

УДК 616-006.48 : 616.8-089

Н.А. Рыскельдиев (к.м.н.)<sup>1</sup>, Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, Х.А. Мустафин (PhD)<sup>1</sup>, Д.К. Тельтаев (к.м.н.)<sup>1</sup>, А.Ж. Доскалиев (PhD)<sup>1</sup>, Н.А. Нұрақай<sup>1</sup>, Д.Т. Бердибаева<sup>1</sup>, Г.К. Нургазина (д.м.н.)<sup>2</sup>, А.Н. Амирбек<sup>3</sup>

<sup>1</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>2</sup> Международный институт общественного здравоохранения, г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>3</sup> НАО «Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева», г. Нур-Султан, Казахстан

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ УПРАВЛЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В данной статье мы провели литературный обзор статей на тему диагностики и лечения глиобластом (ГЛБ) головного мозга, максимальной хирургической резекции, важности патогенетических механизмов, видов комбинированного лечения, оптимального периода проведения лучевой терапии и средней выживаемости.

**Ключевые слова:** глиобластома, химиолучевая терапия, 5-АЛК, методы лечения, медицинская помощь.

### Сокращения:

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

TTF - терапия (tumor treating fields)

5-АЛК - аминолевуленовая кислота

### Введение

Глиобластома является наиболее распространенной первичной опухолью ЦНС у взрослых, на которую приходится около 50% всех глиом и 15% первичных опухолей головного мозга [1]. Опухоль поражает пациентов преимущественно средней и старшей возрастной группы: средний возраст пациентов составляет 64 года. Прогноз у пациентов с глиобластомой неблагоприятный, а средняя общая продолжительность жизни составляет около 15-17 месяцев [2]. Несмотря на успехи в терапии и широкое применение темозоломида для химиотерапии впервые выявленных глиобластом, общая выживаемость пациентов с глиобластомой всё ещё остается на низком уровне [3, 4].

### Эпидемиология в мире, РФ, Казахстане

Несмотря на то, что глиобластома является наиболее часто встречающейся первичной опухолью мозга, на 100 000 жителей Европы и Северной Америки регистрируется всего 2-3 случая заболевания [5]. В России регистрируется примерно 2000-2500 случаев глиобластомы в год [6].

Обращает внимание постоянный из года в год рост числа случаев заболеваний. В Республике Казахстан, если количество заболеваний в 1996 году составляло 301 случай, то в 2000 году оно возросло до 469 (увеличение в 1,56 раза, а в 2005 году – 537 случаев (увеличение в 1,78 раза) [7]. По данным электронного регистра стационарных больных (ЭРСБ) от 2019 года, частота встречаемости пациентов с диагнозом С71 (С71.0-С71.9) на 10 тысяч населения составила 1,96 человек (увеличение до 3528 случаев).

### ДИАГНОСТИКА И КЛАССИФИКАЦИЯ

Диагноз устанавливается на основании классификации опухолей ЦНС (ВОЗ 2016 г.). Должен быть интегрированным, содержать в обязательном порядке гистологический тип и молекулярно-генетическую характеристику опухоли, с указанием локализации и распространения опухолевого процесса, ранее проведенных лечебных мероприятий [8-10].

ГЛБ классифицируются в зависимости от особенностей их гистологического строения и молекулярно-генетического статуса опухоли: глиобластома без мутаций в гене IDH (IDH-wildtype), гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, эпителиоидная глиобластома, глиобластома с мутацией в гене IDH (IDH-mutant), глиобластома, NOS (БДУ – без дополнительного уточнения).

Различают первичную и вторичную ГЛБ. Вторичная ГЛБ развивается из глиом grade II-III, чаще

астроцитарной дифференцировки и имеет более благоприятное течение в отличие от первичной ГЛБ. Поворотным моментом в исследовании ГЛБ и создании молекулярной классификации явилось открытие в глиобластомах мутации гена IDH-1 (изоцитратдегидрогеназа) возникающей на ранних стадиях дифференцировки опухолевой клетки ГЛБ [11-13].

С целью проведения послеоперационной адъювантной терапии в ГЛБ необходимо определять прогностические маркеры - IDH1/IDH2 (изоцитратдегидрогеназа 1/2), как было сказано выше, и MGMT (метил-гуанин-метил-трансфераза). Наличие мутации IDH свидетельствует о более бла-

гоприятном исходе заболевания и демонстрирует более высокие показатели общей выживаемости. При наличии в опухоли метилированного MGMT обнаружена более высокая чувствительность опухолевой ткани к химиотерапии алкилирующими препаратами (темозолмид, производные нитрозомочевины) [11, 14]. В случаях дифференциальной диагностики анапластической олигодендроглиомы с ГЛБ с олигодендроглиальным компонентом необходимо определение ко-делеции 1p/19q. Наличие данной ко-делеции подтверждает диагноз олигодендроглиомы и свидетельствует о более высоких показателях выживаемости.

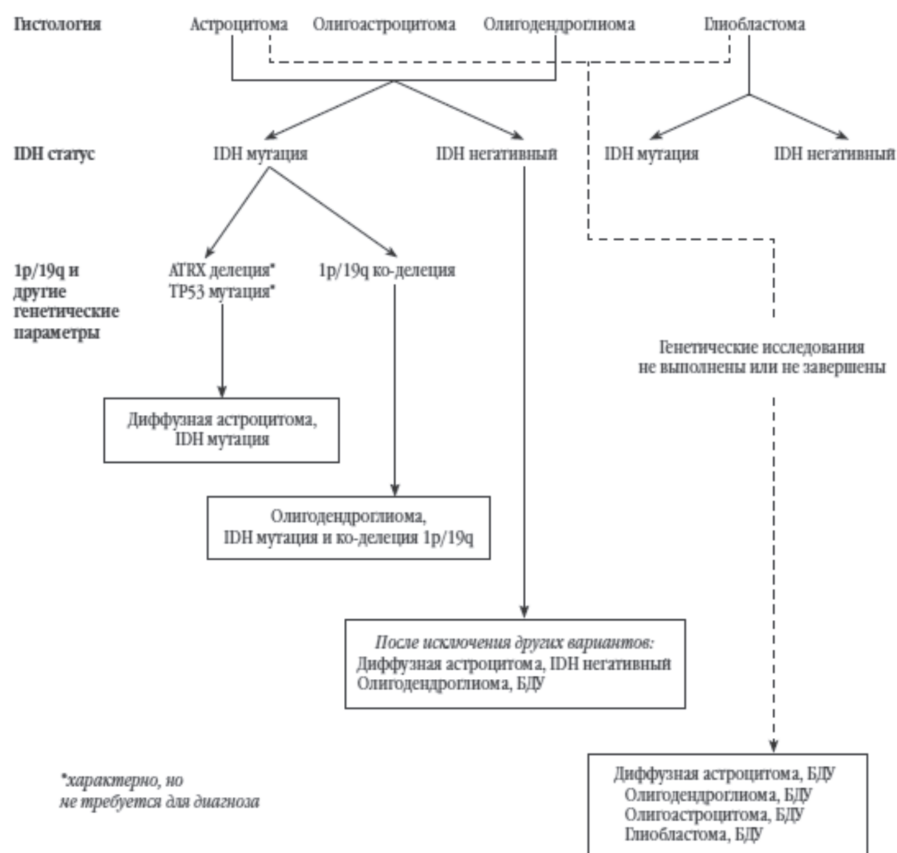


Рисунок 1 – Алгоритм постановки диагноза глиальных опухолей ЦНС в соответствии с классификацией ВОЗ (2016) [8]

## ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Пациентам, страдающим глиобластомой в большинстве случаев, используется комбинированный подход, включающий адъювантную послеоперационную лучевую терапию и адъювантную химиотерапию. При глиобластомах имеет место высокая частота рецидивов и низкая общая выживаемость продолжительностью жизни от одного до двух лет [15]. Поэтому золотым стандартом лечения глиобластом всё ещё остаётся макси-

мальная резекция опухоли с последующей лучевой терапией и темозоломидом [16, 17].

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основными принципами хирургического лечения являются: максимально возможное уменьшение объема опухоли (циторедукция) с целью снижения масс-эффекта; использование стереотаксической биопсии в случаях, когда опухоль не поддается резекции ввиду особенности расположения и степени инвазии опухоли в окружающие



ткани; тяжёлый соматический статус пациента; получение достаточного количества морфологического материала для его гистологической верификации; разрешение внутричерепной гипертензии; восстановление адекватной ликвороциркуляции; достижение полной или частичной регрессии неврологического дефицита; стабилизация опухолевого процесса [15, 18].

### 5-аминолевуленовая кислота (5-АЛК)

Несмотря на последние достижения технологии оптической визуализации, дифференцировка нормальной ткани от аномальной опухолевой ткани всё ещё остается проблемой в нейроонкологии [18]. По данным Cramer S.W. et al., больше 80% рецидивов глиом обнаруживается в области прилежащей к полости резекции. Таким образом, потребность в улучшении радикальности и местного контроля в этом регионе остается серьезной проблемой в хирургии глиом [19].

В 2006 году в ходе исследования, проведенное Stummer W., показало, что применение 5-АЛК увеличивает степень резекции опухоли и увеличивает выживаемость больных со злокачественными глиомами [20]. Сегодня 5-АЛК позволяет наиболее точно установить размер и распространенность опухолевого очага, что дает возможность провести наиболее полное удаление опухоли в пределах здоровых тканей [21].

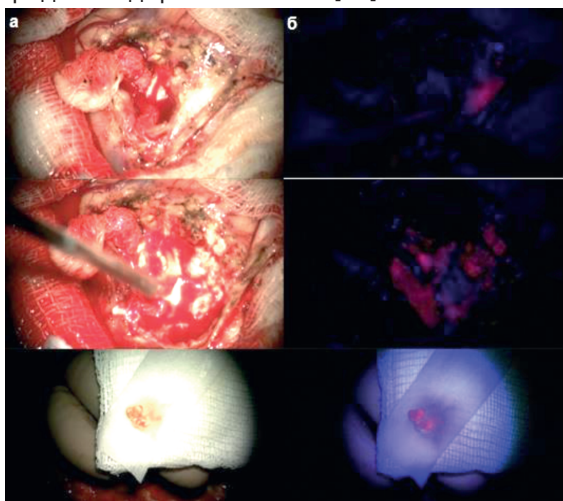
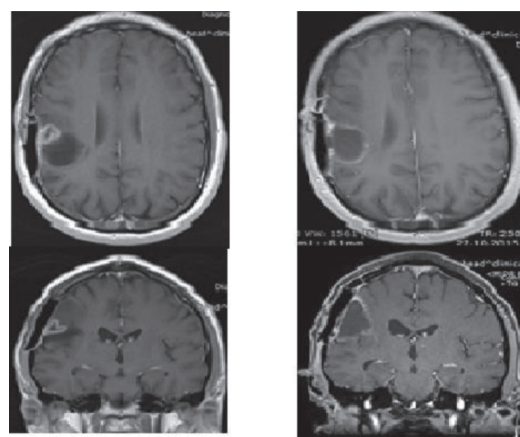


Рисунок 2 – 38-летний мужчина с продолженным ростом с анапластической олигоастроцитомой. Интраоперационное фото в обычном свете (а) и в флуоресцентном свете с применением 5-АЛК (б). (из личного фотоархива авторов)



до операции

после операции

Рисунок 3 - МРТ головного мозга (T1 DWI) этого же пациента до и после операции

Преимущества применения препаратов 5-АЛК: более интенсивная визуализация опухолевых участков [22]; лучшая дифференцировка тканей при продолженном росте после комбинированного лечения [23]; возможность выявления опухолевых клеток в стенках желудочков даже при отсутствии инвазии их стенок [24]; радикальность субтотальной резекции увеличивается с 36 до 65% [23]; гибкость сочетания: 5-АЛК+нейронавигация/нейромониторинг/ интраоперационная УЗ-диагностика/ стереотаксис/ ICG [25].

Esteves S. et al. в ходе анализа показал, что несмотря на дороговизну 5-АЛК-флуоресцентная хирургия является экономически более выгодной и эффективной при недавно диагностированных глиомах высокой степени, чем обычная хирургия [20, 26].

### ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Стоит также отметить важность выбора оптимального срока для проведения лучевой и химиотерапии после оперативного лечения.

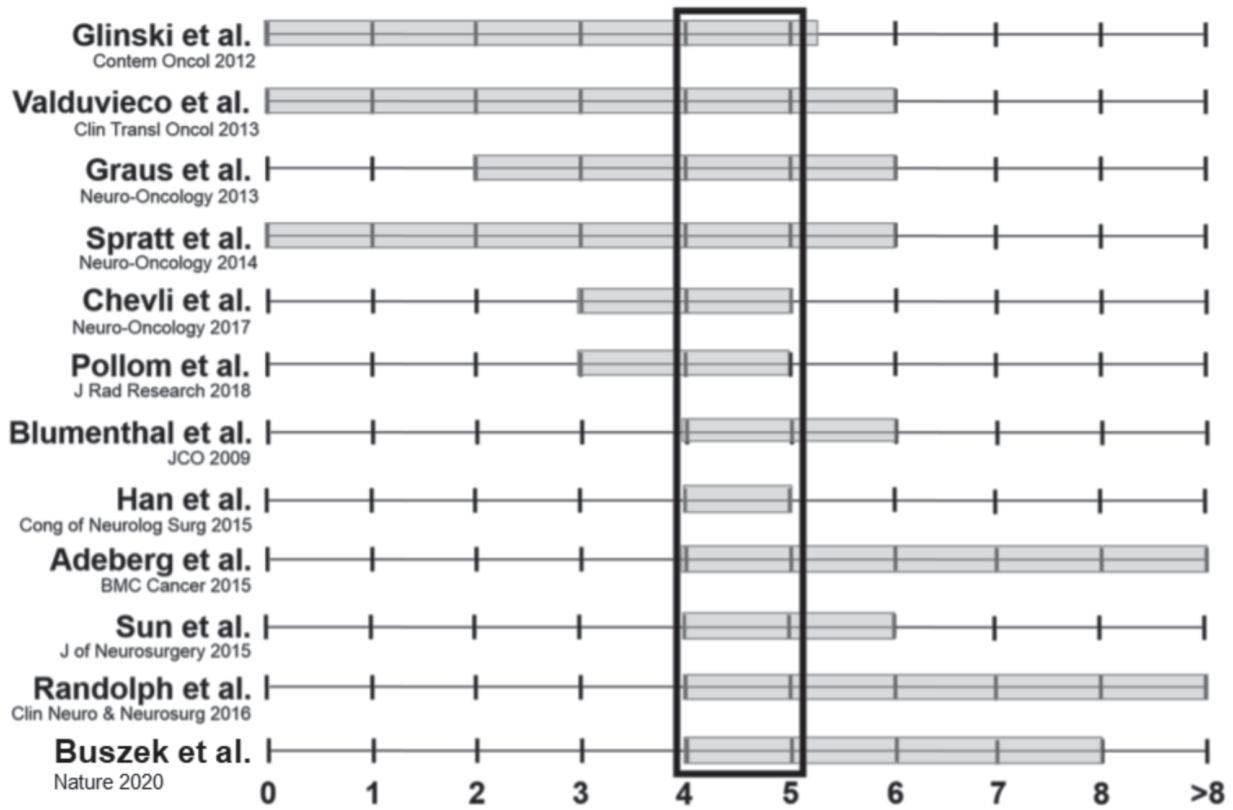


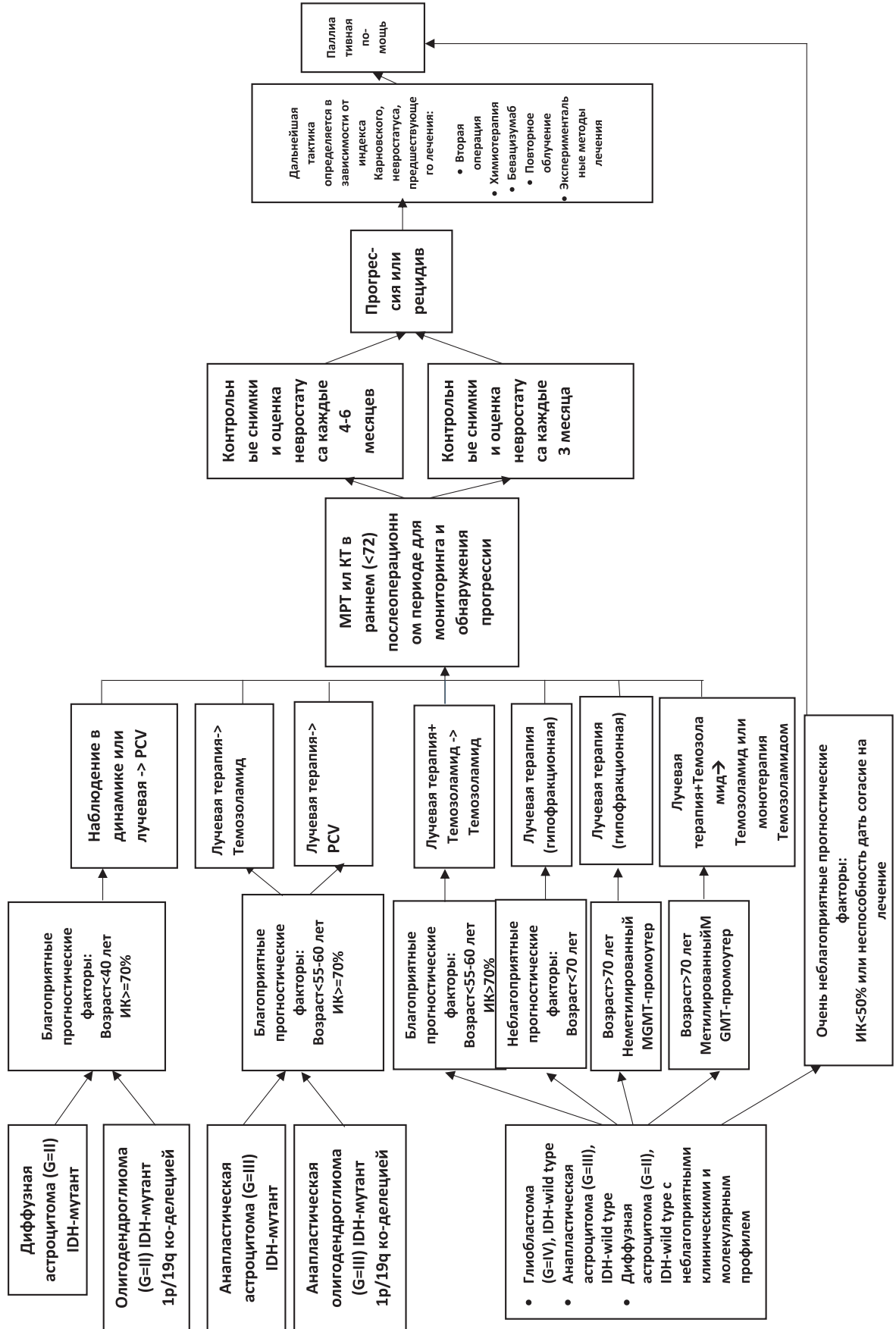
Рисунок 4 – Представлены данные (недели после операции) различных авторов, указывающих на оптимальный период проведения лучевой терапии, когда была достигнута максимальная выживаемость

В результате анализа, представленного Buszek S.M. et al. было обнаружено, что оптимальный срок для проведения лучевой терапии составляет 4-8 недели. Как мы видим на рисунке 4 мнения всех авторов сходятся к тому, что оптимальным

сроком проведения лучевой терапии является срок 4-5 недель. Это даёт пациентам дополнительное время для восстановления организма и заживления раны [27-28].

Таблица 1

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГЛИМАЛЬНОГО РЯДА. IDH = ИЗОЦИТРАДЕГИДРОГЕНАЗА, MGMT = O<sup>6</sup>-МЕТИЛГУАНИН ДНК-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА. PCV = ПРОКАРБАЗИН, ЛОМУСТИН И ВИНКРИСТИН [29]



### Оценка эффективности терапии глиобластом

В начале 90-х годов были предложены критерии текущего ответа злокачественных глиом на комбинированное лечение, получившие на-

звание критериев МакДональда (1990). Позже критерии МакДональда были пересмотрены и получили название Критерии оценки эффективности терапии злокачественных глиом RANO (Response Assessment in Neurooncology criteria) [30, 31].

Таблица 2

#### КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ (RANO)

Критерии	Полный ответ	Частичный ответ	Стабильная картина	Прогрессирование заболевания
T1-ВИ+С	нет	≥ 50%	< 50%, но > 25%	< 25%
T2-ВИ/ FLAIR	Стаб./уменьш.	Стаб./уменьш.	Стаб./уменьш.	Увеличение
Новое поражение	нет	нет	нет	Может быть
Гормоны	нет	Стаб./снижение	Стаб./снижение	Не учитывают
Клиника	Стаб./улучш.	Стаб./улучш.	Стаб./улучш.	Ухудшение
Критерии	все	все	все	любой

### Феномен псевдопрогрессии

Некоторые исследователи предполагают, что данный феномен встречается в той опухоли, в которой происходит метилирование фермента репарации ДНК - MGMT [32] хотя другие исследо-

вания не подтвердили это [33]. Если нет гистологического подтверждения опухоли и невозможно отличить истинную прогрессию от псевдопрогрессии, то выполняются перфузионные методы исследования [34, 35].

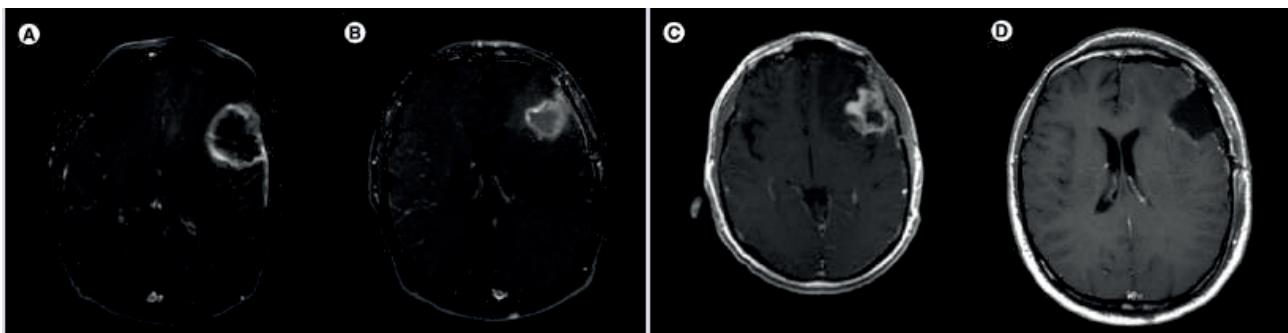


Рисунок 5 – МРТ с контрастным усилением в T1- режиме (аксиальные срезы):

А) До операции. В) После операции.

С) Усиление контрастности после лучевой терапии+темозоломид

Д) После ре-операции (гистология показала участки некроза без опухолевой ткани)

Если в течение первых 3-х месяцев после химиолучевой терапии в зоне облучения наблюдается усиление контрастного вещества, а пациент является клинически стабильным, то целесообразно продолжать лечение, наблюдая за пациентом

с помощью последовательной нейровизуализации (например, ежемесячно). Если же результаты сканирования головного мозга и ложа опухоли подтвердят псевдопрогрессию, то необходимо рассмотреть возможность отмены лечения [34].





Рисунок 6 – Варианты лучевой картины при псевдопрогрессии [36].

Примечание: СВФ-скорость кровотока, СВУ- объем кровотока

Таблица 3

**ОЖИДАЕМАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ ГЛИОМАХ [37]**

Тип и степень злокачественности	Средняя срок
<b>G=II</b>	
Астроцитома	7-10 лет
Олигодендроглиома*	> 10-15 лет
<b>G=III</b>	
Анапластическая астроцитома	3,5 лет
Анапластическая олигодендроглиома	> 10 лет
<b>G=IV</b>	
Глиобластома	15 месяцев, 2-летняя выживаемость 27%
<b>MGMT</b>	
Метилированный	23 месяца, 2-летняя выживаемость 49%
Неметилированный	13 месяцев, 2-летняя выживаемость 12%
<b>*- с 1p/19q-ко-делецией, MGMT-метил-гуанин-метил-трансфераза</b>	

Данные Hanna C. et al. подтверждают факт преимущества химиолучевой терапии над монотерапией, увеличивая выживаемость у пациентов с глиобластомой старше 65 лет, но при этом увеличивает риск тяжелых гематологических и тромбозных осложнений [38].

В систематическом обзоре Marengo-Hillebrand, L. et al. обнаружено статистически значимое увеличение выживаемости: темозоломид+лучевая терапия, с TTF-терапией как единственного дополнительного метода, одобренного FDA с 2015 года [39].

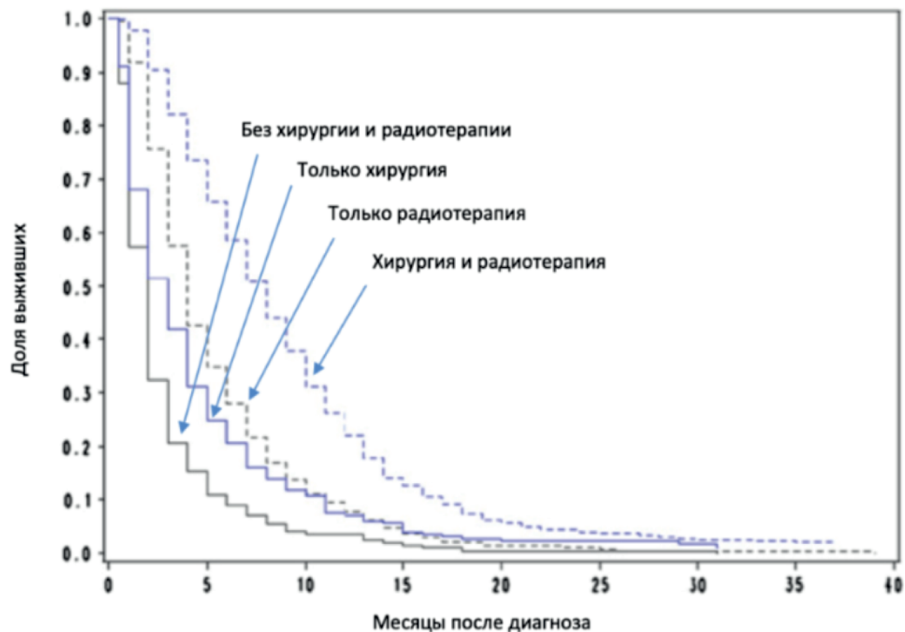


Рисунок 7 – Сравнение выживаемости при разных видах терапии [40, 41]

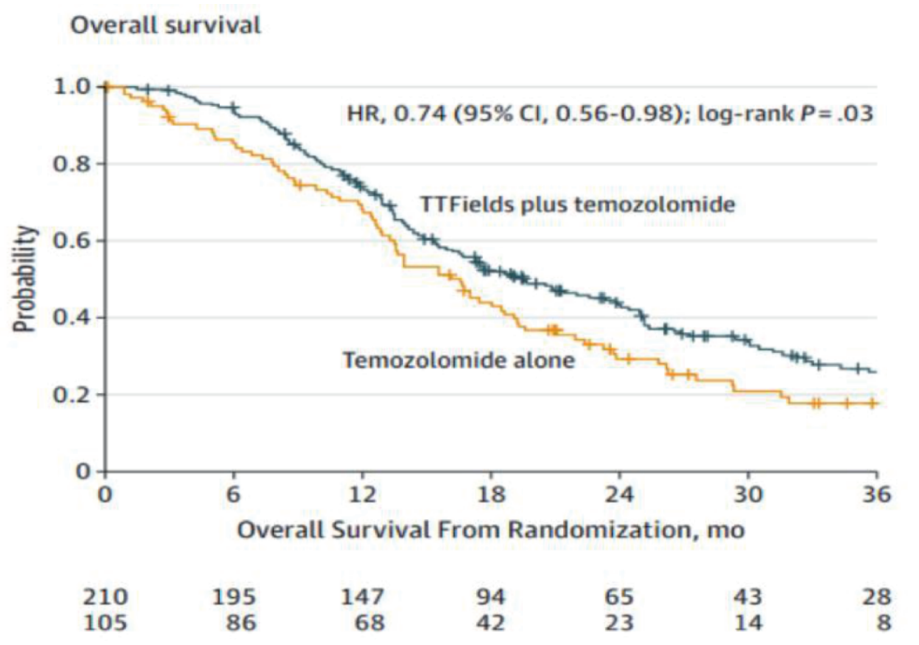


Рисунок 8 – Сравнение выживаемости при применении TTF-терапии с темозоломидом [42]

Также по представленным данным в мета-анализе, проведенном Nassiri F. et al. в 2019 году, более высокие цифры выживаемости показывает стандартная лучевая терапия с Темозоломидом [43].

#### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

К сожалению, глиобластома в конечном итоге рецидивирует почти у всех пациентов. Учитывая плохой прогноз и ограниченные возможности ле-

чения пациентов с глиобластомой, продолжается поиск новых терапевтических подходов к этому заболеванию [17]. Ввиду неудовлетворительного прогноза, акцент лечения в последнее время смещается на альтернативные методы адъювантного лечения [44].

#### Авастин

Успешно используется для лечения ряда онкологических заболеваний. Однако при глиобласто-





мах он показал не самые выдающиеся результаты: Авастин несколько увеличивает время до прогрессирования, но не влияет на выживаемость пациентов [45].

### **Иммунотерапия**

Противоопухолевые вакцины: дендритно-клеточная вакцина (DCVax-L), белки теплового шока, ингибиторы чекпойнта, химерные Т-клеточные рецепторы, а также виротерапия были предварительно опробованы на пациентах с глиобластомой с определённым успехом и безопасностью. Необходимо помнить, что имеются ограничения, связанные с риском развития аутоиммунных реакций. Иммунотерапия на данном этапе выглядит многообещающим методом, способным поменять парадигмы лечения злокачественной глиомы [44-48].

### **Кармустиновые «вафли» (КВ)**

Имплантаты с биodeградируемым соединением, содержащие 3,85% кармустина (BCNU, бисхлорэтилнитрозомочевины), размещаемые в ложе опухоли после его удаления. Медиана выживаемости значительно варьируется после имплантации КВ ввиду влияния таких факторов, как возраст, пол или рецидивирующее течение заболевания. По данным Champreaux C. et al., эффект терапии КВ более выраженный при одновременной химиолучевой терапии. Данная терапия была одобрена в США и Европе [49, 50].

### **Аскорбиновая кислота**

Побочные эффекты химиотерапии часто приводят к преждевременному прекращению лечения, приводящему к рецидиву опухоли и повышению смертности. Некоторые авторы предлагают аскорбиновую кислоту (АСК) в качестве дополнения к химиолучевой терапии, утверждая об увеличении безрецидивного периода и замедлении роста опухолевой ткани, уменьшении цитотоксического и генотоксического эффектов [51, 52]. По данным Ryszawy D. et al. АСК снижает пролиферативную активность и подвижность опухолевых клеток [53-56]. По данным Gokturk D. et al. противоопухолевые эффекты темозоломида могут усиливаться при сочетании с АСК [55]. Несмотря на многообещающие результаты, утверждения о применении АСК в лечении опухолей еще преждевременно, так как недостаточно данных, подтвержденных клиническими исследованиями [57-58].

### **ВЫВОДЫ**

Несмотря на развитие проводимой терапии, прогноз пациентов с глиобластомами остается не-

благоприятным. Для пациентов с недавно диагностированной глиомой высокой степени злокачественности в качестве начального этапа в лечении предпочтительна максимальная хирургическая резекция с сохранением неврологической функции. Хирургическая резекция глиальной опухоли с последующим комбинированным лечением является золотым стандартом. Если тотальная резекция опухоли невозможна, следует ограничиться субтотальной резекцией или стереотактической биопсией.

Определение биомаркеров (IDH, MGMT, 1p/19q ко-делецией) методом иммуногистохимии является жизненно важным для выбора химиолучевой терапии и дальнейшего прогноза заболевания с целью повышения качества и увеличения продолжительности жизни пациентов с глиобластомами [59, 60].

Ситуация с своевременной диагностикой и лечением осложняется тем, что глиобластома - это одна из самых гетерогенных опухолей: клинические проявления этой опухоли имеют различия не только между разными пациентами, у одного и того же пациента различные опухолевые клетки могут относиться к разным типам, могут эволюционировать в течение определённого времени. В результате анализа данных различных исследований доказано, что оптимальный срок для проведения лучевой терапии составляет в среднем 4-5 недели после операции. Что даёт пациенту время для послеоперационного восстановления. Для достижения определённого прогресса в лечении глиобластомы нужно полностью раскрыть патогенетические механизмы данной патологии, открыть новые мишени и диагностические методы, позволяющие выявлять болезнь в наиболее ранней стадии его развития.

Также стоит отметить огромную проблему управления медицинской помощи больным с глиобластомами головного мозга в Казахстане, ввиду отсутствия чёткой системы учёта, маршрутизации, динамического наблюдения пациентов с глиобластомами.

Для совершенствования медицинской помощи ключевую роль играют следующие факторы, которые в совокупности дают наиболее благоприятные прогнозы выживаемости и качества жизни пациентов:

- онкологическая настороженность врачей первичного звена по месту жительства;
- максимальная резекция опухоли с минимальным нарастанием неврологического дефици-



- та или сохранением неврологического статуса;
- гистологическая и иммунохимическая верификация;
- самоконтроль пациентов;
- вовремя проведенная и грамотно подобранная химиолучевая терапия;
- динамическое наблюдение совместно с радиологами на предмет прогрессии/ псевдопрогрессии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ostrom Q.T. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011 // *Neuro Oncol.* – 2014. – 16 (Suppl. 4). – iv1-iv63.
2. Gilbert M.R. et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – 370. – P. 699-708.
3. Omuro A. M., Faivre, S. et al. Lessons learned in the development of targeted therapy for malignant gliomas. // *Mol. Cancer Ther.* - 2007. - 6. – P. 1909–1919.
4. Woehrer A., Bauchet L. et al. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies // *Curr. Opin. Neurol.* – 2014. – 27. – P. 666–674.
5. Louis D.N., Ohgaki H. et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System // *Acta Neuropathol.* - 2007. – 114. – P. 97-109.
6. Андреевич Д.А. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: обзор литературы. // *Вестник Российского Научного Центра Рентгенорадиологии Минздрава России.* – 2013. - 1. – P. 13.
7. Дюсембеков Е.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика злокачественных опухолей головного мозга в Казахстане и оптимизация нейрохирургической помощи. - 2010. – с. 150-151.
8. Louis D.N., Ohgaki H. et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (Revised 4th edition). // IARC: Lyon. - 2016. – 408 p.
9. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathologica.* – 2016. – Vol. 131. – P. 803–820.
10. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *The Lancet Oncology.* – 2009. - 10(5). - P. 459–466.
11. Жетписбаев Б.Б., Кожаметова А.О. Патоморфологическая диагностика опухолей центральной нервной системы // *Методические рекомендации.* г. Нур-Султан, 2020 г.
12. Жетписбаев Б.Б., Ауэзова Р.Ж., Доскалиев А.Ж., Кожаметова А.О. Патоморфологическая характеристика IDH-1 иммунопозитивных глиобластом // XV юбилейная всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», СПб, 2016 г.
13. Жетписбаев Б.Б., Рыскельдиев Н.А., Ауэзова Р.Ж., Кожаметова А.О., Исаханова Б.А. Патоморфология глиобластом в зависимости от наличия мутации гена IDH1 // *Нейрохирургия и неврология Казахстана.* – 2016. - № 1 (42).
14. Auezova R., Ryskeldiev N., Doskaliyev A. et al. Association of preoperative levels of selected blood inflammatory markers with prognosis in gliomas // *OncoTargets and Therapy.* – 2016. - 9. – P. 6111-6117.
15. Tracy Batchelor. Treatment and prognosis of newly diagnosed glioblastoma in adults. –Nov. 2019.
16. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma, 2014. - Vol 15.
17. Weller M. et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. // *Lancet Oncol.* - 2014. – 15. – P. e395–e403.
18. Хирургическое удаление новообразований головного мозга с применением вспомогательных технологий (интраоперационного нейромониторинга, нейронавигации, интраоперационного контрастного усиления опухолевой ткани). // *Клинические протоколы МЗ РК,* 2019.



19. Cramer S.W., Chen C.C. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma // *Frontiers in Surgery*. - 2020.
20. Stummer W., Pichlmeier U. et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial // *Lancet Oncol.* -2006. - 7. -P. 392–401.
21. Акшулаков С.К., Рыскельдиев Н.А., Доскалиев А.Ж. Удаление глиальных опухолей высокой степени злокачественности с применением флуоресцентной навигации // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2015. - №3(40).
22. Floeth F.W., Sabel M., Ewelt C., Stummer W. Comparison of (18) F-FET PET and 5-ALA fluorescence in cerebral gliomas. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. - 2011 Apr. - 38(4). – P. 731–41.
23. Kostron H., Bauer R. Management of recurrent malignant glioma--neurosurgical strategies // *Wien Med Wochenschr.* - 2011 Jan. - 161(1-2). – P. 20-1.
24. Hayashi Y., Nakada M., Tanaka S. Implication of 5-aminolevulinic acid fluorescence of the ventricular wall for postoperative communicating hydrocephalus associated with cerebrospinal fluid dissemination in patients with glioblastoma multiforme: a report of 7 cases // *J Neurosurg.* – 2010 May. - 112(5).
25. Рыскельдиев Н.А., Карибай С.Д., Жумадильдина А.Ж. и др. Хирургическое лечение глиом головного мозга с использованием нейронавигационной системы // *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. – 2010. - №3 (20).
26. Esteves S., Alves M., Castel-Branco M., Stummer W.A Pilot Cost-Effectiveness Analysis of Treatments in Newly Diagnosed High-Grade Gliomas // *Neurosurgery*. - 2015. - 76(5). – P. 552–562.
27. Buszek S. M., Al Feghali K. A., Elhalawani H. et al. Optimal Timing of Radiotherapy Following Gross Total or Subtotal Resection of Glioblastoma: A Real-World Assessment using the National Cancer Database // *Scientific Reports*. - 2020. - 10(1).
28. Randolph D. M. II et al. Impact of timing of radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2016. – 151. - P. 73–78.
29. Weller M., van den Bent M., Tonn J.C., Stupp R. et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. // *Lancet*. – 2017. – Vol. 18.
30. Chukwueke U.N., Wen P.Y. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice // *CNS Oncol.* - 2019 Mar. - 8(1).
31. G´allego P´erez-Larraya J., Lahutte M., Petrirena G. et al. Response assessment in recurrent glioblastoma treated withirinotecan-bevacizumab: comparative analysis of the MacDonald, RECIST, RANO, and RECIST + F criteria. // *Neuro Oncol.* - 2012. - 14(5). - P. 667–673.
32. Reardon D.A., Ballman K.V., Buckner J.C. et al. Impact of imaging measurements on response assessment in glioblastoma clinical trials // *Neuro Oncol.* - 2014. - 16. - vii24–vii35.
33. Chakravarti A., Erkinen M.G., Nestler U. et al. Temozolomide-mediated radiation enhancement in glioblastoma: a report on underlying mechanisms // *Clin. Cancer Res.* - 2006. - 12(15). - 4738–4746.
34. Wick W., Chinot O.L., Bendszus M. et al. Evaluation of pseudoprogression rates and tumor progression patterns in a Phase III trial of bevacizumab plus radiotherapy/temozolomide for newly diagnosed glioblastoma // *Neuro Oncol.* – 2016. - 18(10). - P. 1434–1441.
35. Ellingson B.M., Wen P.Y., Cloughesy T.F. Modified criteria for radiographic response assessment in glioblastoma clinical trials // *Neurotherapeutics*. – 2017. -14(2). - P. 307–320.
36. Трофимова Т.Н. Нейрорадиология: оценка эффективности хирургии и комбинированной терапии глиом // *Практическая онкология*. – 2016. -17. - №1.
37. Stupp R., Brada M. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2015. - 25. - iii93–iii101.
38. Hanna C., Lawrie T.A., Rogozinska E. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2020. - 3.
39. Marenco-Hillebrand L., Wijesekera O., Suarez-Meade P. et al. Trends in glioblastoma: outcomes over time and type of intervention: a systematic evidence based analysis // *Journal of Neuro-Oncology*. - 2020.
40. Scott J., Tsai Y-Y., Chinnaiyan P., Yu H. Effectiveness of Radiotherapy for Elderly Patients With Glioblastoma // *Int J Radiat Oncol.* - 2011. - 81(1).
41. Zhu P., Zhu J-J. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism,



- efficacy, safety and future perspectives // *Chin Clin Oncol.* - 2017. - 6(4). – P. 41–41.
42. Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A. et al. Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. - 2015. - 314(23). – 43.
43. Nassiri F., Taslimi S., Wang J. Z. et al. Determining the optimal adjuvant therapy for improving survival in elderly patients with glioblastoma: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Cancer Research.* - 2020.
44. Emaad Khansur et al. Novel Immunotherapeutics for Treatment of Glioblastoma: The Last Decade of Research // *Cancer Investigation.* - 2019.
45. Fu P., He Y-S., Huang Q., Ding T. Bevacizumab treatment for newly diagnosed glioblastoma: Systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Mol Clin Oncol.* – 2016. - 4 (5).
46. Desai R., Suryadevara C.M., Batich K.A. et al. Emerging immunotherapies for glioblastoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* - 2016. - 21(2). – P. 133–145.
47. Liau L.M., Ashkan K., Tran D.D. First results on survival from a large Phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma // *Journal of Translational Medicine.* - 2018. - 16(1).
48. Олюшин В.Е., Улитин А.Ю., Тастанбеков М.М. Нестандартные методы в комплексном лечении больных злокачественными глиомами // Тезисы XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. - 2020. - С. 769.
49. Kleinberg L. Polifeprosan 20, 3.85% carmustine slow release wafer in malignant glioma: patient selection and perspectives on a low-burden therapy // *Patient Preference and Adherence.* - 2016. - Vol. 10. – P. 2397–2406.
50. Champeaux C., Weller J. Implantation of carmustine wafers (Gliadel®) for high-grade glioma treatment. A 9-year nationwide retrospective study // *Journal of Neuro-Oncology.* - 2020.
51. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions // *J. Carcinog.* - 2006. - 5(14).
52. Park S. The effects of high concentrations of vitamin C on cancer cells // *Nutrients.* – 2013. - 5. – P. 3496–3505.
53. Ryszawy D., Pudełek M., Catapano J. et al. High doses of sodium ascorbate interfere with the expansion of glioblastoma multiforme cells in vitro and in vivo // *Life Sciences.* - 2019.
54. Baillie N., Carr A., Peng S. The Use of Intravenous Vitamin C as a Supportive Therapy for a Patient with Glioblastoma Multiforme // *Antioxidants.* – 2018. - 7(9).
55. Gokturk D., Kelebek H., Ceylan S., Yilmaz D.M. The Effect of Ascorbic Acid over the Etoposide- and Temozolomide-Mediated Cytotoxicity in Glioblastoma Cell Culture: A Molecular Study // *Turk Neurosurg.* – 2018. - 28 (1). - P13-18.
56. Koumariou A., Kaltsas G., Kulke M.H. et al. Temozolomide in advanced neuroendocrine neoplasms: pharmacological and clinical aspects // *Neuroendocrinology.* – 2015. – 101. – P. 274-288.
57. Abou-Jawde R.M., Reed J., Kelly M., et al. Efficacy and safety results with the combination therapy of arsenic trioxide, dexamethasone, and ascorbic acid in multiple myeloma patients: a phase 2 trial // *Med. Oncol.* – 2006. – 23. – P. 263–272.
58. Welch J.S., Klco J.M., Gao F., et al., Combination decitabine, arsenic trioxide, and ascorbic acid for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a phase I study // *Am. J. Hematol.* – 2011. – 86. – P. 796–800.
59. Nizamutdinov D., Jad A. Dandashi et al. Survival Outcomes Prognostication in Glioblastoma Diagnosed Patients // *World Neurosurg.* – 2018. - 109. – P.67–74.
60. Zhou L., Tang H., Wang F. et al. Bioinformatics analyses of significant genes, related pathways and candidate prognostic biomarkers in glioblastoma // *Molecular Medicine Reports.* – 2018. - 18. –P. 4185-4196.

Н.А. Рыскельдиев (м.ғ.к.)<sup>1</sup>, Б.Б. Жетписбаев<sup>1</sup>, Х.А. Мустафин (PhD)<sup>1</sup>, Д.К. Тельтаев (м.ғ.к.)<sup>1</sup>,  
А.Ж. Доскалиев (PhD)<sup>1</sup>, Н.А. Нұрақай<sup>1</sup>, Д.Т. Бердибаева<sup>1</sup>, Г.К. Нургазина (м.ғ.д.)<sup>2</sup>, А.Н. Амирбек<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>2</sup> Халықаралық қоғамдық денсаулық сақтау институты, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>3</sup> «Л.Н.Гумиев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## МИ ГЛИОБЛАСТОМАСЫ БАР НАУҚАСТАРҒА МЕДИЦИНАЛЫҚ КӨМЕКТІ БАСҚАРУДЫ ОҢТАЙЛАНДЫРУ

Бұл мақалада біз ми глиобластомасының диагностикасы мен емі, максимальды хирургиялық резекция, патогенетикалық механизмдердің маңыздылығы, аралас емдеудің түрлері, сәулелік терапияның оңтайлы кезеңі және орташа өмір сүру туралы мақалаларға әдеби шолу жасадық.

**Негізгі сөздер:** глиобластома, сәулелі химиялық терапия, 5-АЛҚ, емдеу әдістері, медициналық көмек.

N.A. Ryskeldiev<sup>1</sup>, B.B. Zhetpisbayev<sup>1</sup>, K.A. Mustafin<sup>1</sup>, D.K. Teltaev<sup>1</sup>, A.Zh. Doskaliyev<sup>1</sup>, N.A. Nurakay<sup>1</sup>,  
D.T. Berdibayeva<sup>1</sup>, G.K. Nurgazina<sup>2</sup>, A.N. Amirbek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> «National Centre for Neurosurgery» JSC, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> International Institute of Public Health, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## IMPROVEMENT OF MEDICAL ASSISTANCE TO PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS

In this article, we provided a literary review of articles on the diagnosis and treatment of brain glioblastomas, maximum of surgical resection, the importance of pathogenetic mechanisms, types of combined treatment, optimal period of radiation therapy and average survival.

**Keywords:** glioblastoma, chemotherapy, 5-ALA (aminolevulinic acid), methods of treatment, medical service.