

ВЫБОР ПРОГРАММ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ГЛИОМАХ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Цель исследования. Выявить прогностически значимые факторы, влияющие на выбор программ лучевой терапии при внутримозговых глиомах высокой степени злокачественности.

Материалы и методы. В клинике РНЦРР с 01.01.2005 г. по 31.12.2012 г. проведено лечение 475 пациентам с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга grade 3–4. Степень злокачественности grade 3 диагностирована у 130 (27,4%), а grade 4 — у 345 (72,6%) больных. Основными критериями в выработке программы специального лечения являются гистологическое заключение, функциональное состояние (индекс Карновского) и возраст пациента — те факторы, на которых основана модель RPA и разработанный в Российском научном центре рентгенорадиологии её модифицированный адаптированный аналог.

Результаты. Использование традиционного режима фракционирования оказалось наиболее эффективным в группе пациентов I–IV классов модифицированной модели РНЦРР, в то время как в V классе возможно использование режима среднего фракционирования (3 Гр). Пациентам V класса модели РНЦРР лучевую терапию необходимо проводить после хирургического удаления опухоли в пределах 4–6 нед. Как показали наши исследования, радикальная суммарная очаговая доза напрямую влияет на общую выживаемость больных. Сочетанное химиолучевое лечение в этой группе пациентов не улучшает этот показатель эффективности специального лечения.

Заключение. В связи с дальнейшим развитием и совершенствованием методических аспектов в реализации лучевой терапии при лечении глиом высокой степени злокачественности будут определены более четкие критерии в выборе оптимальных режимов фракционирования дозы облучения.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лучевая терапия, модифицированная адаптированная модель РНЦРР.

Objective. To reveal the prognostic significant factors, influencing on selection of radiotherapy strategy for treatment of high-grade gliomas.

Material and methods. We treated 475 patients with confirmed high-grade gliomas (grade 3–4) in our Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) from 01.01.2005 till 31.12.2012. The grade 3 gliomas were diagnosed at 130 (27,4%) patients, grade 4 gliomas — at 345 (72,6%) patients. The main criteria for development of specific treatment program were pathology report data, functional condition of patients (Karnofsky index) and patient's age — those factors in the base of RPA model and it modified adapted analog developed in Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR model).

Results. The usage of ordinary fractionation mode was the most effective in the group of patients with I–IV grade levels based on modified RSCRR model, while the usage of moderate fractionation mode (3 Gy) is possible at patients of V grade level. The radiotherapy at patients of V grade level according RSCRR model must be conducted within 4–6 weeks after surgical removal of tumor. The radical total boost dose directly influences on patients' overall survival according to our investigations. The combined chemoradiation therapy in this group of patients doesn't improve this effectiveness measure of specific treatment.

Conclusion. The more accurate criteria for selection of optimal modes of radiation dose fractionation will be defined taking into account the further development and improvement of methodological aspects in realization of radiotherapy for high-grade gliomas treatment.

Key words: brain tumors, radiotherapy, modified adapted model RSCRR.

Введение

Глиомы составляют 50% от всех злокачественных опухолей головного мозга у взрослых и являются одной из наиболее частых причин смерти у детей. Хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия предлагаются в качестве основной терапии первой линии у этой категории онкологических больных. Паллиативные программы лечения в данной клинической ситуации строятся на принципе соблюдения оптимальной эффективности/токсичности. Необходимо подчеркнуть, что после различной продолжительности жизни в зависимости от гистологического типа опухоли

рецидивы возникают практически у всех больных, и медиана выживаемости составляет менее 6 мес [6].

Методическими стандартами проведения лучевой терапии у первичных больных с глиомами высокой степени злокачественности является применение традиционного режима фракционирования дозы с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр на ложе удаленной (остаточной) опухоли при grade 4, а при grade 3 — 54 Гр [5, 11, 12].

С 1974 по 1989 гг. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) проанализировала 1578 пациентов

с анапластическими опухолями (глиобластома, астроцитомы) и создала классификацию Recursive Partitioning Analysis (RPA). За основу исследования был взят стандартный курс лучевой терапии с РОД 2 Гр, и СОД 60 Гр. В последующем классификация получила широкое распространение. Медиана выживаемости, в зависимости от принадлежности к выделенному классу RPA, находилась в диапазоне от 4,6 до 58,6 мес [13, 15].

В 2010 г. в Российском научном центре рентгенорадиологии (РНЦРР) данная классификация, позволяющая четко выделять группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом заболевания и определять наиболее оптимальные программы лечения, была адаптирована, и её вариант был построен на наиболее значимых факторах прогноза заболевания ($p < 0,01$), а именно: возрасте, уровне индекса Карновского (ИК) и степени злокачественности опухоли (grade 3 или 4). Для каждого из перечисленных факторов были введены параметрические величины, отражающие их прогностическую значимость, а именно: 1 — *возраст*: 0 — моложе 50 лет; 1 — 50 лет и старше), 2 — *функциональное состояние*: 0 — ИК 80–100%; 1 — ИК 60–70%; 2 — ИК 30–50%), 3 — *степень злокачественности опухоли*: 1 — grade 3 (анапластические опухоли); 2 — grade 4 (глиобластома). После введения выделенных параметрических величин в статистическую базу данных на каждого пролеченного пациента *прогностический класс определялся простым методом суммации этих параметров*. Например, пациента с анапластической астроцитомой в возрасте 36 лет с первоначальным ИК 90% относили к классу I (1+0+0), а пациента с глиобластомой в возрасте 61 года с первоначальным ИК 50% — к классу V (2+1+2) [1, 2].

Следует отметить, что использование современных конформных методик лучевой терапии снижает в целом на 20% объем облучаемой нормальной ткани по 95% изодозе, по сравнению с конвенциональным двухмерным планированием облучения [8]. При наличии современного парка радиологического оборудования становится возможным использование режимов среднего и крупного фракционирования дозы облучения [9].

В настоящее время при опухолях головного мозга стало возможным использовать конформные методики облучения благодаря применению трехмерного планирования и стереотаксической лучевой терапии. Для таких радиорезистентных опухолей как глиобластома и анапластические астроцитомы повышение разовой очаговой дозы и изменение графика фракционирования лучевой терапии может быть реализовано на основе применения гипофракционной радиационной терапии с модулированной интенсивностью дозы облучения (IMRT). Несомненно, что будущие исследования в этом направлении будут эффективными для определения оптимальных режимов высококонформной лучевой терапии. Эти технологические разработки и новый дизайн проведения лучевой терапии будут способствовать повышению уровня местного контроля и выживаемости больных, а также улучшению качества

жизни пациентов, страдающих различными видами опухолей головного мозга [16].

Режимы гипофракционирования широко распространены и повсеместно внедряются в клиническую радиотерапию Европы и США как при первичных глиомах, так и при рецидивах заболевания. Так, гипофракционный курс лучевой терапии с 5 фракциями по 7 Гр у пациентов с рецидивом глиомы высокой степени злокачественности помогает поддерживать качество жизни в приемлемые сроки, сопоставимое с результатами химиотерапии [7]. Доказано также, что лучевая терапия с планированием на основе ПЭТ (ОФЭКТ) / КТ / МРТ с применением 5 фракций по 6 Гр у пациентов с рецидивом глиомы высокой степени злокачественности является безопасным методом лечения, а средняя продолжительность жизни у этих больных составила 8 мес [10, 14].

Таким образом, использование режимов гипофракционирования не приводит к снижению показателей выживаемости у ряда пациентов, и при наличии современного парка радиологического оборудования в клинике вполне возможно использование режимов среднего и крупного фракционирования у первичных больных.

Цель и задачи исследования

Целью нашего исследования явилось совершенствование методических аспектов в реализации лучевой терапии при лечении глиом высокой степени злокачественности и выделение более четких критериев в выборе оптимальных режимов фракционирования дозы облучения.

Задачами исследования явилось проведение оценки следующих параметров лучевой терапии: 1) использование фиксирующего устройства для проведения курса лучевой терапии; 2) показатель разовой очаговой дозы (2 Гр и 3 Гр); 3) показатель радикальной суммарной очаговой дозы: СОД 60–62 Гр (grade 4) и 54–56 Гр (grade 3), меньшие уровни СОД являются нерадикальными; 4) прием химиотерапии на фоне проведения радиотерапии; 5) сроки начала курса лучевой терапии в течение 4 нед от произведенного хирургического вмешательства и позже; 6) объем хирургического удаления опухоли.

Материалы и методы

В клинике РНЦРР с 01.01.2005 г. по 31.12.2012 г. проведено лечение 475 пациентам с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга grade 3–4, при этом степень злокачественности grade 3 диагностирована у 130 (27,4%), а grade 4 — у 345 (72,6%) больных. В общей группе пролеченных пациентов отмечено стандартное распределение больных по полу и возрасту. Мужчин было больше (52,5%), чем женщин (47,5%), а пациенты моложе 50 лет встречались в 43,8% наблюдений.

Все больные были разбиты на классы, согласно разработанному адаптированному варианту модели РНЦРР: класс I диагностирован у 63 (13,3%) пациентов, класс II — у 94 (19,8%), класс III — у 128 (26,9%), класс IV — у 155 (32,6%) и класс V — у 35 (7,4%) больных [1, 2].

Учитывая полученные официальные разрешения Росздравнадзора на применение новых технологий лучевой терапии при лечении злокачественных новообразований головного мозга, в РНЦРР на протяжении ряда лет реализуется научная программа по изучению выбора режима фракционирования лучевой терапии при этой патологии, в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса и наличия соответствующих прогностических факторов [3, 4].

В послеоперационном периоде у 201 (41,8%) больного проводили адъювантную лучевую терапию с применением традиционного режима фракционирования дозы облучения (grade 3 — РОД 2 Гр, СОД 54—56 Гр, grade 4 — РОД 2 Гр, СОД 60—62 Гр). Режим среднего фракционирования был реализован у 274 больных, причем при grade 3 СОД доводили до 45—48 Гр, а при grade 4 — до 51—54 Гр.

В информационной аналитическо-статистической базе РНЦРР интегрированы около 100 различных прогностических факторов на каждого пролеченного больного. Для изучения непосредственных результатов лечения использовали многофакторный анализ регрессии Кокса с помощью программ SPSS.

Результаты

Регрессионная модель Кокса позволяет с помощью ряда независимых переменных прогнозировать общую выживаемость. Обычно любая оценка параметра (регрессионной модели), которая, по крайней мере, в 2 раза превосходит свою стандартную ошибку ($t\text{-value} > 2,0$), может рассматриваться как статистически значимая (на уровне $p < 0,05$). В рамках нашего исследования оценены следующие параметры лучевой терапии: 1) использование фиксирующего устройства для проведения курса лучевой терапии; 2) показатель разовой очаговой дозы (2 Гр и 3 Гр); 3) показатель радикальной суммарной очаговой дозы: СОД 60—62 Гр (grade 4) и 54—56 Гр (grade 3), меньшие уровни СОД являются нерадикальными; 4) прием химиотерапии на фоне проведения радиотерапии; 5) сроки начала курса лучевой терапии в течение 4 нед и позже от произведенного хирургического вмешательства; 6) объем хирургического удаления опухоли.

Нами исследован анализ общей выживаемости больных с помощью регрессионной модели выживаемости Кокса в зависимости от параметров лучевой терапии и принадлежности к классу модели РНЦРР (табл. 1 и 2).

Как следует из табл. 1, такие параметры проведения лучевой терапии, как использование фиксирующего устройства, разовая очаговая доза (2—3 Гр), радикальность подведенной СОД и

Таблица 1 / Table 1

Регрессионная модель выживаемости по факторам лучевой терапии в I—IV классах модели РНЦРР / The regression survival model based on radiotherapy factors in I—IV grade levels according to modified RSCRR model

Факторы	<i>p</i>	Относительный риск (Exp(B))	95,0% CI	
			нижняя	верхняя
Радикальная СОД	0,000	0,490	0,350	0,686
Дозы (2 — 3 Гр)	0,008	1,573	1,128	2,193
Фиксация	0,036	1,821	1,039	3,190
Хирургическое лечение	0,003	0,652	0,491	0,866
Химиотерапия	0,422	0,876	0,634	1,210
Срок ЛТ (4 нед)	0,915	0,982	0,709	1,361

Таблица 2 / Table 2

Регрессионная модель выживаемости больных по факторам лучевой терапии в V классе модели РНЦРР / The regression survival model based on radiotherapy factors in V grade level according to modified RSCRR model

Факторы	<i>p</i>	Относительный риск (Exp(B))	95,0% CI	
			нижняя	верхняя
Радикальная СОД	0,037	0,278	0,083	0,926
Дозы (2 — 3 Гр)	0,813	1,114	0,455	2,724
фиксация	0,518	0,558	0,096	3,264
Хирургическое лечение	0,002	0,163	0,050	0,528
Химиотерапия	0,756	1,172	0,431	3,192
Срок ЛТ (4 нед)	0,006	0,233	0,083	0,656

объем хирургического удаления опухоли оказали достоверное влияние на показатель общей выживаемости в группе больных I—IV классов модели РНЦРР. Применение химиотерапии и сроки начала лучевой терапии не оказали влияния на общую выживаемость в этой группе ($p > 0,05$).

Как видно из табл. 2, в группе больных V класса модели РНЦРР уровень радикально подведенной СОД, объем хирургического удаления опухоли и сроки начала курса лучевой терапии (4 нед) от произведенного хирургического вмешательства оказали влияние на показатель общей выживаемости ($p < 0,05$).

Общая выживаемость больных при радикально-подведенной суммарной очаговой дозе в зависимости от класса модели РНЦРР.

Подведенная суммарно-очаговая доза 60—62 Гр при степени злокачественности grade 4 и 54—56 Гр при grade 3 является радикальной дозой, а меньшие уровни суммарно-очаговых доз — нерадикальной. В клинике Центра 126 (26,5%) пациентам по тем или иным причинам при проведении курса лучевой терапии не была подведена радикальная доза, а для 349 (73,5%) пациентов подведенная доза оказалась радикальной (рис. 1).

Как видно из рис. 1, в группе пациентов I—IV класса модели РНЦРР вероятность летального исхода оказалась в 2 раза выше (Exp(B)), в случае

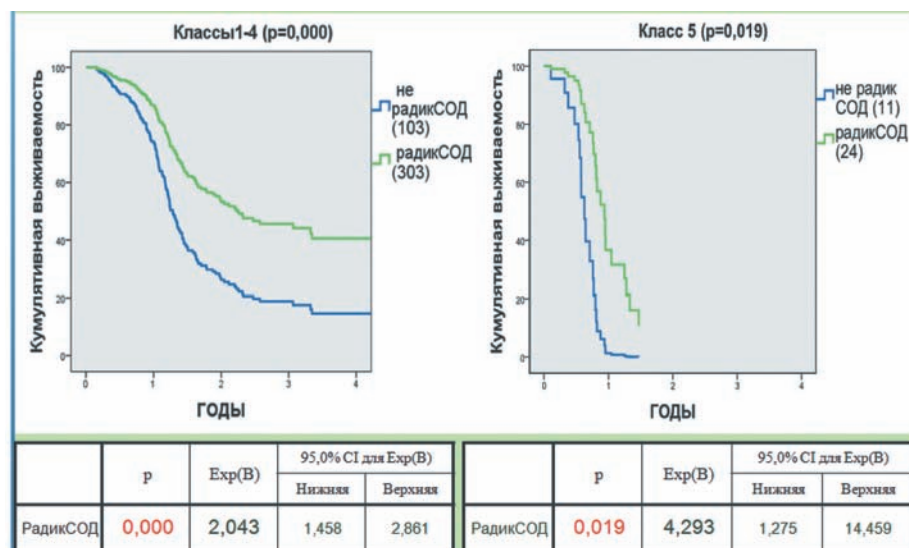


Рис. 1. Общая выживаемость больных при не/радикально подведенной суммарно-очаговой дозе в зависимости от класса модели РНЦРР.

Fig. 1. The overall survival rate among patients under condition of non-radical given total boost dose according to the grade level of RSCRR model.

если уровень радикально подведенной дозы не был достигнут, в то время как в группе больных V класса — более чем в 4 раза выше (Exp(B)).

Общая выживаемость больных в зависимости от объема хирургического удаления опухоли.

Среди 475 пациентов с глиомами grade 3—4 у 333 (70,1%) из них было выполнено субтотальное удаление опухоли, тотальное удаление — у 99 (20,8%) и стереотаксическая биопсия (СТБ) — у 42 (8,9%). Общая выживаемость в зависимости от объема хирургического удаления опухоли представлена на рис. 2.

Как видно из рис. 2, объем хирургического вмешательства достоверно влияет на показатель общей выживаемости: вероятность летального исхода у пациентов, которым выполнена стереотаксическая или открытая биопсия, более чем в 2 раза выше (Exp(B)), по сравнению с пациентами, у которых опухоль удалена полностью. При субтотальном удалении опухоли вероятность летального исхода у пациентов рассматриваемой

группы, в 1,5 раза выше (Exp(B)) по сравнению с теми, у которых выполнена тотальная резекция глиомы.

Общая выживаемость больных с различными режимами фракционирования (2 — 3 Гр) в зависимости от класса модели РНЦРР.

Из общей когорты пациентов (475) традиционный режим фракционирования с использованием РОД 2 Гр был реализован у 201 (41,8%), а режим среднего фракционирования с РОД 3 Гр — у 274 (58,2%) больных. Общая выживаемость больных в зависимости от уровня РОД и от класса РНЦРР представлена на рис. 3.

В группе пациентов I—IV класса модели РНЦРР при использовании РОД 3 Гр вероятность летального исхода оказалась в 1,9 раз выше (Exp(B)) по сравнению с группой больных, у которых применяли традиционный режим фракционирования РОД 2 Гр, в то время, как в V классе достоверных различий общей выживаемости между режимами 2 Гр и 3 Гр выявлено не было.

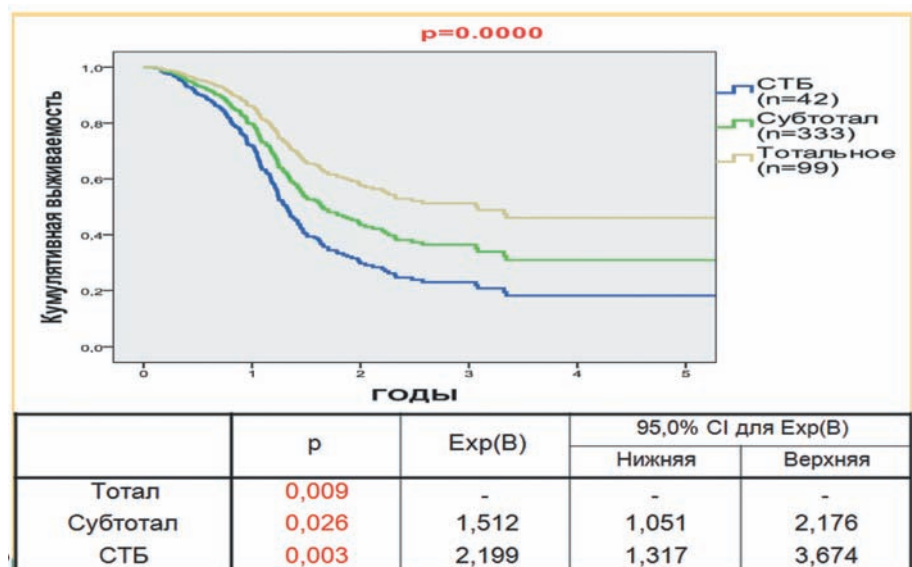


Рис. 2. Общая выживаемость больных в зависимости от объема хирургического удаления опухоли.

Fig. 2. The overall survival rate depending on radicality of surgical removal of tumor.

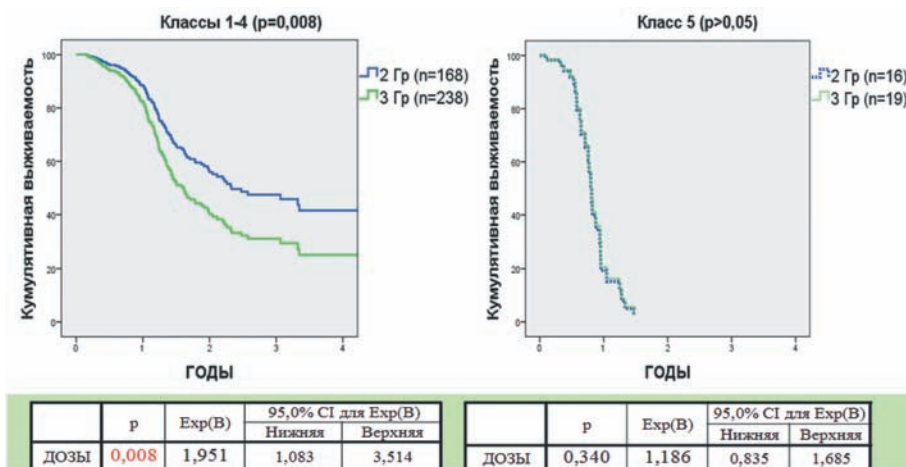


Рис. 3. Общая выживаемость больных с различными режимами фракционирования в зависимости от класса модели РНЦРР.

Fig. 3. The overall survival rate among patients with various fractionation modes according to the grade level of RSCRR model.

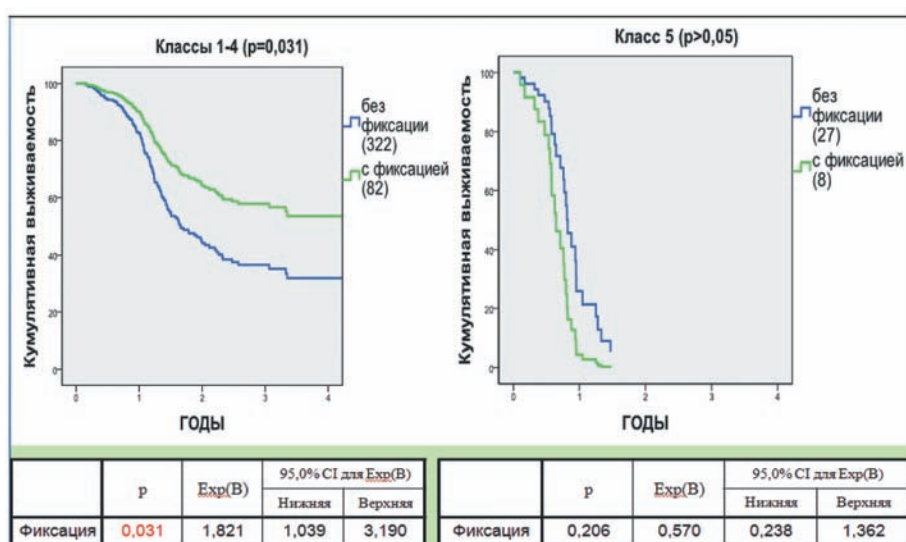


Рис. 4. Общая выживаемость больных с использованием или без использования фиксирующего устройства в зависимости от класса модели РНЦРР.

Fig. 4. The overall survival rate among patients depending on usage or not usage of fixing device according to the grade level of RSCRR model.

Общая выживаемость больных с использованием или без использования фиксирующего устройства для проведения курса лучевой терапии в зависимости от класса модели РНЦРР.

Использование фиксирующего устройства в процессе проведения курса лучевой терапии реализовано у 103 (21,7%) больных, а без масочной фиксации — у 372 (78,3%). Общая выживаемость с использованием/без использования фиксирующего устройства в зависимости от класса модели РНЦРР представлена на рис. 4.

Достоверные различия общей выживаемости в зависимости от использования фиксирующего устройства выявлены только в группе больных I—IV класса модели РНЦРР. Вероятность летального исхода оказалась в 1,8 раза выше (Exp(B)) при отсутствии фиксации больного, по сравнению с использованием иммобилизации, в то время, как в группе V класса статистически значимых различий по показателю общей выживаемости выявлено не было.

Общая выживаемость больных с приемом/без приема темодала в процессе курса лучевой терапии в зависимости от класса модели РНЦРР.

Стандартом лечения глиом высокой степени злокачественности является прием темодала од-

новременно с проведением курса лучевой терапии. В нашей работе сочетанное химиолучевое лечение было проведено 293 (59,6%) пациентам, а самостоятельный курс лучевой терапии проведен у 192 (40,4%) больных. Общая выживаемость с приемом/без приема химиотерапии в процессе курса лучевой терапии в зависимости от II—V класса модели РНЦРР представлена на рис. 5. Больные с анапластическими астроцитомами (grade 3), которые принадлежали к I классу модели РНЦРР и которым химиотерапевтическое лечение не проводили, не были включены в анализ общей выживаемости по приему темодала.

Как видно из рис. 5, прием темодала оказал влияние на показатель общей выживаемости только в группе больных II—IV класса модели РНЦРР. У больных, которые принимали препарат, вероятность смерти оказалась в 1,3 раза ниже (Exp(B)) по сравнению с больными, которым проводили только лучевую терапию. В группе пациентов V класса модели РНЦРР прием темодала в процессе проведения курса лучевой терапии не повлиял на общую выживаемость ($p>0,05$).

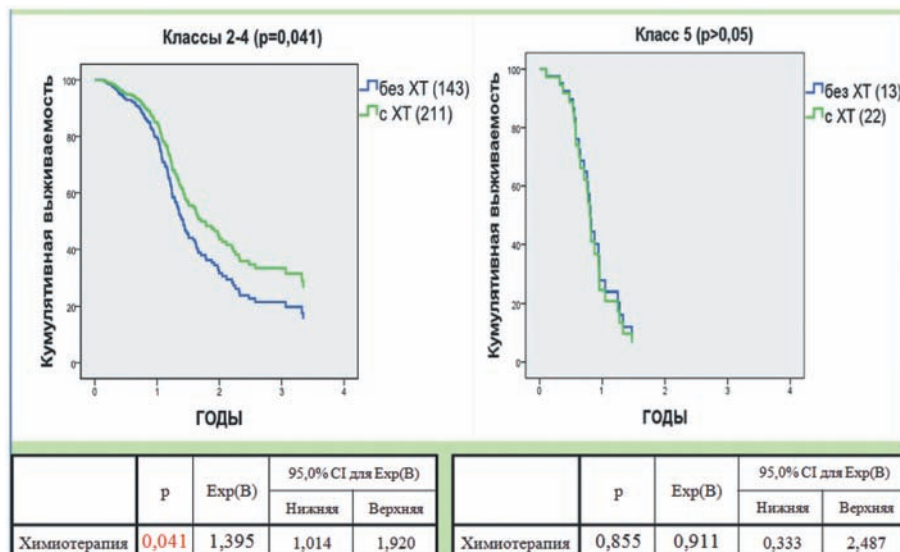


Рис. 5. Общая выживаемость больных с приемом/без приема темозола в процессе курса лучевой терапии в зависимости от II–V класса модели РНЦРР.

Fig. 5. The overall survival rate among patients depending on taking or non-taking of Temozolomide during the radiotherapy course according to II–V grade levels of RSCRR model.

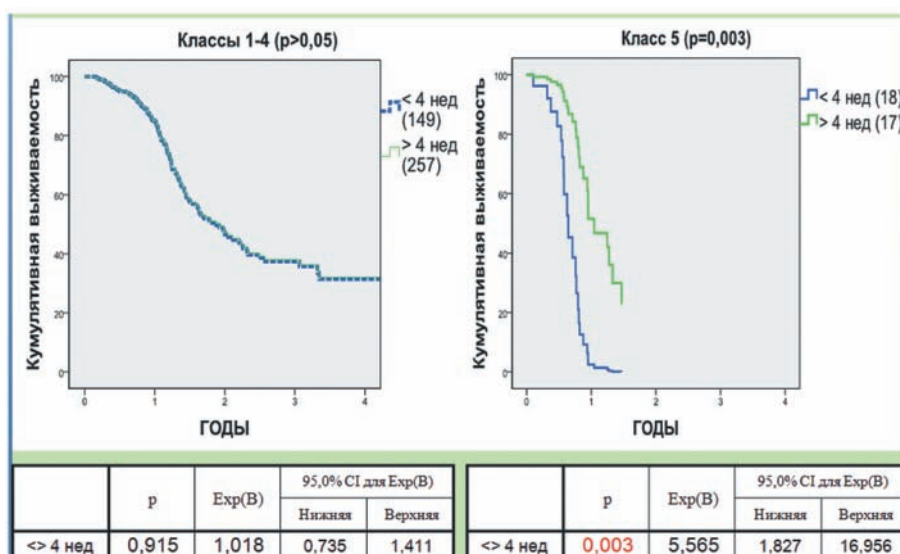


Рис. 6. Влияние сроков начала курса лучевой терапии после хирургического вмешательства на общую выживаемость при различных классах модели РНЦРР.

Fig. 6. The correlation between start times of radiotherapy after surgical intervention and overall survival rate according to various grade levels of RSCRR model.

Общая выживаемость больных в зависимости от сроков начала курса лучевой терапии после хирургического удаления опухоли.

Время начало курса лучевой терапии после хирургического вмешательства также оказалось важным прогностическим фактором. Большинству пациентов (294, или 61,9%) лучевая терапия была начата спустя 4 нед после хирургического вмешательства, а 181 (38,1%) — менее месяца после операции (рис. 6).

По данным проведенного анализа видно, что начало лучевой терапии оказало влияние на общую выживаемость только в группе V класса модели РНЦРР. У пациентов, которым курс лучевой терапии был начат раньше месяца после операции, вероятность летального исхода оказалась в 5,5 раз выше (Exp(B)), по сравнению с больными, у которых лучевая терапия была начата спустя 4 нед после хирургического вмешательства.

Заключение

В настоящее время в ведущих радиологических клиниках мира применяют разработанные стандарты и методические рекомендации по лучевой терапии глиом головного мозга. Основными критериями в выработке программы специального лечения при этой патологии остаются возраст пациента, его функциональное состояние и гистологическое заключение. Рекомендуется стандартный режим фракционирования с применением РОД 2 Гр с доведением суммарной очаговой дозы до 60 Гр при глиомах высокой степени злокачественности и до 54–56 Гр при низкой степени злокачественности.

На протяжении ряда лет в клинике РНЦРР проводится научная программа по изучению результатов лечения и выработке на их основе оптимальных режимов лучевой терапии при глиомах головного мозга в зависимости от на-

личия соответствующих прогностических факторов [3, 4].

На основании проведенных исследований было установлено, что стандартный режим фракционирования с РОД 2 Гр предпочтительно использовать у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, относящихся к II и IV классам модели РНЦРР, а применение режима среднего фракционирования 3 Гр — в группе больных V класса этой модели.

В группе больных I и IV классов модели РНЦРР для получения оптимальных результатов лечения необходимо использовать фиксирующее устройство для головы в процессе проведения курса лучевой терапии, а у пациентов V класса возможно проведение специального лечения и без его применения.

Оптимальными сроками начала лучевой терапии, с нашей точки зрения, являются 4—6 нед после хирургического удаления опухоли для пациентов V класса модели РНЦРР, а для больных I—IV классов — до 4 нед после его проведения.

В современных рекомендациях по лечению первичных внутримозговых глиальных опухолей высокой степени злокачественности показано проведение курса лучевой терапии на фоне приема химиотерапии (Темодал). В нашем исследовании химиолучевое лечение оказалось также оправданным в группах больных II—IV классов модели РНЦРР, а в группе больных V класса прием химиотерапии не обязателен.

Несомненно, что со временем, в связи с дальнейшим развитием и совершенствованием методических аспектов в реализации лучевой терапии при лечении глиом высокой степени злокачественности, будут выделены более четкие критерии в выборе оптимальных режимов фракционирования дозы облучения у этой категории онкологических больных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рабочий адрес: 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «Российский Научный Центр Рентгенодиагностики»

Паньшин Георгий Александрович — д-р мед.наук, проф., руководитель отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения РНЦРР, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

Даценко Павел Владимирович — д-р мед.наук, в.н.с. отдела лучевой терапии и комбинированных методов лечения РНЦРР, e-mail: pDacenko@rambler.ru

Измайлов Тимур Раисович — канд.мед.наук, н.с. РНЦРР, e-mail: T-izm@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Измайлов Т.Р., Даценко П.В., Паньшин Г.А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1) // http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmt_v11.htm
2. Измайлов Т.Р., Даценко П.В., Паньшин Г.А. Адаптированный вариант классификации RPA при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 2) // http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v11/papers/izmp2_v11.htm
3. Паньшин Г.А., Даценко П.В., Измайлов Т.Р. Высокодозная лучевая терапия глиом головного мозга (под ред. член-корр. РАМН, профессора В.А. Солодкого). Регистрационное удостоверение на медицинскую технологию ФС №2011/082 от 12.05.11г.
4. Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Новые режимы лучевой терапии злокачественных опухолей головного мозга (под ред.акад. РАМН, проф. В.П. Харченко) // Регистрационное удостоверение на медицинскую технологию ФС№2009/147 от 11.06.09г.
5. Annals of Oncology 21. 2010. v190—v193. doi: 10.1093
6. Dhermain F., de Crevoisier R., Parker F. et al. Role of radiotherapy in recurrent gliomas. Bull Cancer. 2004 Nov;91(11):883-9 [Article in French].
7. Ernst-Stecken A., Ganslandt O., Lambrecht U. et al. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma. J Neurooncol. 2007 Feb;81(3):287-94.
8. Friedman H.S., Kerby T., Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma // Clin. Cancer Res. 2000. Vol. 6. P. 2585—2597.
9. Grosu A.L., Kortmann R.D. Radiotherapy of brain tumors. New techniques and treatment strategies for. Nervenarzt. 2010 Aug;81(8):918, 920-4, 926-7 [Article in German].
10. Grosu A.L., Weber W.A., Franz M. et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Oct 1; 63(2):511-9.
11. NCCN Guidelines/ version 1/2012 // http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf
12. Nieder C., Mehta M.P. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma. Med Hypotheses. 2011 Mar;76(3): 410-3.
13. Reifenberger J., Reifenberger G., Liu L. et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. Am J Pathol. 1994, 145: P1175—1190.
14. Roberge D., Souhami L., Olivier A. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up. Technol Cancer Res Treat. 2006 Feb;5(1). P.1—8.
15. Shaw E., Seiferheld, Scott et al. (2003). «Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients». International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2003, v. 57. 135—6.
16. Tanaka Y., Fujii M., Saito T. et al. Radiation therapy for brain tumors Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. 2004 Sep;64(7): S387-393 [Article in Japanese].