

ФГУ Российский научный
центр радиологии и
хирургических технологий
Росмедтехнологий

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.М.Виноградов, А.В.Карташев

У большинства пациентов при установлении диагноза констатируются III-IV стадии процесса. Результаты лечения варьируют с учетом конкретных нозологических форм, а также ряда биологических, морфологических и лабораторных параметров. Химиолучевая терапия является необходимым компонентом лечебного пособия при первичных и метастатических новообразованиях головного мозга. Воздействие должно быть тем более интенсивным, чем распространённее процесс и короче ожидаемая продолжительность жизни пациента.

Общие принципы химиолучевого лечения

Развитие современных высокотехнологичных методов лечения позволило существенно продлить жизнь онкологических больных и улучшить ее качество. Однако в основном эти позитивные сдвиги наблюдаются при ранних стадиях патологического процесса. У большинства же пациентов при установлении диагноза констатируются III-IV стадии процесса. Результаты лечения варьируют с учетом конкретных нозологических форм, а также ряда биологических, морфологических и лабораторных параметров, определяющих взаимодействие опухоли с организмом и ее ответ на лечение. Тем не менее, около 80% онкологических больных, несмотря на проводимые мероприятия, погибают от прогрессирования процесса, а, как минимум у одной трети из них обнаруживаются признаки местного рецидива. Как ни печально, следует признать, что лечение местнораспространенных и диссеминированных форм злокачественных новообразований остается одной из актуальных проблем. Это же относится и к ведению больных с рецидивами опухолевого роста. Таким образом, попытки рационального комбинирования мощного локального туморицидного агента – лучевой терапии с цитостатическими препаратами, обладающими как умеренным местным, так и выраженным системным действием являются не прихотью клиницистов, а насущным требованием времени. На современном этапе отмечается бурный прогресс в этих направлениях, определяемый объективными обстоятельствами. С одной стороны, почти полностью изменилось физико-технологическое оснащение лучевой терапии. Внедрение в клиническую практику конформного (“conformal”), модулированного по интенсивности (“intensive modulated”), основанного на изображении в реальном режиме времени (“image guided”), интраоперационного и стереотаксического воздействия, обеспечение прецизионного трехмерного планирования и контроля условий облучения позволило оптимизировать пространственное распределение поглощенных доз. Это, в свою очередь, привело к внедрению в клиническую практику более жестких схем лечения с возрастанием подводимых к патологическому очагу поглощенных доз без увеличения частоты и степени тяжести лучевых реакций и повреждений. Вторым важным фактором явилось появление новых цитостатических агентов с различными механизмами действия и предсказуемой органотоксичностью, которые при их совместном применении с радиационным воздействием усиливают повреждение опухоли. При этом если терапевтический интервал и не расширяется, то, по данным многих исследователей, не происходит и его сужения. Это позволило достаточно широко использовать не только последовательное, но и одновременное (или синхронное) химиолучевое лечение.

Накапливаемый опыт пусть медленно, но непреодолимо ведёт к изменениям в мышлении представителей различных специальностей, участвующих в лечении онкологического больного. Хирурги осознали неадекватность тезиса «малая опухоль – большая операция» в современных условиях и предпринимают попытки сокращения объемов вмешательств и улучшения анатомо-функционального статуса пациентов в расчете на дополнительное консервативное воздействие. Химиотерапевты, находящиеся на пике своих возможностей, вынуждены констатировать, что самые современные и весьма дорогостоящие схемы далеко не всегда оправдывают надежды даже в рамках адьювантного лечения, и, за исключением небольшого числа опухолей, почти никогда – в плане эрадикации самого опухолевого очага. Радиологи стали признавать, что простое увеличение подводимых

доз с использованием современных технологий во многих клинических ситуациях является тупиковым путем, а лучевое воздействие на большие объемы с целью борьбы с местнораспространенными и диссеминированными формами болезни существенно затрудняет в дальнейшем проведение химиотерапии и снижает ее эффективность.

В этом свете особенно важным представляется знание основ и принципов рациональных комбинаций различных методов лечения, в частности лучевого и цитостатического.

При составлении плана комбинированного лечения онкологического больного перед взаимодействующими специалистами встает целый ряд вопросов, в частности оценивается операбельность пациента, необходимость и характер вводимой терапии, объем и последовательность методов лечения, способ введения и комбинация фармакологических средств, целесообразность и длительность дальнейшего лучевого и химиотерапевтического воздействия.

Важной характеристикой любого цитостатического воздействия, включая радиотерапию, является его **биодоступность**. Она может быть ограничена ввиду сниженной васкуляризации опухоли, наличия гематоэнцефалического барьера, постлучевого или послеоперационного фиброза тканей и т.д. В этом случае могут оказаться полезными нетрадиционные режимы фракционирования, сокращение сроков между операцией и консервативной терапией, использование одновременной химиолучевой терапии. Важным является также и **время взаимодействия цитостатика с опухолевой тканью**. Это подтверждается исследованиями, где лучшие результаты были получены при пролонгированном воздействии препаратов и(или) регионарной химиоэмболизации по сравнению с болюсным (как внутривенным, так и интраартериальным) введением. Весьма значительной проблемой является **нечувствительность опухоли к лечению**, обусловленная изначально, а также приобретенной резистентностью или наличием гипоксических клеток. Преодолеть эту ситуацию возможно комбинацией различных цитостатических агентов, одновременной или альтернирующей химиолучевой терапией, увеличением разовой очаговой дозы (РОД) и использованием радиосенсибилизаторов. **Ускоренная пролиферация опухоли, большое местное распространение и потенция к метастазированию** диктуют необходимость ускоренного одновременного или последовательного химиолучевого воздействия с весьма желательным дневным дроблением поглощенной дозы. Также неблагоприятно влияет на результаты **невозможность проведения активного лечения** из-за выраженных токсических проявлений и (или) наличия сопутствующих заболеваний, возрастных изменений. **Ингибирование апоптоза в опухоли** благодаря возможностям современной лабораторной диагностики можно предвидеть, сегодня оценивается экспрессия энзимов, протоонкогенов, факторов ангиогенеза и супрессии опухоли. В этих случаях показана таргетная терапия с назначением соответствующих препаратов –

ингибиторов ангиогенеза, моноклональных антител – герцептина, мабтеры, тарцевы и т.д. Они могут применяться одновременно с химиолучевой терапией или в качестве поддерживающего лечения, обычно весьма длительного. Весьма перспективным направлением является использование антител, соединенных с радионуклидами.

Таким образом, при большинстве местнораспространенных, активно пролиферирующих и относительно радио- и химиорезистентных опухолей показана интенсификация химиолучевой терапии, т.е. проведение достаточно «агрессивного» лечения в короткие сроки. Следует учесть, что у 50-80% онкологических больных к моменту установления диагноза констатируются III-IV стадии процесса. Именно у них, казалось бы, следует ожидать наибольшего эффекта при использовании концепции «максимальная терапия – минимальное время», которую можно с некоторыми оговорками отнести и к лучевому лечению. Однако при проведении одновременной химиолучевой терапии для реализации модифицирующего действия цитостатиков и ограничения токсичности под минимальным временем достижения максимально толерантной дозы, возможно, следует понимать общее время лучевого лечения. Таким образом, удастся совместить данную модель с другой, основанной на «плотности доз», что позволяет надеяться на повышение эффективности лечения.

Определенный положительный эффект при комбинации лучевого и химиотерапевтического воздействий может быть реализован за счет различных механизмов. Во-первых, при одновременном химиолучевом лечении возможно **ингибирование клеточной репарации опухолевых клеток** ввиду действия фармакологических агентов. Однако подобный же эффект наблюдается и в нормальных тканях.

С другой стороны, возможность реализации второго из основных механизмов потенциального взаимодействия цитостатиков и облучения, а именно **синхронизации опухоли по фазам клеточного цикла** при фракционированном лучевом воздействии (в отличие от однократного) также оказывается сомнительной. В большинстве случаев происходит усиление повреждения как опухоли, так и активно пролиферирующих тканей, находящихся в облучаемом объеме.

Особый механизм взаимодействия, а вернее, отсутствие его, наблюдается при так называемой **«пространственной кооперации»**. Суть ее в том, что радиационное и фармакологическое воздействия имеют различные точки приложения. Например, при лейкозе проводится полихимиотерапия, а для профилактики нейрорлейкемии – краниоспинальное облучение. Ввиду того, что химиопрепараты не проникают через интактный гематоэнцефалический барьер, обеспечивается пространственное дифференцированное воздействие на костный мозг и ЦНС.

Кроме пространственной кооперации для достижения терапевтического выигрыша возможна реализация эффекта так называемой **независимой цитотоксичности** (независимой клеточной гибели). При этом к местному

облучению добавляется фармакологический агент, также действующий на данную опухоль, но оказывающий повреждающее действие на органы, находящиеся вне зоны лучевого воздействия. Примером могут служить нефротоксичные препараты платины, используемые для одновременного химиолучевого лечения плоскоклеточного рака головы и шеи.

Следует особо отметить, что в ходе проведения одновременной комбинированной терапии следует избегать назначения противоопухолевых антибиотиков, потенцирующих повреждение нормальных тканей, и препаратов с известным выраженным токсическим действием на органы, находящиеся в зоне лучевого воздействия. Последнее особенно важно при большом облучаемом объеме «критического» органа или ткани.

Некоторое усиление ответа опухоли может наблюдаться при попытке реализации эффектов синхронизации клеточного цикла и ингибирования репарации постлучевых повреждений опухоли.

Теоретически наиболее рациональными модификаторами являются препараты, обладающие туморицидным действием в фазах цикла, резистентных к действию ионизирующего излучения, т.е. S, G₁, и вызывающие отсроченную задержку деления клеток и их накопление в радиочувствительных фазах G₂, M, G₁/S. С учетом ингибирования репарации повреждений в опухоли и оптимизацией пространственного распределения поглощенной дозы, назначение таких препаратов как 5-фторурацил, платина, винкалалоиноиды, таксаны, гемзар и т.д. приводит к положительным клиническим результатам.

Вопрос выбора дозы и частоты введения препаратов на фоне лучевого лечения остается дискуссионным. Высокие дозы оказывают токсическое действие и могут вызывать увеличение общего времени курса облучения. Это является крайне нежелательным, учитывая значительно больший по сравнению с химиотерапией локальный эффект радиационного воздействия и ухудшение результатов лечения при его пролонгации. Кроме того, при редком введении цитостатиков отсутствует достаточная модификация ответа опухоли, но сохраняется усиление токсического действия на нормальные ткани организма.

Использование дробных ежедневных малых доз при попытках радиосенсибилизации ведет к увеличению частоты и степени тяжести поздних лучевых повреждений, также сужает терапевтический интервал и назначение на фоне облучения большого числа химиопрепаратов с различными механизмами действия в попытке преодолеть клеточную гетерогенность опухоли.

В идеале радиомодификация должна положительно влиять на клеточные факторы, ответственные за биологические эффекты в облученных тканях [49]. При этом происходит ингибирование репарации сублетальных повреждений и перераспределение опухолевых клеток по фазам цикла, наступает их быстрая реоксигенация, а также уменьшается вероятность репопуляции.

Особо следует остановиться на режимах фракционирования поглощенной дозы во времени при интенсив-

ной комбинированной терапии. Преимущества и недостатки ускоренных по сравнению с конвенциональными (2 Гр/5 раз в неделю) курсов дистанционного облучения широко обсуждаются исследователями. Спектр мнений достаточно широк - от полного их неприятия до попыток их использования во многих клинических ситуациях.

Рассмотрим варианты этих методик.

1. Гипофракционирование, т.е. увеличение РОД. При этом, как правило, происходит сужение радиотерапевтического интервала за счет более высокой чувствительности нормальных тканей по сравнению с опухолью к величине дозы за фракцию. Однако в случае лечения злокачественных новообразований с небольшими (менее 3 Гр) значениями б/Я (например, меланома, саркома, возможно, рак предстательной железы) возрастание РОД может быть оправданным и способствовать щажению большинства критических органов и тканей ввиду расширения радиотерапевтического интервала. Увеличение общей продолжительности лечения при гипофракционировании неоправданно, т.к. сопровождается риском репопуляции опухоли, а не снижением частоты и степени тяжести поздних лучевых повреждений.

2. Ускоренное мультифракционирование - т.е. увеличение дневной дозы свыше 2 Гр с дроблением ее на 2-3 фракции. При этом для большинства лечебно-профилактических учреждений России, с практической точки зрения целесообразным является подведение доз 1,2-2,5 Гр два раза в день. Перерыв между фракциями при этом не должен быть менее 4 и не более 6 часов. При меньших временных промежутках не происходит значимой репарации повреждений нормальных тканей, при больших - возрастает риск рецидивов опухоли. В целом, чем меньше разовая доза, тем короче может быть интервал между фракциями, и наоборот, если, например, РОД составляет 2-2,5 Гр, то допустимым оказывается подведение второй фракции спустя 8 часов.

Эта методика является рациональной при лечении большинства злокачественных новообразований.

3. Короткие динамические курсы лучевой терапии - т.е. изменение РОД на протяжении курса облучения. Типичным является подведение более высоких очаговых доз в начале лучевой терапии с переходом в последующем к более щадящему режиму. Однако есть сторонники и укрупнения доз в конце лечения, что объясняется наличием остаточной популяции наиболее резистентных и гипоксических клеток. В этих случаях также целесообразно дневное дробление.

Все перечисленные варианты интенсивного лучевого воздействия можно сопровождать расщеплением курса. Перерывы, как правило, связаны с необходимостью купирования острых лучевых реакций. Увеличение общего времени лечения для профилактики поздних повреждений крайне нежелательно и сопровождается возрастанием числа рецидивов и ухудшением выживаемости. Особенно опасным с этих позиций являются длительные (более двух недель) перерывы и расщепление курса после подведения суммарной очаговой дозы (СОД) меньше чем

1/2-2/3 запланированной. При ускоренных методиках лучевой терапии, когда общее время курса сокращено, расщепление его оказывает значительно меньшее негативное влияние.

В целом при проведении ускоренного облучения следует соблюдать следующие условия:

1. Во избежание сужения радиотерапевтического интервала дневная поглощенная доза при радикальных курсах лучевой терапии не должна превышать 4-5 Гр. При этом она должна подводиться в течение нескольких дней в рамках динамического фракционирования с дальнейшим переходом к более щадящему режиму, либо с ее дневным дроблением. Исключением является паллиативное и симптоматическое лечение, когда эквивалентные обычному фракционированию дозы не превышают 40-50 Гр.

2. При радикальном лечении ограниченных высокодифференцированных опухолей целесообразными являются РОД 1,2-1,5 Гр, подводимые в режиме мультифракционирования с увеличением физической СОД до 70-80 Гр. Если имеется местнораспространенный процесс, РОД может несколько возрасти. Однако при надежде на излечение, и, соответственно, подведении высокой СОД, этого делать не следует. Крайним случаем ускоренного облучения является паллиативное однократное симптоматическое воздействие в дозах 10-13 Гр. Типичным примером является наличие у больных костных метастазов с выраженным болевым синдромом.

3. Существенное увеличение РОД (свыше 1,2-1,5 Гр) в случае дневного дробления противопоказано при лечении высоко радиочувствительных опухолей с относительно благоприятным прогнозом и в педиатрической практике. Пренебрежение этим принципом может привести в дальнейшем к поздним лучевым повреждениям, нарушению роста и развития ребенка.

4. Расщепление курса оправдано только появлением выраженных острых лучевых реакций и не должно применяться рутинно во всех случаях. Также оно является целесообразным при попытке уменьшения объемов облучения нормальных тканей на втором этапе лечения, например, при опухолях средостения. При этом желателен перерыв после подведения 1/2-2/3 планируемой дозы. Последнее обстоятельство является особенно важным, если сплит-курс сопровождается увеличением общей длительности лечения по сравнению с конвенциональным.

5. Весьма целесообразным при проведении ускоренных курсов является радиомодификация. В первую очередь это относится к больным с местнораспространенными формами опухолей, где обеспечивается наилучший лечебный эффект. В качестве одновременного дополнения к лучевой терапии может быть использована цитостатическая терапия, гипертермия, гипергликемия, вазодилататоры. Возможно и сочетание с селективными протекторами, в частности амифостинном.

Наш клинический опыт свидетельствует о том, что при одновременном химиолучевом лечении целесообразно:

- применять **ускоренные режимы** лучевой терапии;
- по показаниям проводить **дневное дробление дозы**;

- использовать **средние дозы цитостатиков**;
- осуществлять **их введение 1-3 раза в неделю**;
- применять **не более двух химиопрепаратов**;
- при введении фармакологических средств пытаться реализовать хрономодулирующий эффект.

Дальнейшие пути совершенствования одновременной и последовательной ускоренной химиолучевой терапии включают в себя решение ряда основополагающих задач:

1. Определение **наиболее рациональных схем фракционирования дозы** излучения без удлинения общего времени лечения и без снижения эквивалентной СОД с учетом конкретной клинической ситуации (стадии процесса, морфологического варианта, сопутствующей патологии и т.д.).

2. Рациональное **пространственное формирование полей облучения** (конформное, модулированное по интенсивности и ориентированное на изображение в реальном режиме времени облучение, методика "поле в поле").

3. Определение **четких показаний** к последовательности лучевого и системного лечения. Так, одновременная химиолучевая терапия может проводиться при относительно радио- и химиорезистентных опухолях (плоскоклеточный рак головы и шеи, пищевода, легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, **злокачественные глиомы**). Она не показана в случае высокой чувствительности патологического процесса к цитостатической терапии (например, лимфомы) и в педиатрической практике.

4. Выбор **адекватных химиопрепаратов, временных и дозных режимов** их введения в соотношении с радиационным воздействием (вводная, одновременная, поддерживающая химиотерапия и их комбинации).

5. Использование **нетрадиционных методик введения** цитостатиков - длительные инфузии, короткое болюсное введение, регионарная химиоэмболизация; применение новых средств их доставки - липосомы, микросферы, моноклональные антитела.

6. Применение **радио- и химиомодифицирующих агентов** с целью расширения терапевтического интервала - гипертермии, гипергликемии, других сенсбилизаторов и протекторов (амифостин, карбоген).

7. Системная и местная **профилактика реакций и осложнений** при комбинированной терапии.

8. При наличии показаний - своевременное **использование других методов локального воздействия** - хирургического, лазерного, криогенного и т.д.

Прошедшая апробацию в нашем центре концепция ускоренной химиолучевой терапии при местнораспространенных и резистентных к конвенциональному лечению формах онкологических заболеваний свидетельствует о целесообразности ее клинического применения.

Возможности химиолучевой терапии злокачественных новообразований головного мозга

Проблема консервативного воздействия на первичные опухоли головного мозга имеет большое значение в

связи с большим числом нерадикальных нейрохирургических операций, связанных с невозможностью тотального удаления новообразования, а также относительной радио- и химиорезистентностью большинства первичных опухолей. Метастатическое же поражение чаще возникает после проведенного лечения основной опухоли, обычно включающего в себя неоднократные курсы химиотерапии (рак молочной железы, легкого и т.д.). Некоторые из этих пациентов подвергаются хирургическому лечению. Показанием к нему являются легко доступные единичные метастазы, расположенные в конвекситальных отделах, а также опухоли, расположенные инфратенториально. Следует отметить, что достижение локального контроля очагов поражения или хотя бы их стабилизации является весьма важным, так как даже на фоне генерализации процесса при продолженном росте внутримозговых очагов больные погибают именно от них. Как справедливо утверждает академик А.Н.Коновалов, «опухоль и головной мозг в черепной коробке не уживаются». Задача усложняется относительно низкой толерантностью к облучению и химиолучевой терапии многих нормальных мозговых структур и сниженной биодоступностью фармакологических препаратов ввиду аномальной васкуляризации опухоли и наличия перитуморозного отека. Несмотря на активное внедрение в клиническую практику высокотехнологических методов визуализации и лечения, прогноз для пациентов часто остается крайне неблагоприятным.

По данным зарубежных авторов, в США за период с 1998 по 2002 год заболеваемость опухолями головного мозга составила 14,4 на 100 000 населения. За 30 лет (с 1973 по 2003) была выявлена тенденция к увеличению числа заболевших от 5,9 до 7,0 на 100 000 среди мужчин и от 4,1 до 5,2 на 100 000 среди женщин [11]. В Санкт-Петербурге опухоли головного мозга диагностируются у 13,9 человек на 100000 населения, из них 16,7 % являются глиобластомами, а 17,9 % астроцитомами [1]. Большинство новообразований головного мозга возникают спорадически, их появление в одной семье на протяжении нескольких поколений связано, как правило, с генетическими нарушениями. Такие патологии, как болезнь Реклингаузена (нейрофиброматоз I типа) [19, 28], нейрофиброматоз II типа [16], туберозный склероз (синдром Бурневиля-Прингля) [35], синдром фон Гиппеля-Линдау (ретиноцеребеллярный гемангиобластоматоз) [30, 36], болезнь Ковдена [34], синдром Ли-Фраумени, синдром Туркота, синдром Горлина [23], характеризуются, в общем, генетическими абберациями, опухолевым поражением ЦНС и нарушением функций других органов. На сегодняшний день наиболее исследованы генетические изменения при опухолях астроцитарного ряда и их дедифференцировки. Было показано, что при озлокачествлении глиомы наблюдается целый комплекс генетических изменений, включающих хромосомные аномалии, активацию протоонкогенов, инактивацию генов-супрессоров и абберантную экспрессию некоторых факторов роста и их супрессию. К другим факторам риска отно-

сится ионизирующее излучение. В комплексных исследованиях эпидемиологии опухолей ЦНС было показано, что у детей, получавших курс лучевой терапии в связи с опоясывающим лишаем или гемангиомой кожи головы, отмечается увеличение частоты возникновения шванном, глиобластом, менингиомы, аденом гипофиза [37]. Также к провоцирующим опухолевый процесс факторам ряд исследователей относят черепно-мозговую травму, применение аспартата и кальция [33], N-нитрозосоединений [13], антиоксидантов, табакокурение и длительное воздействие электромагнитного излучения [5].

Общий принцип лечения пациентов со злокачественными опухолями головного мозга – комплексное воздействие, включающее в себя хирургическое пособие, лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию. Основными задачами оперативного вмешательства являются максимально возможное удаление опухоли, снятие масс-эффекта, восстановление гемо- и ликвородинамических показателей, получение морфологического материала для верификации диагноза.

Основным залогом успеха **лучевой терапии** является точное определение объема облучения и подведение к нему адекватных СОД. Особенно это важно в свете того обстоятельства, что облучение у данной категории больных является существенно более значимым туморицидным фактором, чем цитостатическая терапия. Еще в 1980 году в ряде работ было показано, что по данным компьютерных томограмм в 90% случаев рецидив анапластических глиом обнаруживается на расстоянии до двух сантиметров от первичного очага [32]. В настоящее время планирование облучения основывается на рекомендациях ICRU (International Commission on Radiology Units) 50 and ICRU 62 [39]. В соответствии с ними выделяют: GTV – большой объем опухоли, представляющий собой видимую часть опухоли и зону перифокального отека, определяемых по МРТ и КТ; CTV – клинический объем опухоли представляет собой GTV с периферической зоной отступа от зоны отека 1,5-3 см с учетом клинических особенностей и методики облучения; PTV – планируемый объем облучаемой мишени, состоящий из GTV+CTV + отступ не менее 0,5см (поправка на возможные смещения). При этом вся зона интереса должна быть охвачена 95 %, а при больших объемах - 80 % изодозой.

Для определения адекватности лучевой терапии при применении разных суммарных доз были проведены исследования Brain Tumor Study Group - протоколы BTSG 66-01, 69-01, 72-01 (табл. 1) [47].

Таким образом, СОД 60 Гр является на сегодняшний день стандартом лучевой терапии при лечении глиальных опухолей головного мозга. Развитие современных технологий лучевого лечения позволяет увеличить дозу

Таблица 1

Доза, Гр	Средняя выживаемость, мес.
≤ 45	13,5
50	28,0
55	36,0
60	42,0

непосредственно в опухоли, сократить число фракций и, в ряде случаев, улучшить результаты лечения [50].

Комбинированная химиолучевая терапия применяется достаточно широко и оценена многими авторами [7,10,18,19,24,27]. Результаты одного из первых рандомизированных исследований были опубликованы в 1980 году [46]. Авторы выделили четыре группы пациентов, страдавших злокачественными глиомами головного мозга. Первая получала в качестве монотерапии семустин, вторая – курс конвенциональной лучевой терапии, третья и четвертая – комбинацию облучения с семустином и кармустином соответственно. Статистически значимых различий в выживаемости получено не было. По опубликованным в 1993 году результатам мета-анализа, в котором участвовало более 3000 пациентов со злокачественными глиальными опухолями [17], было показано, что комбинированная химиолучевая терапия по сравнению с только лучевым лечением обеспечивает прирост годичной выживаемости на 10%. В другой работе [39] пациенты с диагностированной злокачественной глиомой головного мозга в послеоперационном периоде получали за три дня до облучения курс цитостатической терапии. Суточная доза кармустина составляла 40 мг/м², цисплатина – 30 мг/м². Разовая очаговая доза облучения была равна 1,6 Гр, оно проводилось дважды в день до суммарной дозы 48 Гр. После окончания лучевой терапии поддерживающая доза кармустина (200 мг/м²) вводилась каждые 8 недель до 4 курсов. Средняя продолжительность жизни пациентов при этом составила 14 мес. По протоколу, разработанному Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), у 33 больных со злокачественными глиомами к курсу послеоперационной лучевой терапии добавлялся винкристин, прокарбазин и этопозид. Продолжительность жизни составила в среднем 14,2 мес. [22]. В работе сотрудников Калифорнийского университета в Сан-Франциско [36] исследовалась комбинация одновременной конвенциональной лучевой терапии с гидроксимочевой, играющей роль радиосенсибилизатора, и кармустина с 6-тиогуанином. Средняя продолжительность жизни 135 пациентов с мультиформной глиобластомой составила 56 недель. При этом следует отметить, что последовательное химиолучевое лечение по сравнению с одновременным является менее эффективным [40]. В последние годы намечается отчетливая тенденция к интенсификации химиолучевой терапии – так например, стереотактическое облучение с использованием крупных (5-6 Гр) фракций и СОД 25-30 Гр на фоне химиотерапии (топотекан) применяется также и у больных с рецидивами злокачественных глиом [50]. Это представляется особенно перспективным в свете того, что «радиохирургический буст», т.е. увеличение дозы в дополнение к стандартной лучевой терапии, в самостоятельном плане не улучшает результатов по сравнению с конвенциональным облучением в комбинации с кармустином как при первичных, так и при рецидивных опухолях [45].

В 1984 г. в Великобритании был синтезирован темозоломид (темодал) – первый и пока единственный химиоп-

репарат, специально созданный для лечения больных со злокачественными глиомами [35]. Учитывая полученные ранее данные о преимуществе комбинированной химиолучевой терапии, уже на начальных этапах исследования он применялся в дополнение к облучению. Лучевая терапия проводилась в режиме обычного фракционирования до СОД 60 Гр. Темодал назначался в дозе 75 мг/м² 7 дней в неделю, но не более 40 дней (всего в среднем 5400±620 мг за курс). Далее с интервалом в 28 дней пациент получал не более 6 циклов адьювантной химиотерапии в соответствии со стандартной 5-дневной схемой (150 мг/м² в день до суммарной дозы 1250 мг). Медиана выживаемости при одновременной химиолучевой терапии составила 14,6 мес. по сравнению с 12,1 мес. в группе лучевого лечения [36]. При этом лучевая терапия является настолько мощным фактором эрадикации опухоли, что при комбинированном воздействии, в отличие от использования одного темодала, даже изменение метаболизма глюкозы (определяемое при ПЭТ) не является прогностическим фактором [12]. Также проводятся испытания с применением на фоне лучевой терапии антиангиогенных и таргетных препаратов, в частности, авастина и гливека [20]. Авастин, кроме того, может снижать частоту радионекроза головного мозга [21]. Весьма перспективным направлением является непосредственное введение в послеоперационную полость моноклональных антител, меченных радионуклидами [4].

При **медуллобластомах** – наиболее распространенных опухолях головного мозга в педиатрической практике (30-40 % от всех новообразований данной локализации) также широко применяется одновременное и последовательное химиолучевое лечение. У детей раннего возраста химиотерапия используется для отсрочки краниоспинального облучения или даже отказа от него. Правда, в последнем случае это сопровождается ухудшением результатов. Alter и соавт. [3] проводили химиотерапию новорожденным с использованием схемы МОРР (мустарген, винкристин, натулан, преднизолон), полная ремиссия отмечалась у 8 из 18 пациентов при сроке наблюдения в 6 лет. В период с 1979-1986 гг. педиатрическая группа по онкологии (POG) наблюдала 71 больного с назначениями в послеоперационном периоде краниоспинального облучения в дозе 36 Гр или краниоспинального облучения с МОРР. Показатель пятилетней выживаемости составил 74 % в группе химиолучевой терапии против 56% в группе только лучевой терапии [26]. Таким образом, можно сделать вывод, что комбинированные методы лечения позволяют при умеренной токсичности увеличить продолжительность жизни пациентов.

За последние тридцать лет успехи **генетики и иммунологии** позволили разработать новые методы сопровождения подобных пациентов. Несмотря на то, что иммунная и генная терапия активно развиваются, пока ещё они являются вспомогательными пособиями, применяемыми в дополнение к химиолучевой терапии. Их использование у больных злокачественными глиомами ограничено рядом особенностей: отсутствием локальной лим-

фатической сети, наличием гематоэнцефалического барьера, дефицитом опухолеспецифичных антигенов и секрецией глиомами иммуносупрессивных факторов, включая трансформированный фактор роста (TGF-32) и интерлейкин-10. В иммунотерапии, применяемой в лечении опухолей головного мозга, выделяют неспецифическую активную иммунотерапию (интерфероны, интерлейкин-2), специфическую активную (вакциноterapia), пассивную иммунотерапию с применением моно- или поликлональных антител, конъюгатов с токсинами или радионуклидами, а также пассивную клеточную иммунотерапию с применением опухолинфильтрирующих лимфоцитов, лимфокиназактивных киллеров или LAK. При глиомах для стабилизации ремиссии с успехом применялся рекомбинантный интерферон β -1a [14]. Генная терапия с применением вирусов - другое активно исследуемое направление. Используются как трансгенные вирусы, экспрессия которых ведет к противоопухолевому эффекту, так и реплицируемые вирусы, которые размножаются в клетке и ведут к ее распаду [43]. Аденовирусы могут ингибировать неоангиогенез, стимулировать антиопухолевые иммунные реакции, корректировать генетические дефекты (ген p53). Они должны при этом обладать селективной избирательностью воздействия на опухоль, однако трансдукция генов в опухолевой клетке и гетерогенность новообразования лимитируют проводимую терапию.

В отделении протонной терапии нашего центра ускоренное комбинированное лечение получили 68 больных злокачественными глиомами головного мозга в период с 2002 по 2007 гг. Группу сравнения составили 85 человек, разделенные на три подгруппы (прошедшие только хирургическое лечение, с послеоперационной химиотерапией и последовательным послеоперационным цитостатическим и конвенциональным лучевым лечением). Из общего числа больных было 93 (63,1%) мужчин и 55 (36,8%) женщин. Возраст пациентов на момент операции варьировал от 19 до 79 лет (в среднем $59,69 \pm 12,22$ лет).

27 человек прошли полный курс ускоренной химиоиммунолучевой терапии, 21 получили только синхронное химиолучевое лечение (без ронколейкина), 18 – по различным причинам не смогли полностью завершить

запланированную терапию. Облучение проводили на линейном ускорителе электронов "Philips SL 75/5" с граничной энергией тормозного излучения 6 МэВ один раз в день, 5 раз в неделю. Разовая очаговая доза составляла 3 Гр, суммарная физическая очаговая доза - 51 Гр. При обширном опухолевом поражении производили уменьшение полей облучения после СОД 33 Гр. По достижении 18, 33 и 48 Гр производили внутривенное введение винкристина, разовая доза препарата составляла $0,6 \text{ мг/м}^2$, т.е. в среднем 1 мг, суммарно - 3 мг. На следующий день после него назначали производные нитрозомочевины (ломустин 80 мг перорально или кармустин 50 мг внутривенно). На протяжении 3 недель химиолучевого лечения осуществлялось шесть введений цитостатиков. По завершении курса химиолучевой терапии проводили курс иммуномодулирующей биотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 – препаратом ронколейкин. Основной эффект ронколейкина, как считают, заключается в активации пролиферации антиген-активированных Т-лимфоцитов и стимуляции натуральных киллеров [2]. Курс иммуностимулирующей терапии начинали с медленного внутривенного введения 1 млн.Ед. ронколейкина, растворенного в 400 мл физиологического раствора с добавлением 10% раствора альбумина. При отсутствии неблагоприятных реакций дозу ронколейкина в последующие дни увеличивали до 1,5 млн.Ед. Суммарно вводилось 10 млн.Ед. По окончании терапии после двухнедельного перерыва начинался поддерживающий курс химиоиммунотерапии. В первый день больному назначали 1 мг винкристина, а на следующий - препараты нитрозомочевины (160 мг ломустина, или 100 мг кармустина). Далее осуществляли введение ронколейкина по описанной схеме. Всего проводили четыре подобных курса с интервалом в 2 недели.

Сравнение результатов лечения глиом высокой степени злокачественности проводили в однородных группах, сопоставимых по основным прогностическим факторам. **Средняя продолжительность жизни пациентов, получивших полный курс химио-иммунолучевой терапии при глиобластоме, оказалась достоверно выше** по сравнению с больными, получившими только одно хирургическое лечение, либо дополненное химиотерапией (табл. 2).

Таблица 2
Средняя продолжительность жизни больных злокачественными глиомами при различных методиках лечения

Методика лечения	Морфологический вариант			
	Анапластическая астроцитомы		Глиобластома	
	Число пациентов	Выживаемость (мес.)	Число пациентов	Выживаемость (мес.)
Операция	6	2,85±1,5	11	2,03±1,3
Операция + химиотерапия	10	12,91±2,5	22	9,24±1,16
Операция + химиотерапия + конвенциональная лучевая терапия	6	13,16±1,37	25	10,64±0,92
Химио-иммунолучевая терапия	10	14,22±1,37	17	14,12±1,86
Незавершенный курс химиоиммунолучевой терапии	4	8,31±2,86	16	8,53±1,53
Одновременная химио-лучевая терапия	3	10,86±1,93	18	9,48±1,46

С остальными группами достоверных различий получено не было, однако отмечается тенденция к возрастанию выживаемости по мере увеличения числа компонентов терапии. У пациентов с анапластической астроцитомой существенные различия в выживаемости ($p < 0,05$) отмечены лишь между группами химио-иммунолучевой терапии и чисто хирургического лечения.

Следует особо отметить, что длительность госпитализации пациентов, получивших курс одновременной ускоренной химиоиммунолучевой терапии, составила 30 ± 5 дней по сравнению с 52 ± 12 днями ($p < 0,001$) при последовательном цитостатическом и лучевом воздействии. Переносимость лечения была удовлетворительной, и оно не сопровождалось существенным возрастанием числа и степени тяжести токсических реакций и осложнений по сравнению с контролем.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы: применение **комбинированных методов лечения больных с анапластическими глиомами приводит к увеличению средней продолжительности жизни**; использование **ускоренного курса одновременной химио-иммунолучевой терапии при глиобластомах позволяет повысить её эффективность**. Также существенно (недели) сокращается пребывание пациента в стационаре без ухудшения результатов лечения. Особо следует отметить, что интенсификация воздействия у данного контингента пациентов не сопровождалась существенным возрастанием числа и степени тяжести токсических реакций и осложнений.

Невозможность радикального удаления злокачественных опухолей головного мозга неизбежно привела к необходимости интенсификации лечения и комбинации фармакологической и лучевой терапии. Однако при этом растет также **частота побочных эффектов лечения**. В большинстве исследований, посвященных их оценке, использовались производные нитрозомочевины в режиме монотерапии, позволившие увеличить среднюю продолжительность жизни с 9,4 до 12 месяцев по сравнению с одной только лучевой терапией. При этом у пациентов, получавших химиолучевое лечение, отмечались миелосупрессия и выраженная тошнота [8]. Дальнейшие исследования показали, что комбинация препаратов нитрозомочевины с винкристином и прокарбазином увеличивают туморицидный эффект, но также возрастает и число побочных эффектов [9, 29, 31]. С увеличением дозы хими-

опрепаратов увеличивается частота и полиморфность неврологических осложнений [48]. Из 94 пациентов с опухолями головного мозга, у которых применялась высокодозная химиотерапия с использованием эпопозида, карбоплатина, препаратов нитрозомочевины с последующей аутотрансплантацией костного мозга, в 54 % случаев наблюдались тяжелые неврологические расстройства: от легкого оглушения с галлюцинаторным бредом до комы [25]. Все они возникали остро, как реакция на введение цитостатиков. При этом сопутствующая лучевая терапия не только потенцировала лечебный эффект, но и усиливала токсичность лечения [15]. Интратекальное и внутривенное введение метотрексата во время облучения всего объема головного мозга у детей с острым лимфобластным лейкозом вызывало тяжелые неврологические осложнения. Лучевая терапия в дозе 24 Гр в режиме конвенционального фракционирования не превышает толерантности мозговой ткани, но при добавлении метотрексата у 45 % пациентов развилась некротическая лейкоэнцефалопатия [6]. Следует особо отметить трудность интерпретации получаемых при традиционной МРТ данных, так как даже после высокодозной химиотерапии в комбинации с лучевым лечением невозможно дифференцировать признаки повреждения мозговой ткани с продолженного роста опухоли [42]. Несмотря на то, что увеличение разовой и суммарной доз, а также добавление химиотерапии повышает риск развития радионекроза головного мозга, выживаемость пациентов с этим грозным осложнением может быть выше остальных [41].

В целом, можно считать, что **химиолучевая терапия является необходимым компонентом лечебного пособия при первичных и метастатических новообразованиях головного мозга**. Воздействие должно быть **тем более интенсивным, чем распространённый процесс и короче ожидаемая продолжительность жизни пациента**. Возникающие при этом осложнения являются нежелательной, но в современных условиях необходимой платой за улучшение результатов лечения столь неблагоприятного контингента пациентов. Так как возможности радикального оперативного вмешательства ограничены, то необходимы дальнейшие поиски **наиболее рациональных схем химиолучевой терапии** с осуществлением эффективной защиты нормальных тканей и применением дополнительных относительно малотоксичных (иммуномодуляторы, ингибиторы ангиогенеза) лечебных факторов.

Литература

1. Кондакова Е.Н., Берснев В.П., Симонова И.А. Нейрохирургическая служба Санкт-Петербурга и некоторые показатели работы // Поленовские чтения. Материалы юбилейной всероссийской научно-практической конференции. – СПб 2007. – С.19.
2. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. – М. Медицина, 2002. – С.18.
3. Agbi M., Chiozza E. Gene therapy for glioblastoma // Neurosurg. Focus. – 2006. – Vol.20(4). – P. 18.
4. Akabani G., Cokgor I., Coleman R.E. et al. Dosimetry and dose-response relationships in newly diagnosed patients with malignant gliomas treated with iodine-131-labeled anti-tenascin monoclonal antibody 81C6 therapy // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2000. – Vol. 46 (4). – P. 947-958.

5. Baldwin R, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood review // *Toxicol. Appl. Pharmacol* – 2004. – Vol.199(2). – P.118-131.
6. Bleyer WA, Griffin T.W. White matter necrosis, miner-alizing microangiopathy, and intellectual abilities in sur-vivors of childhood leukemia // Raven. Press, New York. – 1980. – P.155.
7. Brandes AA, Fiorentino M.V. The role of chemotherapy in recurrent malignant gliomas: an overview // *Cancer In-vest*. – 1996. – Vol. 14 (6). – P.551-559.
8. Burger P.C., Kamenar E., Schold C.S. Encephalomyelopathy following high-dose BCNU therapy // *Cancer* – 1981. – Vol. 48. – P.1318-1327.
9. Cairncross J.G., Macdonald D., Ludwin S. et al. Chemo-therapy for anaplastic oligodendroglioma // *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol.2. – P.2013-2021.
10. Cardinale R.M., Schmidt-Ulrich R.K., Benedict S.H., Zwicker R.D. et al. Accelerated radiotherapy regimen for malignant gliomas using stereotactic concomitant boosts for dose escalation// *Radiat. Oncol. Investig.* – 1998. – Vol.6(4). – P.175-181.
11. CBTRUS. Statistical report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002. – 2005 – P.202-224.
12. Charnley N., West C., Barnett C. et al. Early change in glucose metabolic rate measured using FDG-PET in patients with high-grade glioma predicts response to temozolomide but not temozolomide pluse radiotherapy // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 66(2) – P.331-338.
13. Chen H., Ward M., Tucker K. et al. Diet and risk of adult glioma in eastern Nebraska, United States // *Cancer Causes Control* – 2002. – Vol.13(7). – P. 647-655.
14. Coleman H., Berkey B., Maor M. et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon- β for supratentorial glioblastoma: Results of RTOG 9710 // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* – 2006. – Vol.66 – P.818-824.
15. DeAngelis L.M., Shapiro W.R. Drug radiation interactions and central nervous system injury. Radiation injury to the nervous system // Raven Press, New York, – 1991. – P. 361.
16. Evans D., Moran A., King A. et al. Incidence of vestibular schwannoma and neurofibroma-tosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought // *Otol. Neurotol.* – 2005. – Vol. 26(1). – P.93-97.
17. Fine HA, Dear K.B.G., Loeffler J.S., Black, P.M. et al. Meta-Analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults // *Cancer* – 1993. – Vol. 71. – P. 2585-2597.
18. Fountzilias G., Karavelis A., Makrantonakis P., Selviaridis P. et al. Concurrent radiation and intracarotid cisplatin infusion in malignant gliomas: a feasibility study // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 20(2). – P.138-142.
19. Friedman J.M. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 // *Am. J. Med. Genet.* – 1999. – Vol.89(1). – P. 1-6.
20. Geng L, Shinohara E.T., Kim D., Tan J. et al. STI571 (Gleevec) improves tumor growth delay and survival in irradiated mouse models of glioblastoma // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 64 (1) – P.263-271.
21. Gonzalez J., Kumar A.J., Conrad C.A., Levin V.A. et al. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain// *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2007. – Vol. 67 (2). – P. 323-326.
22. Hellman R, Neuberg D.S., Wagner H., Grunnet M. et al. Therapeutic trial of radiation therapy with Vincristine, etoposide, and Procarbazine (VVP) in high grade intracranial gliomas-an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E2392) // *J. Neurooncol.* – 1998. – Vol.37(1). – P.55-62.
23. Kimonis V., Goldstein A., Pastakia B. et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome // *Am. J. Med. Genet.* – 1997. – Vol.69(3). – P.299-308.
24. Kiu M.C., Chang C.N., Cheng W.C., Lin T.K. et al. Combina-tion chemotherapy with Carmustine and cisplatin before, during, and after radiotherapy for adult malignant gliomas // *J. Neurooncol.* – 1995. – Vol. 25(3). – P.215-220.
25. Kramer E.D., Packer R.J., Ginsberg J. et al. Acute neurologic dysfunction associated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for primary malignant brain tumors // *Pediatr. Neurosurg.* – 1997. – Vol. 27. – P. 230-237.
26. Krischer J. P., Ragab A. H., Kun L., Kim T. H. et al. Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. Pediatric Oncology Group study // *Neurosurg.* – 1991. – Vol. 74 – P.905-909.
27. Kyritsis A.P., Yung W.K., Jaeckle K.A., Bruner J. Combination of 6-thioguanine, procarbazine, lomustine, and hydroxyurea for patients with recurrent malignant gliomas // *J. Neurosurgery* – 1996. – Vol. 39(5). – P.921-926.
28. Lammert M., Friedman J., Kluwe L. et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment // *Arch. Dermatol.* – 2005. – Vol. 141(1). – P.71-74.
29. Lavine S.D., Petrovich Z., Cohen-Gadol M.D. et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic melanoma: an analysis of survival, outcome, and complications// *Neurosurg.* – 1999. – Vol.44 – P. 59-66.
30. Maber E., Iselius L., Yates J. et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study // *J. Med. Genet.* – 1991. – Vol. 28(7) – P.443-447.
31. Mason W.P., Krol G.S., DeAngelis L.M. Low-grade oligo-dendroglioma responds to chemotherapy // *Neurology* – 1996. – Vol. 46 – P. 203-207.
32. Massey V., Wallner K. Patterns of second recurrence of malignant astrocytomas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1990. – Vol.18 – P.395-398.

33. *McLendon R., Herndon J., West B. et al.* Survival analysis of presumptive prognostic markers among oligodendrogliomas // *Cancer* – 2005. – Vol.104(8) – P.1693-1699.
34. *Nelen M., Kremer H., Konings I. et al.* Novel PTEN mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations // *Eur. J. Hum. Genet.* – 1999. – Vol. 7(3) – P. 267-273.
35. *Osborne J., Fryer A., Webb D.* Epidemiology of tuberous sclerosis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1991. – P.125-127.
36. *Prados M.D., Larson D.A., Lamborn K., McDermott M.W. et al.* Radiation therapy and hydroxyurea followed by the combination of 6-thioguanine and BCNU for the treatment of primary malignant brain tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol.40(1). – P.57-63.
37. *Preston-Martin S.* Epidemiology of primary CNS neoplasms // *Neurol. Clin.* – 1996. – Vol.14(2). – P. 273-290.
38. *Purdy J.A.* Dose-volume specification: new challenges with intensity-modulated radiation therapy // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2002. – Vol.12. – P.199-209.
39. *Rajkumar S.V., Buckner J.C., Schomberg P.J., Pitot H.C. 4th. et al.* Phase evaluation of preirradiation chemotherapy with carmustine and cisplatin and accelerated radiation therapy in patients with high-grade gliomas // *Neurosurgery.* – 1999. – Vol. 44(1). – P. 67-73.
40. *Rao R., Krishnan S., Fitch T. et al.* Phase II trial of carmustine, cisplatin, and oral etoposide chemotherapy before radiotherapy for grade 3 astrocytoma (anaplastic astrocytoma): results of north central cancer treatment group trial 98-72-51 // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 61.(2) – P.380-386.
41. *Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R. et al.* Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 65 (2) – P. 499-508.
42. *Spreato F., Gandola L., Marchiano A. et al.* Brain Magnetic Resonance Imaging after High-Dose Chemotherapy and Radiotherapy for Childhood Brain Tumors // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2007. – Vol.68 (3) – P.1-9.
43. *Stevens M.F., Hickman J.A., Langdon S.P. et al.* Antitumor activity and pharmacokinetics In mice of 8-carbomoyl-3-methylimidazo(5,1-d)-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCPG 81045: M&B 39831), a novel drug with potential as an alternative dacarbazine // *Cancer. Res.* – 1987. – Vol. 47. – P. 5846-5852.
44. *Stupp R., Mason W., van den Bent M., Weller M. et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352(10). – P.987-996
45. *Tsao M., Mehta M., Whelan T. et al.* The American society for therapeutic radiology and oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for malignant glioma // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2005. – Vol. 63 (1). – P. 47-55.
46. *Walker M.D., Alexander E., Jr., Hunt W.E., MacCarty C.S.W. et al.* Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trail // *J. Neurosurg.* – 1978. – Vol.49. – P. 333-343.
47. *Walker M.D., Strike T.A., Sheline G.E.* An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas // *Int. J. Radial. Oncol. Biol. Phys.* – 1979. – Vol.5 – P.1725-1731.
48. *Weiss H.D., Walker M.D., Wiernik P.H.* Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents // *N. Engl. J. Med.* – 1974. – Vol. 291. – P.127-133.
49. *Withers H.R.* The four R's of radiotherapy // *Adv. Radiat. Biol.* – 1975. Vol. 5 – P.241-247.
50. *Wurm R., Kuczer D., Schlenger L. et al.* Hypofractionated stereotactic radiotherapy combined with topotecan in recurrent malignant glioma // *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – 2006. – Vol. 66 (4). – Supplement. P. S26-S32.