016-0002
63. Hager E. D. et al. Deep hyperthermia with radiofrequencies in patients with liver metastases from colorectal cancer. // *Anticancer research*. № 4C (19). C. 3403–8.
64. Hager E. D. et al. Prospective phase II trial for recurrent high-grade gliomas with capacitive coupled low radiofrequency (LRF) hyperthermia // *Journal of Clinical Oncology*. 2008. № 15\_suppl (26). C. 2047–2047.
65. Halperin E. C. et al. Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme: an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989. № 6 (17). C. 1347–50.
66. Hamilton S. R. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. // *The New England journal of medicine*. 1995. № 13 (332). C. 839–47.

67. Harbaugh R., Shaffrey C.I., Couldwell W.T., Berger M.S. eds. Neurosurgery knowledge update: a comprehensive review 1st Edition. - New York: Thieme; 2015.
68. Hegi M. E. et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. // The New England journal of medicine. 2005. № 10 (352). C. 997–1003.
69. Hegyi G., Szigeti G. P., Szász A. Hyperthermia versus Oncothermia: Cellular Effects in Complementary Cancer Therapy. // Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2013. (2013). C. 672873.
70. Hojjati M. et al. Role of FDG-PET/MRI, FDG-PET/CT, and Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MRI in Differentiating Radiation Necrosis from Tumor Recurrence in Glioblastomas. // Journal of neuroimaging: official journal of the American Society of Neuroimaging. 2018. № 1 (28). C. 118–125.
71. Hyare H., Thust S., Rees J. Advanced MRI Techniques in the Monitoring of Treatment of Gliomas. // Current treatment options in neurology. 2017. № 3 (19). C. 11.
72. Iliadis G. et al. Volumetric and MGMT parameters in glioblastoma patients: survival analysis. // BMC cancer. 2012. (12). C. 3.
73. Inskip P. D. et al. Cellular-Telephone Use and Brain Tumors // New England Journal of Medicine. 2001. № 2 (344). C. 79–86.
74. Jalali R. et al. Factors influencing neurocognitive outcomes in young patients with benign and low-grade brain tumors treated with stereotactic conformal radiotherapy. // International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010. № 4 (77). C. 974–9.
75. Jena A. et al. Glioma Recurrence Versus Radiation Necrosis: Single-Session Multiparametric Approach Using Simultaneous O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET/MRI. // Clinical nuclear medicine. 2016. № 5 (41). C. e228-36.

76. Jiang L. et al. Association between the XRCC1 polymorphisms and glioma risk: a meta-analysis of case-control studies. // *PloS one*. 2013. № 1 (8). C. e55597.
77. Johnson D. R., O'Neill B. P. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. // *Journal of neuro-oncology*. 2012. № 2 (107). C. 359–64.
78. Joseph N. M. et al. Diagnostic implications of IDH1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants. // *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2013. № 3 (26). C. 315–26.
79. Kelly P. J. et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. // *Journal of neurosurgery*. 1987. № 6 (66). C. 865–74.
80. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 21;5(5):CD011475. doi: 10.1002/14651858.CD011475.pub3. PMID: 32437039; PMCID: PMC7389526.
81. Kitahara C. M. et al. Association between adult height, genetic susceptibility and risk of glioma. // *International journal of epidemiology*. 2012. № 4 (41). C. 1075–85.
82. Kleihues P., Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. // *Neuro-oncology*. 1999. № 1 (1). C. 44–51.
83. Klein M. et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. // *Lancet (London, England)*. 2002. № 9343 (360). C. 1361–8.
84. Kleinberg L., Wallner K., Malkin M. G. Good performance status of long-term disease-free survivors of intracranial gliomas. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1993. № 1 (26). C. 129–33.

85. Konar S. K. et al. Predictive Factors Determining the Overall Outcome of Primary Spinal Glioblastoma Multiforme: An Integrative Survival Analysis. // *World neurosurgery*. 2016. (86). C. 341-8.e1–3.
86. Koshy M. et al. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. // *Journal of neuro-oncology*. 2012. № 1 (107). C. 207–12.
87. Krex D. et al. Long-term survival with glioblastoma multiforme. // *Brain : a journal of neurology*. 2007. № Pt 10 (130). C. 2596–606.
88. Lachance D. H. et al. Associations of high-grade glioma with glioma risk alleles and histories of allergy and smoking. // *American journal of epidemiology*. 2011. № 5 (174). C. 574–81.
89. Lacroix M. et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. // *Journal of neurosurgery*. 2001. № 2 (95). C. 190–8.
90. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L. et al. Phase II study of bevacizumab plus temozolomide during and after radiation therapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2011 Jan 10;29(2):142–8.
91. Lamborn K. R., Chang S. M., Prados M. D. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. // *Neuro-oncology*. 2004. № 3 (6). C. 227–35.
92. Lamborn K.R., Yung W.K., Chang S.M. et al.; North American Brain Tumor Consortium. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2008 Apr;10(2):162–70.
93. Lee B. [et al. Clinical Value of Vascular Permeability Estimates Using Dynamic Susceptibility Contrast MRI: Improved Diagnostic Performance in Distinguishing Hypervascular Primary CNS Lymphoma from Glioblastoma. // *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2018. № 8 (39). C. 1415–1422.
94. Lee S. W. et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. //



- International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999. № 1 (43). C. 79–88.
95. Leece R. et al. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. // *Neuro-oncology*. 2017. № 11 (19). C. 1553–1564.
96. Lehrer S. Anopheles mosquito transmission of brain tumor. // *Medical hypotheses*. 2010. № 1 (74). C. 167–8.
97. Li X. et al. Discrimination between Glioblastoma and Solitary Brain Metastasis: Comparison of Inflow-Based Vascular-Space-Occupancy and Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging. // *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2020. № 4 (41). C. 583–590.
98. Liang B. C. et al. Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. // *Journal of neurosurgery*. 1991. № 4 (75). C. 559–63.
99. Louis D. N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. // *Acta neuropathologica*. 2016. № 6 (131). C. 803–20.
100. Lu S. et al. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. // *Radiology*. 2004. № 1 (232). C. 221–8.
101. Malmström A. et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. // *The Lancet. Oncology*. 2012. № 9 (13). C. 916–26.
102. Marks J. E. et al. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1981. № 2 (7). C. 243–52.
103. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – V.76. – No3. – P. 10–19.).

104. McDonald M. W. et al. Pattern of failure after limited margin radiotherapy and temozolomide for glioblastoma. // International journal of radiation oncology, biology, physics. 2011. № 1 (79). C. 130–6.
105. Mehta M, Wen P, Nishikawa R, Reardon D, Peters K. Critical review of the addition of tumor treating fields (TTFields) to the existing standard of care for newly diagnosed glioblastoma patients. Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Mar;111:60-65. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.005. Epub 2017 Jan 22. PMID: 28259296.
106. Meyer M. et al. Positive Effect of Steroids in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. // Case reports in neurology. № 2 (11). C. 173–177.
107. Miller J. D., Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. // Journal of neurosurgery. 1975. № 3 (42). C. 274–81.
108. Minniti G. et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. // Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2010. № 3 (97). C. 377–81.
109. Monteiro A. R. et al. The Role of Hypoxia in Glioblastoma Invasion. // Cells. 2017. № 4 (6).
110. Mukherjee D., Quinones-Hinojosa A. Impact of Extent of Resection on Outcomes in Patients with High-Grade Gliomas Dordrecht: Springer Netherlands, 2011.C. 173–179.
111. Nachbichler, S.B. Brachytherapy of Intracranial Gliomas / S.B. Nachbichler, Kreth F.W. // Prog Neurol Surg. – 2018. - 31:72-86. – DOI 10.1159/000467114.
112. Nakamura M. et al. Loss of heterozygosity on chromosome 19 in secondary glioblastomas. // Journal of neuropathology and experimental neurology. 2000. № 6 (59). C. 539–43.

113. Navone S. E. et al. Significance and Prognostic Value of The Coagulation Profile in Patients with Glioblastoma: Implications for Personalized Therapy. // *World neurosurgery*. 2019. (121). C. e621–e629.
114. Nieder C. et al. Treatment of unresectable glioblastoma multiforme. // *Anticancer research*. № 6C (25). C. 4605–10.
115. Ohgaki H. et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. // *Cancer research*. 2004. № 19 (64). C. 6892–9.
116. Ohgaki H., Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013. № 4 (19). C. 764–72.
117. Oppitz U. et al. 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1999. № 1 (53). C. 53–7.
118. Oronsky B. et al. A Review of Newly Diagnosed Glioblastoma // *Frontiers in Oncology*. 2021. (10).
119. Orringer D. et al. Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival // *Journal of Neurosurgery*. 2012. № 5 (117). C. 851–859.
120. Ostrom Q. T. et al. Adult Glioma Incidence and Survival by Race or Ethnicity in the United States From 2000 to 2014. // *JAMA oncology*. 2018. № 9 (4). C. 1254–1262.
121. Ostrom Q. T. et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015 // *Neuro-Oncology*. 2018. № suppl\_4 (20). C. iv1–iv86.
122. Ozawa M. et al. Symptoms in primary care with time to diagnosis of brain tumours. // *Family practice*. 2018. № 5 (35). C. 551–558.
123. Perry A. et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. // *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 2009. № 1 (19). C. 81–90.

124. Phillips H. S. et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. // *Cancer cell*. 2006. № 3 (9). C. 157–73.
125. Pino M. et al. New Hope in Brain Glioma Surgery: The Role of Intraoperative Ultrasound. A Review // *Brain Sciences*. 2018. № 11 (8). C. 202.
126. Pope W. B. et al. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. // *AJNR. American journal of neuroradiology*. № 10 (26). C. 2466–74.
127. Prasad B. et al. Effect of tumor properties on energy absorption, temperature mapping, and thermal dose in 13.56-MHz radiofrequency hyperthermia. // *Journal of thermal biology*. 2018. (74). C. 281–289.
128. Quartuccio N. et al. The Additional Value of 18F-FDG PET and MRI in Patients with Glioma: A Review of the Literature from 2015 to 2020. // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020. № 6 (10).
129. Ramakrishna R. et al. Imaging features of invasion and preoperative and postoperative tumor burden in previously untreated glioblastoma: Correlation with survival. // *Surgical neurology international*. 2010. (1).
130. Reuss D. E. et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. // *Acta neuropathologica*. 2015. № 3 (130). C. 407–17.
131. Reulen, H., Poepperl, G., Goetz, C., Gildehaus, F. J., Schmidt, M., Tatsch, K., Pietsch, T., Kraus, T., & Rachinger, W. (2015). Long-term outcome of patients with WHO Grade III and IV gliomas treated by fractionated intracavitary radioimmunotherapy, *Journal of Neurosurgery JNS*, 123(3), 760-770. Retrieved Nov 7, 2021, from <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/123/3/article-p760.xml>
132. Ruiz-Sánchez D., Calero M.A., Sastre-Heres A.J. et al. Effectiveness of the bevacizumab-irinotecan regimen in the treatment of recurrent glioblastoma

- multiforme: Comparison with other second- line treatments without this regimen. *Oncol Lett* 2012 Nov;4(5):1114–8.
133. Sahinbas H. et al. Retrospective clinical study of adjuvant electro-hyperthermia treatment for advanced brain-gliomas // *Deutsche Zeitschrift für Onkologie*. 2007. № 4 (39). C. 154–160.
134. Salama G. R. et al. Diffusion Weighted/Tensor Imaging, Functional MRI and Perfusion Weighted Imaging in Glioblastoma-Foundations and Future. // *Frontiers in neurology*. 2017. (8). C. 660.
135. Scheurer M. E. et al. Effects of antihistamine and anti-inflammatory medication use on risk of specific glioma histologies. // *International journal of cancer*. 2011. № 9 (129). C. 2290–6.
136. Schoenegger K, Oberndorfer S, Wuschitz B, Struhal W, Hainfellner J, Prayer D, Heinzl H, Lahrmann H, Marosi C, Grisold W. Peritumoral edema on MRI at initial diagnosis: an independent prognostic factor for glioblastoma? *Eur J Neurol*. 2009 Jul;16(7):874-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02613.x. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19473360.
137. Schwartzbaum J. A. et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. // *Nature clinical practice. Neurology*. 2006. № 9 (2). C. 494–503; quiz 1 p following 516.
138. Siegel R. et al. Cancer statistics, 2014. // *CA: a cancer journal for clinicians*. № 1 (64). C. 9–29.
139. Simanek R. et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. // *Neuro-oncology*. 2007. № 2 (9). C. 89–95.
140. Singh R, Lehrer EJ, Wang M, Perlow HK, Zaorsky NG, Trifiletti DM, Bovi J, Navarria P, Scoccianti S, Gondi V, Brown PD, Palmer JD. Dose Escalated Radiation Therapy for Glioblastoma Multiforme: An International Systematic Review and Meta-Analysis of 22 Prospective Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Oct 1;111(2):371-384. doi: 10.1016/j.ijrobp.2021.05.001. Epub 2021 May 12. PMID: 33991621.

141. Sminia P. et al. Effect of hyperthermia on the central nervous system: a review. // International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group. № 1 (10). C. 1–30.
142. Song C. W., Park H., Griffin R. J. Improvement of tumor oxygenation by mild hyperthermia. // Radiation research. 2001. № 4 (155). C. 515–28.
143. Strauss S. B. et al. Imaging Glioblastoma Posttreatment: Progression, Pseudoprogression, Pseudoresponse, Radiation Necrosis. // Radiologic clinics of North America. 2019. № 6 (57). C. 1199–1216.
144. Stupp R. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. // The New England journal of medicine. 2005. № 10 (352). C. 987–96.
145. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTCNCIC trial. Lancet Oncol 2009;10:459–66.
146. Stupp R. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014. (25 Suppl 3). C. iii93-101.
147. Stupp R, Taillibert S, Kanner A. et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Dec 19;318(23):2306-2316. doi: 10.1001/jama.2017.18718. Erratum in: JAMA. 2018 May 1;319(17):1824. PMID: 29260225; PMCID: PMC5820703.
148. Swennen M. H. J. et al. Delayed radiation toxicity after focal or whole brain radiotherapy for low-grade glioma. // Journal of neuro-oncology. 2004. № 3 (66). C. 333–9.
149. Szasz A. et al. An Energy Analysis of Extracellular Hyperthermia // Electromagnetic Biology and Medicine. 2003. № 2–3 (22). C. 103–115.

150. Szasz A. M. Et al. Review of the Clinical Evidences of Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) Method: An Update for the Practicing Oncologist. // *Frontiers in oncology*. 2019. (9). C. 1012.
151. Szasz O. Bioelectromagnetic Paradigm of Cancer Treatment—Modulated Electro-Hyperthermia (mEHT) // *Open Journal of Biophysics*. 2019. № 02 (09). C. 98–109.
152. Tamimi A. F. Et al. Epidemiology of Malignant and Non-Malignant Primary Brain Tumors in Jordan. // *Neuroepidemiology*. 2015. № 2 (45). C. 100–8.
153. Thakkar J. P. et al. Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. // *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014. № 10 (23). C. 1985–96.
154. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Taillibert S, Toms SA, Honnorat J, Chen TC, Sroubek J, David C, Idbaih A, Easaw JC, Kim CY, Bruna J, Hottinger AF, Kew Y, Roth P, Desai R, Villano JL, Kirson ED, Ram Z, Stupp R. Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Apr 1;4(4):495-504. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.5082. PMID: 29392280; PMCID: PMC5885193.
155. Thust SC, van den Bent MJ, Smits M. Pseudoprogression of brain tumors [published online ahead of print, 2018 May 7]. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(3):571-589. doi:10.1002/jmri.26171
156. Tixier F. et al. Preoperative MRI-radiomics features improve prediction of survival in glioblastoma patients over MGMT methylation status alone. // *Oncotarget*. 2019. № 6 (10). C. 660–672.

157. Verma G. et al. Three-dimensional echo planar spectroscopic imaging for differentiation of true progression from pseudoprogression in patients with glioblastoma. // *NMR in biomedicine*. 2019. № 2 (32). C. e4042.
158. Vilchez R. A. et al. Simian virus 40 in human cancers // *The American Journal of Medicine*. 2003. № 8 (114). C. 675–684.
159. Vincze G., Szasz N., Szasz A. On the thermal noise limit of cellular membranes. // *Bioelectromagnetics*. 2005. № 1 (26). C. 28–35.
160. Wallner K. E. et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1989. № 6 (16). C. 1405–9.
161. Wang R. et al. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. // *Nature*. 2010. № 7325 (468). C. 829–33.
162. Watanabe K. et al. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. // *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*. 1996. № 3 (6). C. 217–23; discussion 23-4.
163. Watanabe T. et al. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. // *The American journal of pathology*. 2009. № 4 (174). C. 1149–53.
164. Wen P. Y. et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010. № 11 (28). C. 1963–72.
165. Wheeler L., Huncharek M., Kupelnick B. Dietary Cured Meat and the Risk of Adult Glioma: A Meta-Analysis of Nine Observational Studies // *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 2003. № 2 (22). C. 10.
166. Wilson T. A., Karajannis M. A., Harter D. H. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. // *Surgical neurology international*. 2014. (5). C. 64.



167. Wippold F.J., Lämmle M., F. Anatelli, J. Lennerz, A. Perry. Neuropathology for the Neuroradiologist: Palisades and Pseudopalisades. American Journal of Neuroradiology Nov 2006, 27 (10) 2037-2041
168. Wrensch M. et al. The molecular epidemiology of gliomas in adults. // Neurosurgical focus. 2005. № 5 (19). C. E5.
169. Yao, J., Hagiwara, A., Raymond, C. et al. Human IDH mutant 1p/19q co-deleted gliomas have low tumor acidity as evidenced by molecular MRI and PET: a retrospective study. Sci Rep 10, 11922 (2020).
170. Young R. M. et al. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. // Annals of translational medicine. 2015. № 9 (3). C. 121.
171. Zhao F. et al. Delineation of radiation therapy target volumes for patients with postoperative glioblastoma: a review. // OncoTargets and therapy. 2016. (9). C. 3197–204.
172. Zheng T. et al. Risk of brain glioma not associated with cigarette smoking or use of other tobacco products in Iowa. // Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2001. № 4 (10). C. 413–4.