



На правах рукописи



КАРТАШЕВ
Артем Владимирович

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ УСКОРЕННАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.00.19 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

1 0 ИЮН 2009

Санкт-Петербург
2009

Работа выполнена в ФГУ «Российском научном центре радиологии и хирургических технологий».

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Виноградов Валерий Михайлович

Официальные оппоненты:
доктор медицинских наук, профессор
Ильин Николай Васильевич
доктор медицинских наук, профессор
Гармашов Юрий Анатольевич

Ведущая организация – Институт мозга человека
им. Н.П.Бехтеревой РАН

Защита диссертации состоится “24” июня 2009 года в ___ч.
На заседании диссертационного совета Д 208.116.01 в Российском
научном центре радиологии и хирургических технологий
(197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке
ФГУ РНЦРХТ

Автореферат разослан “20” мая 2009

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мус Виктор Федорович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Лечение больных злокачественными глиомами головного мозга является одной из самых сложных проблем современной медицины и лежит в зоне интересов нейрохирургов, лучевых терапевтов, неврологов и онкологов.

Частота первичных опухолей центральной нервной системы составляет от 7,42 до 13,9% на 100 000 населения в год [Коновалов А. Н., 1980, Лосев Ю. А., 2003, Никифоров Б. М., Мацко Д. Е., 2003].

Злокачественные глиомы составляют 30-60% от всех интракраниальных новообразований [Савченко Ю. А., 1997, Walker K. E., 1975]. Средний возраст больных — 55-65 лет [Mahaley Jr. M. S., Mettlin C., 1989]. По Санкт-Петербургу распространенность опухолей головного мозга 13,9 случаев на 100 000 населения, из них 16,7% являются глиобластомами, 17,9% — астроцитомами [Улитин А. Ю., 1997].

Комбинированное лечение злокачественных глиом включает в себя на современном этапе операционное вмешательство, фармакологическое лечение, а также лучевую терапию [Chang С.Н., Horton J., 1983]. Хирургическое лечение глиом головного мозга обладает основным циторедуктивным фактором при данной патологии. Важнейшими задачами оперативного вмешательства являются декомпрессия здоровой ткани головного мозга, сдавливаемой опухолью, восстановление анатомо-физиологических условий функционирования мозга и верификация опухоли.

Однако вопрос об оптимальном объеме операции широко дискутируется специалистами. Несмотря на значительный прогресс современных методик нейровизуализации, инфильтративный рост злокачественных глиом, а также наличие обширной зоны отека часто делают невозможным четкое выделение и отграничение опухоли от нормальной ткани головного мозга. Именно поэтому ряд нейрохирургов выступает за выполнение операции лишь с целью морфологической верификации, другие же считают оправданным как можно более радикальное удаление опухоли [Ciric I., Rovin R., 1990].

Применение послеоперационной лучевой терапии, как в качестве самостоятельного метода лечения, так и в сочетании с химиотерапией, является важнейшим и необходимым компонентом

комбинированного лечения анапластических глиом [Савченко А. Ю., 1996, Марченко С. В., 1997, Wallner K. E., 1989, Lote K., 1997, Phuphanich S., 1993]. Режим классического фракционирования (по 2 Гр за один сеанс облучения по 5 дней в неделю) не имеет значительной радиобиологической базы и в основном базируется на эмпирических данных и удобстве применения. В то же время радиобиологические исследования, проведенные в последние годы, показали целесообразность увеличения разовой очаговой дозы при лечении опухолей с высокой пролиферативной активностью [Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А. 2004].

Несмотря на использование различных методов воздействия и их комбинаций, средняя продолжительность жизни больных с анапластическими глиомами не превышает 9-10 месяцев с момента установления диагноза. При рецидивах после повторной операции медиана средней продолжительности жизни составляет 36 недель [Salcman M., Scholtz H., 1994]. Указанные факты обусловлены не только поздней диагностикой в связи с несвоевременным обращением пациентов к врачу, но и биологическими особенностями анапластических глиом: их быстрым ростом, агрессивным течением заболевания и метастазированием по ликворным путям. Это позволяет расценивать низкодифференцированные глиомы как малокурабельные онкологические заболевания. Перспективным направлением в терапии больных с анапластическими глиомами является последовательное комбинированное химиолучевое лечение. Исследования в данной области направлены на повышение эффективности терапии путем многокомпонентного воздействия на патологический очаг, уменьшения риска маргинального продолженного роста при максимальном сохранении здоровой нервной ткани. До настоящего момента остается открытым вопрос об адекватном распределении во времени, последовательности и характере использования лучевого и химиотерапевтического компонентов лечения, а также характере и объеме поддерживающей терапии. Несмотря на неблагоприятный прогноз, имеются свидетельства о более чем 25-летней выживаемости пациентов (единичные случаи) с морфологически верифицированными анапластическими глиомами [Вусу Р.С., 1985]. Эти данные позволяют сделать вывод о необходимости, помимо комплексного девитализирующего воздействия на опухоль путем химиолучевой

терапии, использовать дополнительные иммунотерапевтические средства. Существует мнение, что в процессе роста опухоли нарушается механизм иммунного надзора за гомеостазом организма, а иммунотерапия направлена на «усиление чужеродности» опухоли и ответных иммунных реакций [Новиков В. И., Карандашов В. И., 2002].

Рассмотренные положения явились основой для поиска новых подходов к лечению пациентов с низкодифференцированными глиомами головного мозга. На основании современных представлений о клеточной кинетике опухолей, а также показаниях к нетрадиционным режимам фракционирования в сочетании с цитостатическим воздействием была разработана и внедрена в клиническую практику новая методика химиолучевой терапии.

Цель исследования

Целью исследования являлось повышение эффективности послеоперационной комбинированной химиолучевой терапии больных с низкодифференцированными глиомами головного мозга.

Задачи исследования

1. Разработать и апробировать в клинических условиях методику ускоренной одновременной химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга.
2. Провести сравнительный анализ результатов лечения по предложенной методике с хирургическим вмешательством в самостоятельном плане, а также дополненным стандартной химио- и последовательной химиолучевой терапией.
3. Оценить эффект применения в качестве неспецифической иммунотерапии рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкин) как элемента комбинированного лечения у больных злокачественными глиомами.
4. Установить динамику состояния психоэмоциональной и неврологической сферы пациентов при проведении комбинированной терапии.
5. Определить значение комплексного нейровизуализационного исследования (ПЭТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии) в динамическом наблюдении больных злокачественными глиомами.

Научная новизна

Впервые разработана и апробирована в условиях клиники методика послеоперационной ускоренной синхронной химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами, основанная на увеличении разовой очаговой дозы с одновременным введением цитостатических препаратов и последующим проведением курса иммунотерапии ронколейкином (новая медицинская технология, регистрационное удостоверение № ФС-2007/079У). Предложенная методика позволила улучшить результаты лечения больных мультиформной глиобластомой головного мозга без увеличения частоты и степени тяжести реакций и осложнений.

Практическая значимость исследования

На основании полученных данных обоснованы показания и даны конкретные рекомендации по использованию курса ускоренной химиолучевой и иммунной терапии у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга. Данная методика может применяться в специализированных медицинских учреждениях, при этом существенно сокращается курс лучевой терапии и время пребывания пациента в стационаре.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработанная и внедренная в практику методика химиолучевого лечения позволяет проводить эффективную ускоренную терапию больных злокачественными глиомами головного мозга.
2. Предложенная методика не сопровождается увеличением частоты и степени тяжести реакций и осложнений со стороны нормальных тканей.

Реализация результатов исследования

Приведенная в диссертационной работе технология комбинированной химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга внедрена в лечебную практику отделения протонной терапии ФГУ РНЦРХТ.

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования были доложены на научных конференциях: «IV съезд онкологов и радиологов СНГ» (Баку, 2006), «Поленовские чтения» (2006, 2007 и 2008), «Невский радиологический форум» (2005, 2007, 2009). «Школа онкологов-2008. Химиолучевое лечение злокачественных опухолей».

По материалам диссертации опубликовано 27 научных работ, получено регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии №ФС-2007/079У от 27.04.2007.

Структура диссертации

Работа состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 33 рисунками и 13 таблицами. Список литературы включает в себя 41 отечественный и 238 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на анализе результатов комбинированного лечения 152 больных. Из них 70 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга наблюдались в ФГУ РНЦРХТ с 2002-го по 2007-й г. Пациенты поступали в отделение протонной терапии после нейрохирургических операций в стационарах Санкт-Петербурга с обязательным морфологически подтвержденным диагнозом (классификация опухолей головного мозга ВОЗ 2007 г.). Контрольную группу составили 82 пациента (табл.1).

Среди общего числа пациентов было 93 мужчины (61,2%) и 59 женщин (38,8%). Возраст учитывался на момент проведения операции и варьировался от 19-ти до 80-ти лет (в среднем $55,3 \pm 2,4$), при этом 25 пациентам было 19-40 лет, 86 больным - 41-60 лет и 41 были старше 61 года.

Анапластическая астроцитомы диагностирована в 40 случаях, глиобластома – у 112 больных.

Таблица 1.

Распределение больных по группам с учетом морфологических данных и методик лечения

Группы больных		Гистология	Кол-во	
Контрольная группа	Операция	Глиобластома	12	
		Анапластическая астроцитомы	6	
	Операция + химиотерапия	Глиобластома	23	
		Анапластическая астроцитомы	10	
	Операция + последовательная химиотерапия + лучевая терапия	Глиобластома	25	
		Анапластическая астроцитомы	6	
Основная группа	Послеоперационная ускоренная химиолучевая терапия (включая больных с незавершенным курсом лечения)	Глиобластома	19	
		Анапластическая астроцитомы	4	
	Послеоперационная химиоиммунолучевая терапии (включая больных с незавершенным курсом лечения)	Глиобластома	33	
		Анапластическая астроцитомы	14	
	Всего		Глиобластома	112
			Анапластическая астроцитомы	40

Следует особо отметить, что 22 пациента (18 с глиобластомой и 4 с анапластической астроцитомой) не завершили лечение по предложенной методике. Это было связано как с отказом больного от дальнейшего лечения, так и с прогрессированием основного заболевания.

При подготовке больных к лучевой терапии алгоритм диагностики и выявления распространенности патологического процесса включал в себя сбор анамнеза заболевания, пересмотр морфологического материала, клинический и биохимический анализ крови, консультации специалистов: невропатолога, терапевта, окулиста,

ЛОП-врача, а также комплексное нейровизуализационное обследование.

Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная протонная спектроскопия выполнялась на высокопольном томографе VISION (1,5 T) фирмы Siemens.

Позитронно-эмиссионная томография проводилась на аппаратах «Ecat Exact 47» и «Ecat Exact HR+» фирмы Siemens с применением радиофармпрепаратов ^{18}F -фтордезоксиглюкозы и ^{11}C -бутирата натрия. Подготовка к облучению осуществлялась на рентгеновском симуляторе «SLS» фирмы Philips.

Расчет дозного распределения выполнялся с использованием системы планирования COSPO. В результате создавалась анатомо-топографическая карта с нормализованным двухмерным дозным распределением, представленным в виде изодоз. В протоколе также представлялись основные параметры пучков ионизирующего излучения. Облучение проводилось на ускорителе «Philips SL 75/5» с граничной энергией тормозного излучения 6 МэВ. Поля облучения формировались таким образом, что вся определяемая по данным МРТ опухоль была охвачена по краям 90-95% изодозой. Разовая очаговая доза составляла 3 Гр, она подводилась один раз в день пять раз в неделю, до суммарной очаговой дозы 51 Гр. При обширном опухолевом поражении, когда зона высокодозного воздействия составляла половину всего объема головного мозга и более, производилось переформирование полей облучения по достижении суммарной очаговой дозы 33 Гр. Границы полей облучения сокращались таким образом, что расстояние от определяемого опухолевого поражения до их краев соответствовало полутора сантиметрам. Для сравнительной оценки распределения поглощенной дозы стандартные планы лучевой терапии были воспроизведены с применением системы трехмерного планирования «PrecisePLAN Release 2.11.» Также были рассчитаны варианты конформного облучения с использованием многолепесткового коллиматора на ускорителе «Precise» фирмы ELEKTA в режиме генерации тормозного излучения энергией 6 МэВ. Анатомо-топографическая информация для этого была получена при компьютерной рентгеновской томографии на аппарате «CT-MAX» (фирма General Electric).

На фоне лучевой терапии по достижении суммарных очаговых доз в 18, 33 и 48 Гр осуществлялось внутривенное введение винкристина, обладающего цитостатическим и радиомодифицирующим действием. Разовая доза препарата составляла 1 мг, за три введения суммарно 3 мг. На следующий день назначались производные нитрозомочевины (ломустин 80 мг перорально или кармустин 50 мг внутривенно). По завершении химиолучевого лечения проводилась иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 – препаратом «ронколейкин». Курс иммуномодулирующей терапии состоял из ежедневного введения 1 млн. ед. ронколейкина, растворенного в 400 мл физиологического раствора с добавлением 10%-го раствора альбумина. Для профилактики аллергических реакций оно осуществлялось медленно - не менее четырёх часов. Суммарная доза составляла 10 млн. ед. По окончании терапии предусматривался двухнедельный перерыв в лечении, после которого начинался поддерживающий курс химиоиммунотерапии. В первый день больному назначался 1 мг винкристина, а на следующий – препараты нитрозомочевины (160 мг ломустина или 100 мг кармустина). Далее осуществлялось введение ронколейкина по описанной выше схеме. Всего проводилось четыре курса химиоиммунотерапии с интервалом в 2 недели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анапластическая астроцитома головного мозга

В отделении протонной терапии с 2002 по 2007 год под наблюдением находилось 18 больных, у которых гистологически была верифицирована анапластическая астроцитома: 9 мужчин и 9 женщин в возрасте от 19 до 75 лет ($M \pm m 53 \pm 2,9$). Контрольную группу составили 22 пациента: 9 женщин и 13 мужчин в возрасте от 20 до 68 лет ($M \pm m 55,6 \pm 2,4$). Из них шесть пациентов получали только хирургическое лечение, 10 больным в послеоперационный период проведен курс химиотерапии препаратами нитрозомочевины, еще 6 пациентов после оперативного лечения и химиотерапии

получали курс конвенциональной лучевой терапии - РОД 2 Гр, СОД 60 Гр (табл. 2).

Таблица 2

Средняя продолжительность жизни больных анапластической астроцитомой с учетом методов лечения ($M \pm m$)

Группы		n	Средняя продолжительность жизни (мес.)
Операция (контрольная группа)		6	$2,9 \pm 1,6$
Операция + химиотерапия (контрольная группа)		10	$12,9 \pm 2,5^*$
Операция + химиотерапия + лучевая терапия (контрольная группа)		6	$13,5 \pm 1,4^*$
Послеоперационная химиоиммунолучевая терапия (основная группа)		10	$14,2 \pm 1,4^*$
Незавершенная химиоиммунолучевая терапия (основная группа)	Отказ от иммунотерапии	2	$15,6 \pm 1,3^*$
	Прогрессия заболевания	2	$2,8 \pm 0,6$
Послеоперационная ускоренная химиолучевая терапия (основная группа)		4	$13,5 \pm 6,6^*$

*- $p < 0,05$ по сравнению с операцией

При оценке результатов лечения была отмечена наиболее высокая выживаемость ($14,22 \pm 1,4$ мес.) в группе пациентов, получивших полный курс химиоиммунолучевой терапии (табл. 2, рис. 1).

Получены достоверные различия между результатами лечения больных, подвергнутых только операции и прошедшими полный курс химиолучевой терапии ($p < 0,001$), а также не завершившими его ($p < 0,001$). Выживаемость больных, получавших в послеоперационном периоде последовательное и одновременное химиолучевое лечение, оказалась одинаковой.

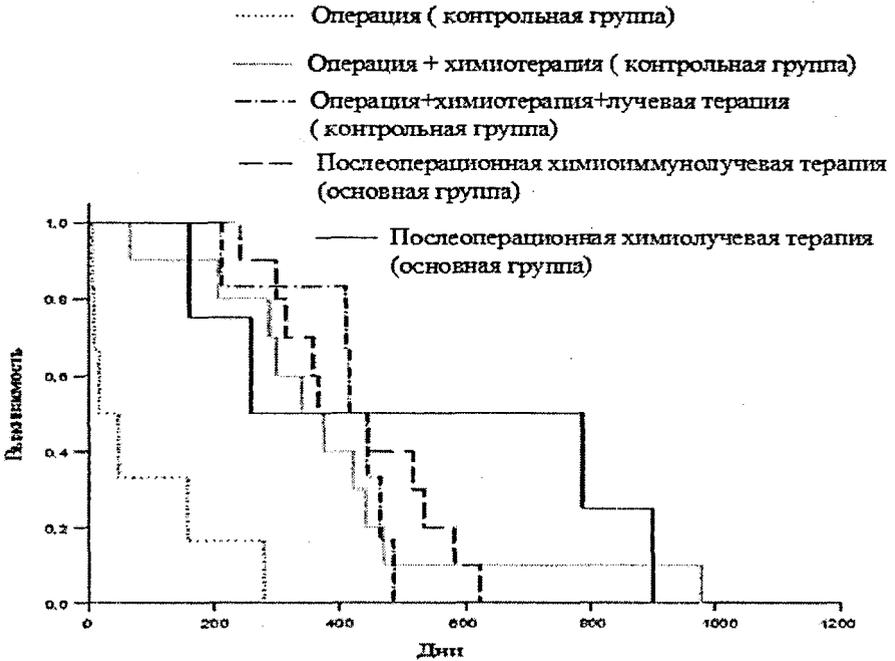


Рис. 1. Выживаемость больных анапластическими астроцитомами (Gr III).

Глиобластома головного мозга

Под наблюдением находилось 52 больных глиобластомой, из них 20 женщин и 32 мужчины в возрасте от 20 до 73 лет ($M \pm m$ 53,8 \pm 1,6).

Контрольная группа представлена 60 пациентами в возрасте от 28 до 75 лет ($M \pm m$ 56,7 \pm 1,3): 21 женщина и 39 мужчин. В ней были выделены подгруппы с учетом характеристик лечения: 12 пациентов, получивших только хирургическое лечение, 23 больных, которым в послеоперационный период был проведен курс химиотерапии препаратами нитрозомочевины; и 20, получивших после химиотерапии конвенциональную лучевую терапию (табл. 3).

Таблица 3

Средняя продолжительность жизни больных глиобластомой с учетом методов лечения ($M \pm m$)

Группы		п	Выживаемость (мес.)
Операция (контрольная группа)		12	$2,1 \pm 1,4$
Операция + химиотерапия (контрольная группа)		23	$9,2 \pm 1,1$
Операция + химиотерапия + лучевая терапия (контрольная группа)		25	$10,6 \pm 0,9$
Послеоперационная химиоиммунолучевая терапия (основная группа)		17	$14,1 \pm 1,9^*$
Незавершенный курс химиоиммунолучевой терапии (основная группа)	Отказ от иммунной терапии	12	$10,7 \pm 1,1$
	Не завершенный курс, прогрессия заболевания	4	$2,1 \pm 0,3$
Послеоперационная ускоренная химиолучевая терапия	Полный курс химиотерапии	17	$10,6 \pm 1,4$
	Не завершенный курс, прогрессия заболевания	2	$2,0 \pm 1,1$

*- $p < 0,05$ по сравнению со всеми группами

При анализе результатов (табл. 3, рис. 2) наибольшая средняя продолжительность жизни ($14,1 \pm 1,9$ мес.) установлена у пациентов, прошедших полный курс химиоиммунолучевого лечения. Только в этой группе все пациенты прожили 9 и более месяцев с момента операционного вмешательства. Получены достоверные различия ($p < 0,05$) между группой больных, получивших полный курс химиоиммунолучевой терапии в сравнении со всеми остальными группами. Также по сравнению с последовательным лечением

сократилось время пребывания пациентов в стационаре с $52 \pm 11,5$ ($p < 0,001$) до $30 \pm 3,5$ дней.

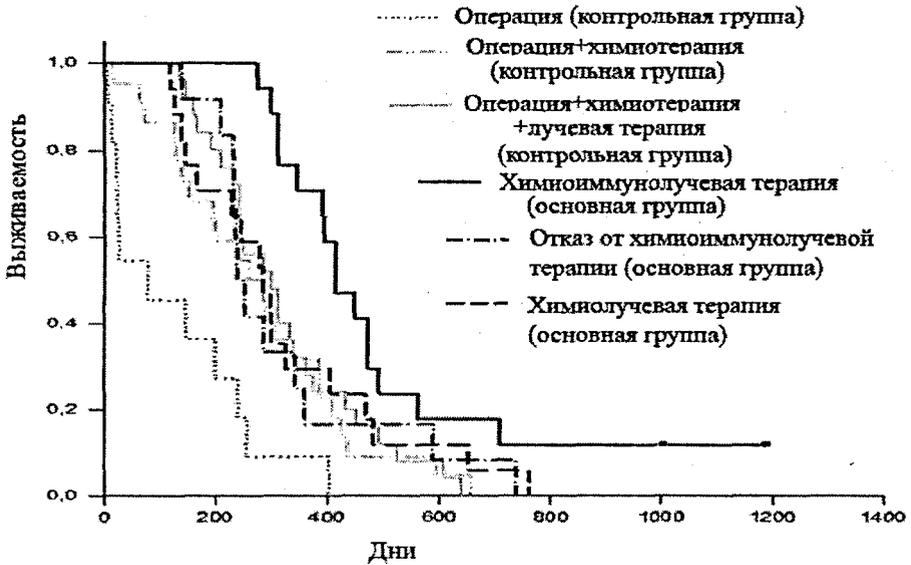


Рис.2 Выживаемость больных глиобластомой головного мозга (Gr IV)

Нейровизуализационные методы динамической оценки терапии

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия

Было обследовано 25 пациентов (10 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 18 до 72 лет, средний возраст - 56 лет. Из них у 19 (76%) была диагностирована мультиформная глиобластома, а у 6 (14%) - анапластическая астроцитома. Всем пациентам проводилась ускоренная химиолучевая терапия по протоколу, разработанному в отделении протонной терапии РНЦРХТ.

Для определения концентрации метаболитов в объемном образовании и перитуморозном отеке применялась многовоксельная методика (SVS TE 20 мл) и составлялась карта распределения метаболитов. Область исследования составляла 36 объемов по 8 мл каждый. В процессе исследования определялись концентрации и соотношения концентраций метаболитов N-ацетиласпартата, холина, креатина, лактатов, липидов. В связи с тем, что положение на оси абсцисс аспартата является постоянным, соотношение концентрации

метаболитов в области опухоли и перитуморозного отека рассчитывалось как отношение NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/Cr+Cho. Контрольные исследования осуществлялись до лечения для определения биологического потенциала опухоли после окончания курса лечения и через 6-8 месяцев.

N-ацетиласпартат (производное аспарагиновой кислоты) синтезируется в нейронах и составляет около 1% сухого веса головного мозга. При развитии опухоли отмечается деструкция нервной ткани и, как следствие, снижение его уровня. Холин и его производное фосфат холина являются структурной основой мембраны клетки. При глиальных опухолях происходит деструкция клеточной мембраны и высвобождение холина. Концентрация лактата – продукта анаэробного гликолиза – повышается при выраженной гипоксии клетки. По результатам исследований было установлено, что при злокачественных глиомах GrIV в сравнении с Gr III отмечалось увеличение пика холина, редукция пика N-ацетиласпартата, также в глиобластомах из-за наличия обширных зон некроза возможно полное исчезновение пика N-ацетиласпартата и появление пика липидов, перекрывавшего пик лактата. В процессе химиолучевого лечения в головном мозге происходило формирование зоны лучевых повреждений, характеризующейся широким пиком лактато-липидного комплекса со снижением концентрации остальных метаболитов.

Позитронно-эмиссионная томография

Исследования с ^{11}C -бутиратом натрия и ^{18}F -фтордезоксиглюкозой были проведены 55 пациентам: 31 мужчине и 24 женщинам в возрасте от 19 до 75 лет (средний возраст – $55,5 \pm 27$ лет). По результатам гистологического исследования послеоперационного материала, у 28 больных была обнаружена мультиформная глиобластома (WHO GrIV), а у 27 – анапластическая астроцитомы (WHO GrIII). У 32 (58,1%) из 55 больных, по данным комплексного лучевого исследования, включавшего МРТ (КТ) и ПЭТ с двумя радиофармпрепаратами, были выявлены признаки продолженного роста опухоли головного мозга, а у 23 (41,9%) – прогрессия новообразования на момент обследования не наблюдалась. При анализе результатов исследования пациентов с продолженным ростом злокачественных опухолей астроцитарного

ряда была обнаружена обратная корреляционная связь ($r=-0,24$, $p<0,05$) между продолжительностью жизни больных и скоростью гликолиза в опухоли, определяемой как индекс накопления фтордезоксиглюкозы (рис. 3).

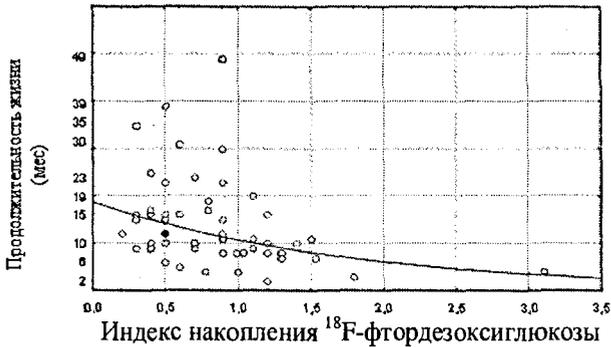


Рис. 3 Продолжительность жизни пациентов с учетом индекса накопления ФДГ ($p<0,05$)

Возможно, это объясняется тем, что скорость гликолиза в опухоли связана с ее агрессивностью, которая в конечном итоге определяет продолжительность жизни. Так, из 22 пациентов с ФДГ-ИН $<1,1$ за период наблюдения умерли 16 (72,7%), тогда как из 12 больных с ФДГ-ИН $>1,2$ погибли все, вне зависимости от гистологического строения и степени злокачественности опухоли.

Для ^{11}C -бутирата натрия такой зависимости обнаружено не было ($p>0,7$), так как уровень метаболизма жирных кислот связан не только с активностью белков транспортеров, но и с уровнем микроциркуляции в новообразовании. Проведенные нами исследования позволили установить, что эффективность ^{11}C -бутирата натрия при оценке «ответа» новообразования на лечение выше, чем ^{18}F -фтордезоксиглюкозы, так как при ^{11}C -бутирата натрия удается четко визуализировать участки продолженного роста. При этом сопоставление данных МРТ и ПЭТ с ^{11}C -бутиратом натрия в случае прогрессии опухоли дает ценную взаимодополняющую информацию о её структуре, биологических свойствах, степени васкуляризации, скорости метаболических процессов, что существенно повышает диагностическую точность.

Неврологическая оценка непосредственных результатов лечения

В динамической оценке общего соматического статуса посредством индекса Karnofsky и когнитивных функций с помощью опросника малого теста когнитивных функций (MMSE) приняло участие 68 пациентов из основной группы, получавших ускоренный курс химиолучевой терапии при первой госпитализации. Тестирование MMSE проводилось с учетом индивидуальных пожеланий пациента о времени и месте проведения исследования, в период наибольшей релаксации, для исключения негативных стрессорных факторов. При парезе доминантной руки и невозможности графического изображения, в последнем пункте исследования делались соответствующие пометки. Исследование затем повторялось в период проведения заключительного курса химиоиммунотерапии или адьювантной химиотерапии.

У пациентов, прошедших полный курс химиоиммунолучевого лечения, медиана по шкале Karnofsky составила $67,6 \pm 1,7$, при незавершённой иммунотерапии – $63,5 \pm 2,2$, а у больных, подвергшихся ускоренному химиолучевому воздействию – $63,4 \pm 2,0$. Достоверных различий при сравнении получено не было. Распределение больных контрольной группы по шкале Karnofsky с учётом данных историй болезни было вариабельнее, чем в основной группе. Состояние пациентов перед оперативным вмешательством составило $54,5 \pm 1,8$. В группе, получавшей в послеоперационный период курс химиотерапии, – $60,25 \pm 4,1$, а при конвенциональной лучевой терапии после операции и химиотерапии – $65,5 \pm 4,2$. По результатам оценки когнитивных функций пациентов основной группы (табл. 4) было выявлено, что абсолютное большинство набрало 24-25 баллов, что является граничным показателем между умеренными и выраженными интеллектуально-мнестическими расстройствами. После проведения терапии отмечалось увеличение абсолютных показателей, наиболее очевидным оно оказалось при использовании ронколейкина ($p < 0,05$).

Сопоставление групп до и после лечения по индексу Karnofsky и MMSE

Методы лечения	Гистология	индекс Karnofski		
		До лечения	После лечения	p*
Послеоперационная химиоиммунолучевая терапия	Анапластическая астроцитома	67,5 ± 4,8	67,5 ± 4,8	>0.05
	Глиобластома	62,6 ± 2,2	63,7 ± 1,9	>0.05
Незавершенная послеоперационная химиоиммунолучевая терапия	Анапластическая астроцитома	72,5 ± 2,5	72,5 ± 2,5	>0.05
	Глиобластома	61,3 ± 2,4	65,0 ± 2,6	>0.05
Послеоперационная химиоиммунолучевая терапия	Анапластическая астроцитома	65,0 ± 2,2	76,0 ± 2,2	<0.05
	Глиобластома	65,6 ± 2,6	77,5 ± 3,0	<0.05
	MMSE			
Послеоперационная химиоиммунолучевая терапия	Анапластическая астроцитома	24,2 ± 0,7	26,1 ± 1,0	>0.05
	Глиобластома	25,3 ± 0,4	26,1 ± 1,5	=0.04
Незавершенная послеоперационная химиоиммунолучевая терапия	Анапластическая астроцитома	25,3 ± 0,4	27,0 ± 2,0	=0.03
	Глиобластома	24,1 ± 1,2	27,5 ± 0,9	>0.05
Послеоперационная химиоиммунолучевая терапия	Анапластическая астроцитома	24,1 ± 1,0	28,1 ± 1,2	=0.05
	Глиобластома	25,0 ± 0,1	29,2 ± 0,3	=0.002

*— до и после лечения

ВЫВОДЫ

1. Разработанная и внедренная в клиническую практику методика послеоперационного комбинированного лечения больных злокачественными глиомами головного мозга позволяет проводить адекватную ускоренную синхронную химиолучевую терапию. При этом она хорошо переносится пациентами, не сопровождается увеличением частоты и степени тяжести реакций и осложнений, а время пребывания больных в стационаре сокращается на 20 дней по сравнению с конвенциональным облучением.
2. Проведение в послеоперационном периоде химио-, иммуно- и лучевой терапии приводит к достоверному увеличению средней продолжительности жизни данного контингента пациентов – от $2,6 \pm 1,8$ мес. при хирургическом вмешательстве до $10 \pm 0,9 - 14,1 \pm 1,9$ мес. при различных вариантах комбинированного лечения.
3. Дополнительное использование ронколейкина при ускоренной химиолучевой терапии у больных глиобластомой позволило увеличить среднюю продолжительность жизни с 13 до 14 месяцев ($p < 0,05$).
4. Динамическая оценка показателей миниментального статуса при различных вариантах лечения, выявила наибольшее их увеличение после химиоиммунолучевой терапии: от $24,1 \pm 1$ до $28,1 \pm 1,2$ баллов у больных анапластическими глиомами и от $25,0 \pm 0,1$ до $29,2 \pm 0,3$ при глиобластомах ($p < 0,05$).
5. Для дифференциальной диагностики продолженного опухолевого роста и осложнений лечения стандартные диагностические исследования (магнитно-резонансную и компьютерную рентгеновскую томографию) целесообразно дополнять позитронно-эмиссионной томографией и магнитно-резонансной спектроскопией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения наибольшей эффективности послеоперационного лечения больных злокачественными глиомами головного мозга необходима комбинация различных методов (цитостатическая, иммуно-, лучевая терапия).
2. Ускоренный курс синхронной химиолучевой терапии сравним по своей эффективности с последовательным конвенциональным воздействием, при этом использование данной методики позволяет сократить время лечения в среднем на 20 дней.
3. Больным анапластическими астроцитомами и глиобластомами в рамках послеоперационной комбинированной терапии показано назначение ронколейкина.
4. Для оценки результатов комбинированного лечения, а также динамического мониторинга больных злокачественными глиомами рекомендовано комплексное использование позитронно-эмиссионной компьютерной томографии и протонной магнитно-резонансной спектроскопии.
5. Определение неврологического статуса данного контингента больных в процессе лечения целесообразно проводить с применением малого теста когнитивных функций.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комбинированная терапия глиобластом головного мозга // Междисциплинарный подход к диагностике и лечению опухолей орофарингеальной зоны, головного мозга и органа зрения / Материалы Всероссийской Научно-практической конференции. – Челябинск, 2005 г. – С. 20-21. (соавт. Герасимов С.В., Виноградов В. М.)
2. Лучевая и химиоиммунотерапия глиобластом головного мозга // Невский радиологический форум. Наука – клинике. 9-12 апреля 2005 г. Материалы форума. – СПб., 2005 г. – С. 357-358. (соавт. Герасимов С.В., Виноградов В. М.)
3. Опыт применения ронколейкина в комбинированном лечении злокачественных глиом головного мозга // Современные технологии диагностики и лечения злокачественных опухолей. Материалы конференции молодых ученых. – СПб., 2005 г. – С. 31.
4. Возможности позитронной эмиссионной томографии в диагностике и оценке эффективности лечения продолженного роста опухолей головного мозга // IV съезд нейрохирургов России. Материалы съезда, Москва. 18-22 июня 2006 г. – М., 2006. – С. 182. (соавт. Костеников Н. А., Тютин Л. А., Фадеев Н. П., Виноградов В. М., Жабина Р. М.)
5. К вопросу о комбинированном лечении анапластических глиом головного мозга // IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Материалы съезда 28 сентября – 01 октября 2006 года, Баку. – Баку, 2006. – С. 256. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
6. Комбинированная послеоперационная терапия злокачественных глиом // Радиология 2006. Материалы VII Всероссийского научного форума – М., 2006. – 103 с. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
7. Комбинированное лечение пациентов с анапластическими глиомами головного мозга // IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Избранные лекции и доклады 28 сентября – 01 октября 2006 года, Баку. – Баку, 2006. – 331 с. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
8. Предварительные результаты комбинированной терапии злокачественных глиом головного мозга // Поленовские чтения.

Материалы юбилейной всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2006. – С. 193 (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)

9. Применение позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике и оценке эффективности лечения продолженного роста опухолей головного мозга // Материалы научной конференции «Новые технологии в ядерной медицине» (с участием специалистов стран ближнего и дальнего зарубежья) 12-13 октября 2006 г. – СПб., 2006. – С. 66-67. (соавт. Костеников Н. А., Тютин Л. А., Фадеев Н. П., Виноградов В. М., Жабина Р. М.)
10. Роль постоперационной ускоренной химиоиммунолучевой терапии в лечении злокачественных глиом головного мозга // Лечение рака в XXI веке. II-я научно-практическая конференция молодых специалистов-онкологов УрФО. – Челябинск, 2006. – С. 109.
11. Роль лучевой терапии в лечении опухолей головного мозга // Сибирский онкологический журнал. Научно-практическое издание. Приложение 1. – Томск, 2006. – С. 26-27. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В., Шалек Р.А.)
12. Химиолучевая терапия пациентов с анапластическими глиомами головного мозга // Онкология сегодня, успехи и перспективы. Материалы Всероссийской конференции, посвященной 60-летию онкологической службы республики Татарстан 13-15 сентября 2006 г. – Казань, 2006. – С. 110. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
13. Опыт применения ронколейкина в комплексном лечении больных злокачественными глиомами // Нейроиммунология. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 18. (соавт. Виноградов В. М.)
14. Оптимизация комбинированной терапии пациентов с анапластическими глиомами головного мозга // Поленовские чтения. Материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения В. М. Бехтерева. – СПб., 2007. – С. 233. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
15. Оценка действия малых мощностей доз облучения и экспериментальные предпосылки для нового варианта лучевой терапии злокачественных глиом головного мозга // Невский радиологический форум «Новые горизонты». 7-10 апреля 2007 г.

- Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – С. 699. (соавт. Ягунов А.С., Виноградов В. М.)
16. Применение ПЭТ с 11С-бутиратом натрия в нейроонкологии // Невский радиологический форум «Новые горизонты». 7-10 апреля 2007 г. Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – С. 553 (соавт. Костеников Н. А., Тютин Л. А., Фадеев Н. П., Виноградов В. М., Жабина Р. М.)
 17. Химиоиммунолучевая терапия пациентов с анапластическими глиомами головного мозга // Невский радиологический форум «Новые горизонты» 7-10 апреля 2007 г. Санкт-Петербург. – СПб., 2007. – С. 566. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
 18. Злокачественные глиомы головного мозга: динамическая оценка ментального статуса при различных методах лечения // Поленовские чтения. Материалы всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2008. – С. 267. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
 19. Послеоперационная химиолучевая терапия больных с глиобластомами головного мозга. // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54. – С. 471-474. (соавт. Виноградов В. М.)
 20. Послеоперационная интенсивная химиолучевая терапия злокачественных глиом // V Съезд онкологов и радиологов СНГ, материалы съезда. – Ташкент, 2008. – С. 428. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В., Олюшин В.Е.)
 21. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия при послеоперационной химиолучевой терапии больных злокачественными глиомами головного мозга // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54. – с. 164-169. (соавт. Поздняков А. В., Тютин Л. А., Виноградов В. М., Пожарисский К. М.)
 22. Результаты комбинированного лечения пациентов со злокачественными глиомами головного мозга // Поленовские чтения. Материалы всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2008. – С. 267. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В.)
 23. Роль позитронной эмиссионной томографии в лучевой диагностике, прогнозировании и оценке эффективности лечения продолженного роста злокачественных опухолей астроцитарного ряда // Медицинская визуализация. – 2008. – № 4. – С. 44-54. (соавт.

Костеников Н. А., Тютин Л. А., Фадеев Н. П., Виноградов В. М.,
Жабина Р. М. Панфиленко А.Ф.)

24. Ускоренная послеоперационная химиолучевая терапия больных злокачественными глиомами головного мозга // Вопросы онкологии. – 2008. – Т. 54. – С. 102-105. (соавт. Виноградов В. М., Герасимов С.В., Олюшин В.Е.)
25. Химиолучевая терапия опухолей головного мозга // Практическая онкология – 2008 – Т. 9 № 1. – с. 47-59. (соавт. Виноградов В. М.)
26. Динамическая нейровизуализация больных злокачественными глиомами головного мозга по данным МРТ и +Н МРС в процессе комбинированной химиолучевой терапии // Невский радиологический форум 2009, 6-9 апреля 2009 г. Санкт-Петербург. – СПб., 2009. – С. 420. (соавт. Виноградов В. М., Поздняков А.В.)
27. Обоснование ускоренной химиолучевой терапии глиом высокой градации // Невский радиологический форум 2009, 6-9 апреля 2009 г. Санкт-Петербург. – СПб., 2009. – С. 125. (соавт. Виноградов В. М., Олюшин В.Е.)

Подписано в печать 18.05.09
Объем 1 п.л.

Заказ № 24
Тираж 100 экз.

Цифровой копировальный центр «Восстания 1»
191036, СПб., улица Восстания, дом 1