

АНАЛИЗ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ ПАРАМЕТРОВ И ФАКТОРОВ РАДИОТЕРАПИИ ВНУТРИМОЗГОВЫХ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Милюков С. М., Чибисов С. М., Меладзе З. А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва, Россия, e-mail: docsemi@yandex.ru

Ретроспективный анализ был проведен на основе клинического материала, собранного с 2003 по 2014 год в радиотерапевтической клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ (РНЦРР). Всего в исследование было включено 52 пациента. Всем пациентам на первом этапе лечения была выполнена хирургическая операция или стереотаксическая биопсия. В дальнейшем все пациенты прошли курс дистанционной лучевой терапии. Следует отметить, что некоторым пациентам также проводилась химиотерапия. Проведена оценка показателя общей кумулятивной болезни специфической выживаемости методом Каплана – Майера с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Достоверных статистических различий при анализе общей болезнь-специфической выживаемости по уровню суммарной очаговой дозы и времени до начала радиотерапии получено не было. Режим фракционирования с разовой очаговой дозой 2 Гр показал преимущество по сравнению с режимом гипофракционирования (разовая очаговая доза 3 Гр). Также статистически достоверные различия получены по показателю общей болезнь-специфической выживаемости при анализе степени прецизионности радиотерапии и количества фракций за курс радиотерапии. Современные программы радиотерапии с режимом стандартного фракционирования разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр, ритмом облучения 5 дней в неделю ежедневно, одной фракцией радиотерапии в день, суммарной очаговой дозой 45–54Гр за курс лечения являются в настоящее время оптимальными. Режим гипофракционирования с разовой очаговой дозой 3Гр при лечении пациентов с внутримозговыми супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности показал меньшую эффективность, чем режим стандартного фракционирования.

Ключевые слова: инфильтративные глиомы головного мозга низкой степени злокачественности (WHO Grade II), параметры и факторы радиотерапии, общая болезнь-специфическая выживаемость.

ANALYSIS OF THE MOST RELEVANT PARAMETERS AND FACTORS OF RADIOTHERAPY OF SUPRATENTORIAL INFILTRATIVE INTRACEREBRAL GLIOMAS LOW-GRADE

Milyukov S. M., Chibisov S. M., Meladze S. A.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, e-mail: docsemi@yandex.ru

Objectives: Analysis of the most important parameters and factors of radiotherapy of the supratentorial infiltrative low-grade gliomas. (LGG). **Materials and methods:** 52 patients with morphologically proven low grade cerebral gliomas participated in our study. In 25 patients was found grade II, diffuse astrocytoma – 35 (67 %), oligoastrocytoma – 7 (14 %), oligodendroglioma – 10 (19 %). We analyzed the cumulative overall survival using the Kaplan – Meier analysis. **Results:** According to our research, 2 Gy dose per fraction, ≥ 30 fractions and conformal radiotherapy improve the cumulative overall survival. Time period before radiotherapy following surgery and total dose of radiotherapy had no effect on the outcome of LGG treatment. **Conclusion:** Standard radiation therapy (2 Gy dose per fraction, total dose 45–54 Gy and > 54 Gy) improve the cumulative overall survival. Hypofractionated radiotherapy regimen (3 Gy dose per fraction, total dose 45–54 Gy and > 54 Gy) decrease the cumulative overall survival.

Keywords: infiltrative low-grade cerebral gliomas (LGG) (WHO Grade II), parameters and factors of radiotherapy, the cumulative overall survival.

Внутричерепные инфильтративные глиомы у взрослых составляют менее 2 % в структуре солидных опухолей различной локализации [8] и около 50 % от всех злокачественных опухолей головного мозга [5]. Согласно опубликованным в 2014 г. первым результатам «Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии

злокачественных глиом» в распределении по морфологической структуре глиальных опухолей преобладала глиобластома (69 %), в то время как распределение глиальных опухоли 2-й степени злокачественности (WHO Grade II) было следующим: диффузная астроцитома – 10,4 %, олигодендроглиома – 2,7 %, олигоастроцитома – 0,2 % [4]. Необходимо отметить, что после проведенного лечения глиальных опухолей развиваются рецидивы практически у всех пациентов в сроки, зависящие от гистологического типа опухоли [5].

В настоящее время в современных стандартах лечения для опухолей глиального ряда высокой степени злокачественности радиотерапия (РТ) является обязательным компонентом комплексного лечения [3, 10], а для внутричерепных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ) необходимость проведения радиотерапии определяется принадлежностью к прогностической группе и радикальностью хирургического удаления опухолевого образования [3, 9, 10]. При проведении радиотерапии рекомендуется использовать режим стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2 Гр ритмом облучения 5 дней в неделю ежедневно (2 дня перерыв) с подведением суммарной очаговой дозы (СОД) для глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II) 45–54Гр, для глиом высокой степени злокачественности (WHO Grade III) 54–60 Гр, а для глиобластомы (WHO Grade IV) не менее 60Гр [3, 10]. В то же время продолжают исследования по поиску новых режимов фракционирования, которые могли бы повысить эффективность лечения и сократить сроки проведения радиотерапии. В научной литературе чаще встречаются исследования, посвященные исследованию различных режимов гипофракционирования [1, 2, 6] и гиперфракционирования [7], которые показывают эффективность, сопоставимую со стандартным режимом фракционирования. Важную роль при проведении различных режимов фракционирования играет расчет суммарных очаговых доз радиотерапии, которые являются количественным эквивалентом биологического действия ионизирующего излучения в клинической практике. Одна из таких методик расчетов СОД носит название модели ВДФ (время – доза – фракционирование). Данная концепция была создана путем математической интерпретации результатов клинических наблюдений и радиобиологических экспериментов. Формула расчета фактора ВДФ имеет следующий вид: $ВДФ = N d^{1,538} (T/N)^{-0,169} 10^{-3}$, где d – разовая доза облучения здорового органа (сГр), T – длительность курса лечения (сутки), N – число фракций облучения. Предельное значение ВДФ составляет 100 единиц [2]. В последние годы в связи с усовершенствованием радиологического оборудования появилась возможность проводить конформную радиотерапию с формированием объема облучения точно по контуру опухоли, получать более гомогенное распределение дозы в мишени облучения, что обусловило

создание предпосылок для повышения эффективности лечения, минимизации побочных проявлений без эскалации суммарной очаговой дозы. При проведении облучения ГНСЗ рекомендуется использовать методики конформной радиотерапии [9].

Цель исследования. Разработка новых эффективных режимов фракционирования радиотерапии, улучшающих отдаленные и непосредственные результаты комбинированного и комплексного лечения внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II).

Материалы и методы

Ретроспективный анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии был проведен на основе клинического материала, собранного с 2003 по 2014 год в радиотерапевтической клинике ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ (РНЦРР). Всего в исследование было включено 52 пациента. Необходимо отметить, что у всех пациентов диагноз был морфологически подтвержден. При этом у 35 пациентов (67 %) была диагностирована диффузная астроцитома, у 10 (19 %) – олигодендроглиома и у 7 пациентов (14 %) – олигоастроцитома. В исследование включались только пациенты, у которых согласно морфологической классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2007 г. степень злокачественности была WHO Grade II. Среди 52 пациентов было 23 женщины (44 %) и 29 мужчин (56 %), средний возраст которых составил 39,50 лет (стандартное отклонение +/-12,09), а медиана возраста 37,32 лет. Также у пациентов до начала лечения оценивались размеры и локализация опухоли, уровень неврологического дефицита и функциональное состояние пациентов, что рекомендуется учитывать в современных стандартах лечения внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. Принадлежность пациента к той или иной прогностической группе EORTC является ключевым при принятии решения о тактике лечения [3, 9]. В общей исследуемой группе пациентов к благоприятной прогностической группе отнесены 32 пациента (62 %), а к неблагоприятной группе прогноза 20 пациентов (38 %).

На первом этапе специального лечения 31 пациенту (60 %) было проведено хирургическое лечение в виде тотального удаления опухоли (12 пациентов, 23 %) или субтотальной ее резекция (19 пациентов, 37 %), а 21 пациенту (40 %) с целью верификации диагноза выполнена стереотаксическая биопсия опухоли (СТБ). В последующем всем пациентам проводилась адъювантная дистанционная радиотерапия с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8Гр, 2Гр и 3Гр (облучение проводилось ежедневно в течение 5 дней, 2 дня перерыва), при этом суммарная очаговая доза (СОД) составила от 45Гр до 64Гр, и лишь у одного пациента СОД составила по результатам лечения 36Гр (расчет эквивалентной суммарной очаговой дозы радиотерапии проводился по модели ВДФ для режима

стандартного фракционирования РОД 2Гр с ритмом облучения 5 дней в неделю ежедневно). Следует заметить, что 44 пациента (85 %) прошли курс радиотерапии на 2 этапе комбинированного или комплексного лечения, а 8 пациентов (15 %), у которых на 1 этапе лечения была выполнена СТБ, прошли курс радиотерапии на 3 этапе комплексного лечения после химиотерапии. Объем облучения включал в себя зону послеоперационных изменений (при тотальном удалении опухоли), остаточную опухоль (если была проведена субтотальная резекция опухолевого образования) или первичную опухоль (при проведении на 1 этапе лечения СТБ), а также зону возможного субклинического распространения опухолевого процесса. Всем пациентам до начала лечения проводилось МРТ головного мозга в режимах T1, T1 с контрастом, T2 и FLAIR. Показанием для проведения радиотерапии пациентам с ГНСЗ являлось наличие одного из следующих критериев: отсутствие у пациента на первом этапе комплексного или комбинированного лечения хирургической операции, наличие у пациента остаточной опухоли после хирургического вмешательства, принадлежность пациента к неблагоприятной прогностической группе. В целом в рамках комплексного лечения 19 пациентам (37 %) из общей исследуемой группы проводилось химиолучевое лечение. При этом 10 пациентам химиотерапия была проведена на 2 этапе лечения, 9 пациентам – на 3 этапе лечения. Общими показаниями для проведения ХТ независимо от этапа комплексного лечения являлось наличие у пациентов остаточной опухоли или отсутствие хирургической операции в сочетании с принадлежностью пациентов к неблагоприятной прогностической группе. Проведение химиотерапии на 2 этапе лечения осуществлялось только пациентам, которым не была выполнена тотальная или субтотальная резекция опухоли, а также отмечалось наличие у них уровня Индекса Карновского 70 % и ниже. В данном исследовании у пациентов, получавших химиотерапию, было несколько различных схем лечения, а именно: PCV (Прокарбазин + Ломустин + Винкристин), Нидран (Нимустин) + Винкристин, Нидран (Нимустин) + Ломустин, Винкристин + Ломустин, Ломустин, Натулан (Прокарбазин), Мюстофоран (Фотемустин), Темозоломид, Темозоломид + Кармустин, Темозоломид + Ломустин (количество курсов ХТ, сочетание и последовательность схем ХТ у различных пациентов варьировало в зависимости от клинической ситуации, гистологии опухоли).

В настоящее время в информационной аналитическо-статистической базе кафедры онкологии и рентгенорадиологии РУДН интегрированы более 100 различных параметрических и непараметрических факторов на каждого пролеченного пациента. При расчете кумулятивной болезнью-специфической выживаемости для анализа результатов лечения применялся математический метод Каплан – Майера с использованием статистического критерия Log Rank (Mantel-Cox), а вычисление непосредственных

результатов выполнялось по вышеуказанному методу статистической обработке с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics.

Результаты исследования

Рассмотрено значение наиболее важных параметров и факторов радиотерапии, оценка которых в то же время доступна в повседневной практике врачу радиотерапевту (или врачу радиационному онкологу). В исследование включены такие факторы и параметры РТ, как разовая очаговая доза (РОД), суммарная очаговая доза (СОД), количество фракций радиотерапии за курс лечения, прецизионность радиотерапии, время до начала проведения радиотерапии после хирургического вмешательства.

Общая выживаемость больных с ГНСЗ в зависимости от разовой очаговой дозы

В данном исследовании проведена оценка эффективности стандартного режима фракционирования (РОД 1,8–2Гр, ритм облучения 5 раз в неделю ежедневно) и режима гипофракционирования (РОД 3Гр, ритм облучения 5 раз в неделю). При этом было выделено несколько групп сравнения. Группы фракционирования с РОД 1,8Гр и 2Гр, РОД 3Гр, а также группа, в которой у пациентов проводилась РТ с РОД 2Гр и 3Гр за курс лечения (ритм облучения 5 фракций в неделю). Необходимо отметить, что во всех группах сравнения независимо от разовой очаговой дозы подводилась эквивалентная суммарная очаговая доза. Лучшие результаты показал режим стандартного фракционирования с РОД 1,8Гр и 2Гр, при котором отмечались наиболее высокие показатели 2-х летней и 5-ти летней общей болезнь-специфической выживаемости (табл. 1). Полученные различия между группами сравнения по уровню показателя общей болезнь-специфической выживаемости оказались статистически достоверными.

Таблица 1

Показатели кумулятивной общей болезнь-специфической выживаемости по группам сравнения в зависимости от разовой очаговой дозы

Параметры РТ	N	2-х летняя ОВ (%)	5-ти летняя ОВ (%)	Среднее ОВ (95 % CI)	Медиана ОВ (95 % CI)	P
РОД						0,000
2Гр	28	100 %	96 %	5,56 лет (4,53–6,67)	4,89 лет (3,88–6,45)	
2-3Гр	15	67 %	59 %	4,38 лет (3,12–5,85)	3,98 лет (1,96–4,95)	
3Гр	9	44 %	---	1,65 лет (1,17–2,10)	1,64 лет (1,00–2,42)	

Общая выживаемость больных с ГНСЗ в зависимости от суммарной очаговой дозы

Согласно современным рекомендациям при проведении курса радикальной РТ у пациентов с ГНСЗ по итогам курса лечения СОД должна составлять 45–54Гр. В данном исследовании проведено сравнение группы пациентов с СОД 45–54Гр и группы пациентов, в которой отмечалась эскалация СОД (то есть СОД составила более 54Гр). Следует отметить, что показатели 2-х летней и 5-ти летней общей болезнь-специфической выживаемости статистически значимо между группами сравнения не различались (табл. 2).

Таблица 2

Показатели кумулятивной общей болезнь-специфической выживаемости по группам сравнения в зависимости от суммарной очаговой дозы

Параметры РТ	N	2-х летняя ОВ (%)	5-ти летняя ОВ (%)	Среднее ОВ (95 % CI)	Медиана ОВ (95 % CI)	P
СОД						0,597
45-54Гр	15	80 %	80 %	4,00 лет (2,92–5,01)	4,32 лет (2,32–4,86)	
> 54Гр	36	80 %	69 %	4,63 лет (3,61–5,71)	3,56 лет (2,40–3,82)	

Общая выживаемость больных с ГНСЗ в зависимости от общего количества фракций за курс лечения

Все пациенты в зависимости от количества фракций за курс лечения были разделены на три группы. При этом отмечались статистически достоверные различия между группами сравнения показателей 2-х летней ОВ и 5-летней ОВ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели кумулятивной общей болезнь-специфической выживаемости по группам сравнения в зависимости от количества фракций за курс радиотерапии.

Параметры РТ	N	2-х летняя ОВ (%)	5-ти летняя ОВ (%)	Среднее ОВ (95 % CI)	Медиана ОВ (95 % CI)	P
Количество фракций						0,001
< 20	17	59 %	42 %	3,04 лет (1,96–4,18)	2,41 лет (1,46–3,55)	

20-29	21	86 %	80 %	4,00 лет (3,20-4,97)	4,09 лет (2,40-4,65)	
≥ 30	14	100 %	100 %	7,19 лет (5,59–8,83)	7,02 лет (5,55–9,34)	

Общая выживаемость больных с ГНСЗ в зависимости от прецизионности РТ

Проведено сравнение 2-х групп пациентов, получавших конвенциональную и конформную РТ. При этом показатель 2-х летней ОВ и 5-летней ОВ в группе с конвенциональной РТ был меньше по сравнению с группой конформной РТ. Различия оказались значимыми (табл. 4).

Таблица 4

Показатели кумулятивной общей болезнь-специфической выживаемости по группам сравнения в зависимости от прецизионности радиотерапии

Параметры РТ	N	2-х летняя ОВ (%)	5-ти летняя ОВ (%)	Среднее ОВ (95 % CI)	Медиана ОВ (95 % CI)	P
Прецизионность радиотерапии						0,042
Конвенциональная	36	72 %	65 %	3,90 лет (3,12–4,73)	3,35 лет (2,35–4,43)	
Конформная	16	100 %	93 %	5,98 лет (4,42–7,50)	5,55 лет (3,65–7,38)	

Общая выживаемость больных с ГНСЗ в зависимости от времени до начала РТ после хирургического вмешательства

Были выделены 3 группы сравнения, а именно: пациенты, у которых проведение курса РТ было начато до 4 недель включительно после хирургического вмешательства (тотальная или субтотальная резекция опухоли, СТБ), пациенты, проходившие РТ более чем, через 4 недели после хирургического вмешательства, и пациенты, у которых РТ была проведена на 3 этапе комплексного лечения после химиотерапии. Различия между группами сравнения по показателю 2-х летней ОВ и 5-летней ОВ оказались статистически незначимыми (табл. 5).

Таблица 5

Показатели кумулятивной общей болезнь-специфической выживаемости по группам сравнения в зависимости от времени до начала РТ после хирургического вмешательства

Факторы РТ	N	2-х летняя ОВ (%)	5-ти летняя ОВ (%)	Среднее ОВ (95 % CI)	Медиана ОВ (95 % CI)	Значение P
Время до начала РТ						0,934
≤ 4 недель	10	79 %	79 %	4,72 лет (3,02–6,43)	4,84 лет (1,58–7,02)	
> 4 недель	34	79 %	71 %	4,35 лет (3,42–5,46)	3,44 лет (2,45–4,41)	
РТ проведена на 3 этапе лечения после ХТ	8	88 %	75 %	5,16 лет (3,45–6,60)	4,84 лет (3,24–6,88)	

Заключение

Результаты проведенного анализа различных параметров и факторов радиотерапии показали, что существующие программы РТ с режимом стандартного фракционирования РОД 1,8-2 Гр, ритмом облучения 5 дней в неделю ежедневно, одной фракцией радиотерапии в день, СОД 45-54Гр за курс лечения являются в настоящее время оптимальными. Время проведения РТ существенно не влияет на результаты лечения. При увеличении количества фракций за курс лечения при СОД-эквивалентных режимах РТ лучшие результаты были получены в группе с наибольшим количеством фракций (30 и более), что, по всей видимости, говорит о необходимости проведения радиотерапии в режиме гиперфракционирования для пациентов с ГНСЗ. Конформная РТ показала свою большую значимость по сравнению с конвенциональной. Тем не менее окончательные выводы о значимости того или иного параметра и фактора радиотерапии можно будет делать лишь после проведения многофакторного анализа.

Список литературы

1. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Выбор программ лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности // Нейрохирургия. 2013. № 4. С. 26-32.
2. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Милюков С.М., Даценко П.В. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время – доза – фракционирование) // Вопросы онкологии. 2013. Т.59. № 5. С. 629-635.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSCCO) / под редакцией В.М. Моисеенко. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов,

2014. С. 48-74.

4. Смолин А.В., Бекашев А.Х., Кобяков Г.Л. и др. Первые результаты Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом. // Современная онкология. 2014; 02: 50-55.
5. Dhermain F, de Crevoisier R, Parker F, et al. Role of radiotherapy in recurrent gliomas. BullCancer. 2004 Nov;91(11):883-9 [ArticleinFrench].
6. Hadjipanayis CG, Kondziolka D, Flickinger JC et. al. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas.// Neurosurg Focus. 2003 May 15;14(5):e15.
7. Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D et. al. Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma. A phase II study // RadiotherOncol. 1998 Oct; 49(1):49-54.
8. Ohgaki H. Epidemiology of Brain Tumors / in: M. Verma (ed.), Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology, Vol. 472. Humana Press 2009. P. 323-42.
9. Soffietti R, Baumert BG, Bello L et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. Eur J Neurol 2010; 17: 1124-33.
10. Stupp G, Brada M, van den Bent MJ et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. // Ann Oncol. 2014 Sep; 25Suppl 3:P.93-101.

Рецензенты:

Шастун С.А., д.м.н., профессор кафедры физиологии РУДН, г. Москва;

Сяткин С.П., д.м.н., профессор кафедры биохимии РУДН, г. Москва.