

Результаты лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности (пилотное исследование)

© В.А. ГЕРАСИМОВ, А.А. БЕЛИКОВА, Р.Н. ПЛАВНИК, П.В. ДАЦЕНКО

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — представить итоговые показатели общей выживаемости.

Материал и методы. С августа 2013 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена проходили лечение 50 пациентов с верифицированными глиомами высокой степени злокачественности, глиома grade 3 диагностирована у 11 (22%), grade 4 — у 39 (78%) больных. У каждого больного расчет суммарных изоэффективных доз осуществляли по индивидуальному значению средней разовой дозы по формуле определения LQED₂ (H. Withers, 1992) с $\alpha/\beta=8,5$ Гр. Темозоламид включен в программу лекарственного лечения 1-й линии у 45 (90%) пациентов, у остальных использовали другие препараты.

Результаты. Всего умерли 44 (88%) пациента из 50, медиана выживаемости (MS) составила 17,6 мес (10,9—24,3), при СВМ — 17,1 мес, при глиомах grade 3 — 46,9 мес ($p=0,024$). С помощью регрессионной модели выживаемости Кокса выделено два наиболее значимых фактора, влияющих на показатели общей выживаемости. Этими предикторами стали срок возникновения первого рецидива в месяцах (Exp(B) 0,892; $p=0,000$) и используемый бевацизумаб (авастин) в качестве лекарственной терапии 2-й линии (Exp(B) 0,116; $p=0,000$). Назначение авастина в качестве лекарственного препарата 2-й линии является основным предиктором длительной выживаемости. Медиана выживаемости (MS) в группе с авестином ($n=30$) по данным монофакторного анализа достоверно выше ($p=0,000$): 27,2 мес против 10,5 мес в группе без бевацизумаба. У пациентов с глиобластомой в группе с уровнем изоэффективной дозы (60Гу и более) MS составила 23,5 мес, с более низким уровнем (менее 60 Гр) — только 11,8 мес (Log Rank 0,049, Breslow 0,004). В живых не осталось ни одного пациента, леченного с применением изоэффективной дозы более 60 Гр ($n=21$), поэтому медиану дожития 23,5 мес следует признать итоговой. В группе LQED₂ (менее 60 Гу) живы на январь 2019 г. 2 (11,1%). Выделен еще ряд значимых факторов, влияющих на показатели общей выживаемости. Этими параметрами, кроме уровня изоэффективной дозы ($p=0,044$) и терапии бевацизумабом ($p=0,000$), стали возраст (<50 лет; $p=0,003$), статус индекса Карновского до специального лечения (<80%; $p=0,001$) и до начала лучевой терапии (<70%; $p=0,016$). Всего в пилотном исследовании зафиксировано 5 радионекрозов, из них 4 носили симптомный характер. Медиана общей выживаемости у пациентов с перенесенным радионекрозом составила 25,02 мес (16,3—34,1).

Выводы. Целесообразность применения более интенсивных режимов лучевой терапии подтверждена для глиом с набором неблагоприятных факторов прогноза. Возраст старше 50 лет и морфологически более злокачественная форма опухоли (глиобластома) являются предикторами, позволяющими повышать изоэффективный уровень дозы. При этом функциональный статус пациента перед началом лучевой терапии должен быть не ниже 70%.

Ключевые слова: глиомы высокой степени злокачественности, лучевая терапия, общая выживаемость.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Герасимов В.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3443-7633>, e-mail: docgva@yandex.ru;
Беликова А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6881-0427>, e-mail: moretaim@gmail.com;
Плавник Р.Н. — e-mail: discoshev@gmail.com;
Дацинко П.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9808-2328>; e-mail: pdacenko@rambler.ru
Автор, ответственный за переписку: Дацинко П.В. — e-mail: pdacenko@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Герасимов В.А., Беликова А.А., Плавник Р.Н., Дацинко П.В. Результаты лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности (пилотное исследование). *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2019;8(4):250-257. <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041250>

Results of radiation therapy with the prescribed dose of 3 Gy for high-grade gliomas (a pilot study)

V.A. GERASIMOV, A.A. BELIKOVA, R.N. PLAVNIK, P.V. DATSENKO

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective — to present final overall survival rates.

Subject and methods. Since August 2013, the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute has treated 50 patients with verified high-grade gliomas; grades 3 and 4 glioma was diagnosed in 11 (22%) and 39 (78%) patients, respectively. For each patient, the total isoeffective doses were calculated according to the individual average single dose using the LQED₂ formula (H. Withers, 1992) with $\alpha/\beta = 8.5$ Gy. Temozolomide is included in a first-line drug treatment program for 45 (90%) patients; the remaining cases used other drugs.

Results. A total of 44 (88%) of the 50 patients died; the median survival (MS) was 17.6 (10.9—24.3) months, that in glioblastoma (GBL) and grade 3 gliomas was 17.1 and 46.9 months, respectively ($p=0.024$). The Cox regression survival model was used to identify two of the most significant factors influencing overall survival rates. These predictors were the onset of a first recurrence in months (Exp(B) 0.892; $p=0.000$) and bevacizumab (avastin) used as a second-line drug (Exp(B) 0.116; $p=0.000$). The prescription of avastin as a second line drug is the main predictor of long-term survival. Unifactorial analysis revealed that MS in the avastin group ($n=30$) was significantly higher: 27.2 versus 10.5 months in the non-bevacizumab group ($p=0.000$). MS was 23.5 months in patients with GBL receiving an isoeffective dose of 60 Gy and more and only 11.8 months in those having a lower dose of less than 60 Gy (Log Rank 0.049, Breslow 0.004). None of the 21 patients treated with an isoeffective dose of more than 60 Gy survived; therefore the MS of 23.5 months should be recognized to be definitive. In the LQED₂ group (receiving less than 60 Gy) two (11.1%) patients were alive as of January 2019. Further significant factors influencing overall survival rates have been identified. In addition to the level of isoeffective dose ($p=0.044$) and bevacizumab therapy ($p=0.000$), these parameters included age (<50 years; $p=0.003$), Karnofsky performance status before special treatment ($<80\%$; $p=0.001$) and prior to the start of radiation therapy ($<70\%$; $p=0.016$). A pilot study recorded a total of 5 radionecroses; 4 of them were symptomatic. The median overall survival in patients with radionecrosis was 25.02 (16.3—34.1) months.

Conclusion. There is evidence that it is feasible to use more intensive radiation therapy regimens for gliomas with a set of unfavorable prognostic factors. Age older than 50 years and a morphologically more malignant form of a tumor (glioblastoma) are predictors that allow the isoeffective dose level to be increased. At the same time, the patient's functional status before the start of radiation therapy should not be below 70%.

Keywords: high-grade gliomas, radiation therapy, overall survival.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Gerasimov V.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3443-7633>, e-mail: docgva@yandex.ru;

Belikova A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6881-0427>, e-mail: moretaim@gmail.com;

Plavnik R.N. — e-mail: discoshev@gmail.com;

Datsenko P.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9808-2328>, e-mail: pdacenko@rambler.ru

Corresponding author: Datsenko P.V. — e-mail: pdacenko@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gerasimov VA, Belikova AA, Plavnik RN, Datsenko PV. Results of radiation therapy with the prescribed dose of 3 Gy for high-grade gliomas (a pilot study). *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2019;8(4):250-257. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20198041250>

Еще в 1978 г. М. Walker и соавт. [1] сообщали лишь о единичных случаях долгосрочной выживаемости пациентов с глиобластомой. Одной из первых разведочных работ для оценки различных вариантов фракционирования стало исследование Medical Research Council [2]. В общей сложности были рандомизированы 474 взрослых пациента со злокачественной глиомой grade 3 или grade 4. В исследовании MRC (BR2) сравнивали вариант радиотерапии с дозой 45 Гр, подведенной за 20 фракций в режиме 60 Гр за 30 фракций в течение 6 нед после операции. Курс радиотерапии за 30 фракций (60 Гр) привел к умеренному повышению показателей выживаемости, медиана составила 9 мес в группе 45 Гр против 12 мес в группе 60 Гр ($p=0,007$).

Анализ зависимости доза—эффект при лучевой терапии злокачественных глиом был проведен Brain Tumor Study Group в протоколах BTSG 66-01, BTSG 69-01, BTSG 72-01, зафиксирован достоверный рост средней продолжительности жизни в группах 45 и менее, 50, 55 и 60 Гр соответственно от 13,5 до 42 нед [3].

Отсутствие долгосрочного эффекта от лучевой терапии у больных злокачественными глиомами побудило ученых разных стран пойти по пути совершенствования опухолецидного воздействия ионизирующего излучения.

Тотальное облучение головного мозга, дополненное локальным воздействием на первичный очаг и в ряде случаев химиотерапией, внедренное в клиническую практику с конца 60-х годов прошлого века, увеличило однолетнюю выживаемость больных с глиомами высокой степени злокачественности в целом на 7% [4]. В рандомизированном исследовании трех схем химиотерапии, включавших BCNU

(Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001), у 571 взрослого пациента исследовано два режима лучевой терапии при лечении злокачественной глиомы. Пациенты, леченные в 1980 и 1981 гг., получили 60,2 Гр с помощью стандартного фракционирования на весь объем головного мозга одновременно с первым курсом химиотерапии. В 1982 и 1983 гг. после подведения на весь объем 43 Гр использовали буст с отступом 2 см от видимых границ мишени до 17,2 Гр по 90% изодозе. Различия выживаемости между группами лучевой терапии были небольшими и статистически незначимыми. Медиана выживаемости для трех групп химиотерапии варьировала от 11,3 до 13,8 мес, от 29 до 37% пациентов прожили 18 мес [5].

Эскалация дозы, применяемая в Мичиганском университете, с использованием стандартного фракционирования и конформных методик не привела к значимому повышению выживаемости. Большинство рецидивов после облучения с высокой суммарной дозой от 70 до 80 Гр располагалось центрально или маргинально. Авторы пришли к выводу, что дальнейшая эскалация дозы до 90 Гр (и выше) представляется разумной, исходя из тех же критериев определения целевого объема [6]. В более поздней работе при эскалации до 90 Гр рецидив отмечен у 23 из 34 пациентов: «central» — 78%, «in-field» — 13%, «marginal» — 9%. Медиана выживаемости составила 11,7 мес, 2-летняя общая выживаемость — 12,9%. Результаты показывали, что интенсификация лучевой терапии с эскалацией дозы возможна и заслуживает дальнейшей оценки при глиомах [7].

Целесообразность использования имплантатов ¹²⁵I была изучена в рандомизированном исследовании брахитера-

пии у 140 пациентов со злокачественной глиомой. В возрасте до 70 лет с 1986 по 1996 г. проводили стандартную программу (50 Гр по 2 Гр за 25 фракций; $n=69$) или брахитерапию после стереотаксического облучения (50 Гр по 2 Гр за 25 фракций + установка временных имплантатов ^{125}I ; $n=71$), обеспечивающую минимальную дозу для опухоли на уровне 60 Гр. Медиана общей выживаемости пациентов, рандомизированных на брахитерапию с ^{125}I или без нее, составила 13,8 мес против 13,2 мес соответственно ($p=0,49$). В заключение авторы отметили, что дополнительное использование имплантатов не привело к статистически значимому улучшению выживаемости [8]. В 2002 г. опубликованы окончательные результаты протокола NIH Trial 87-01 («Brain Tumor Cooperative Group»), в котором авторы пришли к выводу, что долгосрочных преимуществ в выживаемости при бусте с имплантатом ^{125}I и BCNU у пациентов с глиомой не существует ($p=0,101$). Медиана выживаемости составила 68,1 нед ($n=133$) против 58,8 нед в группе со стандартной лучевой терапией ($n=137$) и BCNU [9].

В период с января 1983 г. по ноябрь 1987 г. проведено проспективное рандомизированное исследование фазы I/II для оценки роли гиперфракционированной лучевой терапии при лечении супратенториальной злокачественной глиомы. Пациенты в возрасте 18—70 лет были стратифицированы и рандомизированы на группы: 64,8, 72,0 и 76,8 Гр, режим фракционирования 1,2 Гр 2 раза в день с интервалом от 4 до 8 ч + BCNU в процессе лучевой терапии, а затем каждые 8 нед в течение 1 года ($n=435$). После определения приемлемых показателей токсичности рандомизация была изменена и суммарную дозу доводили до 81,6 и 72,0 Гр. Наилучшая выживаемость отмечена в группе 72 Гр (медиана выживаемости составила 12,8 мес в целом и 14 мес для окончательной рандомизации), в группе 74,5—84,0 Гр она оказалась ниже [10]. Лишь одно рандомизированное исследование продемонстрировало превосходство ускоренного гиперфракционирования (0,89 Гр по 3 фракции в день с общей дозой 61,4 Гр) по сравнению со стандартным режимом фракционирования (58 Гр). При этом прирост медианы выживаемости составил менее 6 мес. Никакие другие рандомизированные исследования не подтвердили преимуществ гиперфракционного курса [11].

В публикации European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) и National Cancer Institute of Canada в 2005 г. была установлена роль послеоперационной лучевой терапии (RT) в сочетании с параллельной и адьювантной терапией темозоломидом (TMZ) в качестве стандарта лечения у больных с глиобластомой. В общей сложности 573 пациента из 85 центров подверглись рандомизации. Двухлетняя выживаемость составила 26,5% в группе лучевой терапии + TMZ ($n=287$) и 10,4% — при RT ($n=286$; $p<0,001$). Тем не менее медиана выживаемости оказалась низкой: 14,5 и 12 мес соответственно [12]. В более поздней работе опубликованы окончательные результаты исследования EORTC-NCIC с медианой наблюдения более 5 лет. Общая 3-летняя выживаемость составила 16,0% против 4,4%, 5-летняя — 9,8% против 1,9% в группе только радиотерапии ($p<0,0001$). Преимущество комбинированного лечения было зафиксировано во всех клинических подгруппах, включая пациентов в возрасте 60—70 лет [13].

В 2004 г. RTOG опубликовано сравнительное исследование больных, получавших лучевую терапию в дозе 60 Гр и кармустин, с аналогичной группой, где лечение было до-

полнено радиохирургическим пособием на визуализируемые остатки опухоли (15—24 Гр). С 1994 по 2000 г. проанализированы данные 203 пациентов с однофокусными злокачественными глиомами размером менее 4 см в диаметре. Существенного увеличения средней продолжительности жизни не получено: 13,5 и 13,6 мес соответственно [14].

Следует отметить, что использование конформных методов лучевой терапии благодаря применению 3-мерного планирования и стереотаксической лучевой терапии в целом позволяет уменьшить до 20% объем облучаемой нормальной ткани (по 95% изодозе) по сравнению с конвенциональным двухмерным планированием облучения [15]. Именно при этом обстоятельстве можно в ряде случаев использовать гипофракционные режимы.

В предыдущих работах мы неоднократно приводили данные литературы [16] по гипофракционированию при глиобластоме. Серьезных рандомизированных исследований в этом направлении не проводилось. L. Khan и соавт. [17] провели поиск в Cochrane Central Register of Controlled Trials (2015, Issue 9), MEDLINE (с 1977 г. по октябрь 2015 г.) и Embase (с 1980 г. по конец октября 2015 г.) соответствующих рандомизированных исследований III фазы. В 2 работах общая выживаемость была одинаковой при гипофракционированной и традиционной лучевой терапии, у пациентов с глиобластомой старше 60 лет показатель «коэффициент риска» составил 1,16 (95% CI 0,92—1,46; $p=0,21$) с высоким уровнем доказательности.

В ряде пилотных исследований медиана выживаемости была более 20 мес [18—20]. В 2014 г. T.uchi и соавт. [18] во II фазе оценили влияние гипофракционированной лучевой терапии с одновременным и адьювантным применением TMZ у 46 пациентов с глиобластомой. Облучение проводили за 8 фракций с эскалацией дозы для PTV1 в диапазоне от 48 до 68 Гр. Повышение дозы было связано с улучшением показателей общей выживаемости. Медиана общей выживаемости составила 20,0 мес. Изменился характер прогрессирования, у длительно живущих пациентов с GBM преобладало дистантное рецидивирование.

В 2017 г. опубликованы данные исследования II фазы с применением неoadьювантного темозоломида и гипофракционированной лучевой терапии у пациентов с глиобластомой. Больным через 2—3 нед после операции назначали TMZ в суточной дозе 75 мг/м² в течение 2 нед до лучевой терапии (60 Гр за 20 фракций) с последующим одновременным и адьювантным приемом TMZ. В исследование включены 50 пациентов. Медиана общей выживаемости составила 22,3 мес (14,6–42,7), 4-летняя OS — 30,4% [19].

По мнению P. Ciammella и соавт. [21], дальнейшие исследования GBM в радиологическом плане основаны на определении оптимального фракционирования дозы. Наиболее информативные радиотерапевтические параметры для режима лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр, влияющие на безрецидивную выживаемость, мы изложили ранее [22, 23]. В данной работе приводим итоговые показатели общей выживаемости.

Материал и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с августа 2013 г. проходили лечение 50 пациентов с верифицированными глиомами высокой степени злокачественности. Гистологически глиобластома (GBM; grade 4)

определена у 39 (78%) больных, из них у 2 (4%) морфологически верифицирована глиосаркома. Значительно реже диагностирована глиома grade 3 (22%), в том числе анапластическая астроцитомы у 7 (14%) пациентов. Анапластическая олигоастроцитомы (у 2) и олигодендроглиомы (у 2) наблюдались в 8% случаев соответственно. В общей когорте леченых пациентов мужской пол встречался реже (20 человек, 40%), чем женский (30, 60%).

Неврологическая симптоматика в зависимости от анатомической локализации первичного очага наблюдалась в 82% случаев, переход за среднюю линию — в 30%. Отек вокруг первичной опухоли отмечен практически у всех пациентов (96%), смещение от 2 до 20 мм от средней линии — в 78% с медианой дислокации 4,5 мм (95% CI: 3—7).

Опухолевый процесс был локализован в одной доле у 62%, в двух — у 32%, в трех — у 6%. Мультифокальная форма роста (два и более не связанных друг с другом очага) диагностирована у 26% больных, желудочковая система была деформирована в 82% за счет отека или близкого прилегания опухоли.

В целом отмечено стандартное распределение по возрасту с преобладанием пациентов от 50 до 70 лет, у 19 (38%) больных возраст на момент верификации диагноза находился в диапазоне от 28 до 49 лет, у 31 (62%) — 50 лет и старше. У всех пациентов оценен функциональный статус как до микрохирургического вмешательства, так и перед началом лучевой терапии.

Тотальное удаление опухоли проведено у 9 (18%) пациентов, субтотальное — у 28 (56%), биопсия — у 13 (26%), у всех определена степень резекции опухоли (EOR). У 8 (16%) пациентов перед началом лучевой терапии зафиксированы признаки продолженного роста, при этом медиана прогрессирования составила 5,85 нед (95,0% CI 4,1—7,6).

В исследовании темозоламид (TMZ) включен в программу лекарственного лечения 1-й линии у 45 (90%) пациентов, у 2 (4%) в связи с отсутствием метилирования MGMT в качестве адьювантной терапии использовался авастин, у 1 — мюстофоран (олигодендроглиомы), у 2 пациентов программу химиотерапии начать не удалось из-за ранних летальных осложнений после лучевой терапии. До начала лучевой терапии 9 (18%) пациентам проведен 1 курс с TMZ, 3 (6%) — 2, 3 (6%) — 3, 2 (4%) — 5, 1 (2%) пациенту — 6. В процессе лучевой терапии TMZ использован у 6 (12%) пациентов. После ее окончания (доза 200 мг/м²) всего проведено от 0 до 22 курсов химиотерапии с TMZ (медиана — 4).

В качестве терапии 2-й линии после констатации прогрессирования использовали авастин или его комбинацию с иринотеканом у 30 (60%) из 50 пациентов, у 20 (40%) — терапию 2-й линии с бевацизумабом не использовали.

Лучевой этап проводили только на линейных ускорителях, обеспечивающих прецизионность и конформность облучения патологического образования и высокий градиент дозы за пределами мишени. Для определения границ мишени использовались изображения высокого разрешения. Радиотерапия на ускорителе с 3-м уровнем оснащения, многопестковым коллиматором и системой рентгеновской навигации (Elekta Axesse) проведена 30 (60%) пациентам, со 2-м уровнем — 20. На всех больных в базу данных IBM SPSS Statistics (Version 20) внесены индивидуальные радиотерапевтические параметры: объем CTV, PTV, минимальная, максимальная, средняя доза (mean) и предписанная (PD) доза, V100, V90, D95, D5 и ряд прочих показателей.

Планируемый объем облучения определялся как:

— GTV (gross tumor volume) — основной объем опухоли. Визуализируется при проведении специальных методов исследования и отсутствует после тотального удаления. В объем GTV обязательно включали послеоперационную кистозную полость.

— CTV (clinical target volume) — клинический объем мишени, учитывающий область микроскопического распространения заболевания, которое подлежало лечению. Включает GTV с отступом + 2 см, при этом GTV < CTV.

— PTV (planning target volume) обычно при планировании объема мишени учитывали все возможные погрешности (движение опухоли, неточность укладки пациента и др.). В нашем исследовании их не учитывали (CTV=PTV).

— Предписанную дозу рассчитывали по 100% изодозе, при этом 90% объема PTV должна была покрыть V90 (2,7 Гр).

— Исходя из локализации опухоли, очерчивали нормальные функционально значимые структуры головного мозга (ствол, хиазма, зрительные нервы, орбиты, костные структуры и др.).

Формирование облучаемого объема проводили с помощью интегрированной платформы Focal.

По индивидуальному уровню средней разовой дозы (mean dose) для каждого из 50 пациентов рассчитывали свой изоэффективный уровень дозы по формуле определения LQED₂ (H. Withers, 1992) с $\alpha/\beta=8,5$. Значение $\alpha/\beta=8,5$ выбирали с учетом собственных результатов анализа местных рецидивов [22, 23], как и по данным литературы: 95% доверительный интервал для значений α/β находится в диапазоне от 5,0 до 10,8 [16, 24]. Группу с изоэффективной дозой более 60 Гр ($n=24$) обозначили LQED₂ (60 Gy и более), менее 60 Гр ($n=26$) — LQED₂ (менее 60 Gy).

Для анализа результатов лечения использовали регрессионную модель выживаемости Кокса и метод Каплана—Майера, корреляционный анализ.

Результаты

На январь 2019 г. из 50 леченых пациентов живыми оставались 6 (12%), у остальных достоверно зафиксирована дата летального исхода.

В целом умерли 44 (88%) пациента из 50, медиана выживаемости (MS) составила 17,6 мес (95,0% CI 10,9—24,3), при GBM — 17,1 (живы 2 в сроки 30,8 и 52,5 мес), при глиомах grade 3 — 46,9 мес ($p=0,024$). С менее агрессивной формой глиомы продолжают наблюдаться 4 пациента в течение 41,1, 47,3, 47,7 и 48,8 мес соответственно.

Пациенты моложе 50 лет живут дольше (MS 41,0 мес против 14,3 мес; $p=0,000$), не менее важным фактором стал функциональный статус пациента перед началом лучевой терапии. У больных с индексом Карновского (ИК) 80% и более медиана дожития достигла 25,7 мес, в группе с ИК менее 80% MS лишь 13,3 мес ($p=0,001$).

Структура летальных исходов

В целом у 40 (80%) пациентов причиной смерти стало прогрессирование глиомы, у 2 (4%) — отек мозга через 1,5 мес после окончания лучевой терапии при отсутствии данных, подтверждающих прогрессирование. Повторное нейрохирургическое вмешательство по поводу гидроцефалии привело к летальному исходу пациентки без достоверных признаков рецидива. Также отмечен единственный случай смерти от интеркуррентного онкологического за-

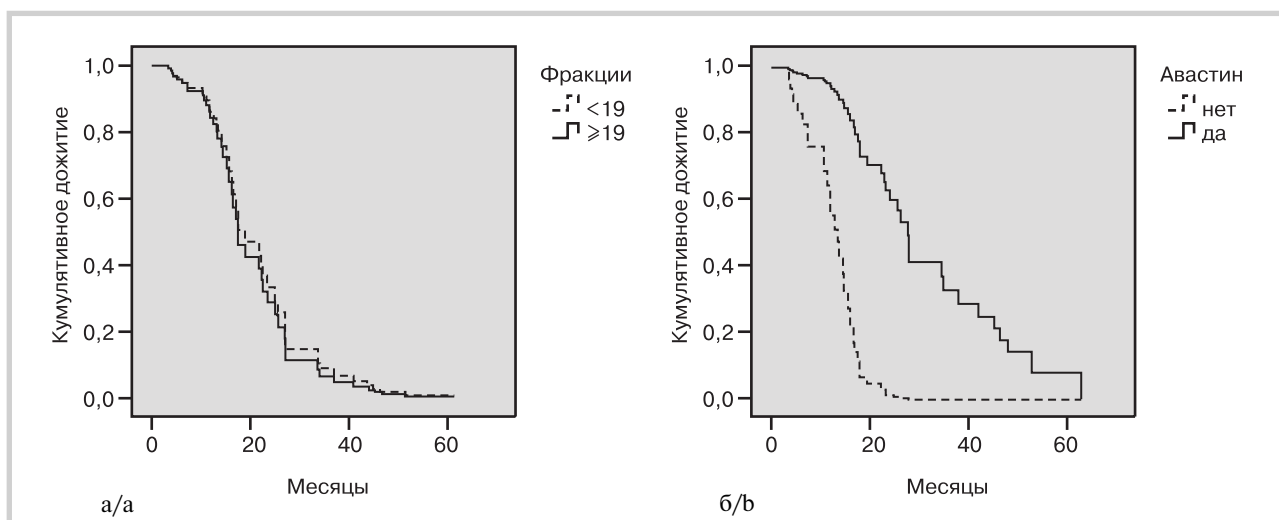


Рис. 1. Кривые времени дожития по критерию летального исхода в зависимости от числа фракций с предписанной дозой 3 Гр (а) и применения бевацизумаба в качестве лекарственной терапии 2-й линии (б).

Fig. 1. Survival curves according to the criterion for death depending on the number of fractions with the prescribed dose of 3 Gy (a) and on the use of bevacizumab as a second-line drug therapy (b).

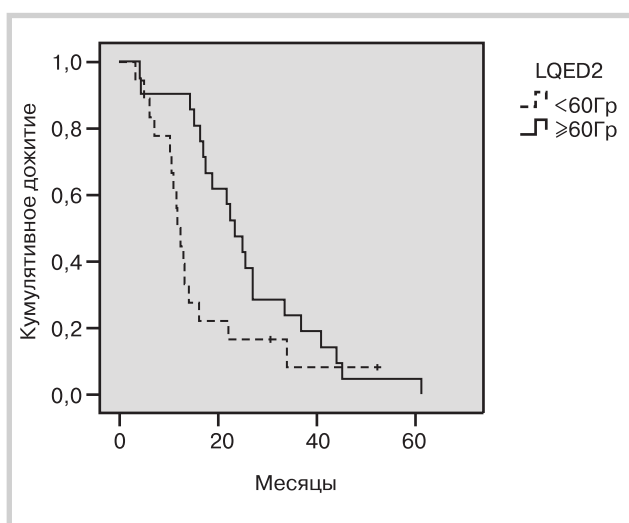


Рис. 2. Кривые времени дожития по критерию летального исхода в зависимости от уровня изоэффективной дозы для пациентов с GBM.

Fig. 2. Survival curves according to the criterion for death depending on the isoeffective dose level for patients with GBM.

болевания (рак яичников) при контролируемой на фоне лекарственной терапии GBM.

Основные предикторы общей выживаемости

Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила два наиболее значимых фактора, влияющих на показатели общей выживаемости (OS). Этими предикторами стали срок возникновения первого рецидива в месяцах (Exp(B) 0,892; $p=0,000$) и применение бевацизумаба (авастина) в качестве лекарственной терапии 2-й линии (Exp(B) 0,116; $p=0,000$). При этом корреляционная зависимость между общей про-

должительностью жизни (от микрохирургического вмешательства до финального события) и длительностью безрецидивного промежутка в месяцах составила +0,69 ($p=0,000$). Тесная связь с коэффициентом корреляции Пирсона +0,66 ($p=0,000$) зафиксирована и для бевацизумаба.

В целом значимость безрецидивного интервала логична, поскольку чем позже наступает прогрессирование, тем дольше живут пациенты. В исследовании отмечены корреляционные зависимости между длительностью безрецидивного промежутка в месяцах и возрастом ($-0,50$; $p=0,000$), а также функциональным статусом перед началом лучевой терапии (+0,45; $p=0,001$) и уровнем изоэффективной дозы ($< 60\text{Gr}$) при GBM: +0,35 ($p=0,029$). Понятно, что поздний рецидив после первичного лечения встречается и у пациентов пожилого возраста с низким уровнем ИК, а также и при невысоких изоэффективных дозах. Поэтому статистическая значимость срока возникновения первого рецидива универсальна и выше, чем для многих других предикторов.

Любопытно, что при добавлении к двум ведущим параметрам методом принудительного включения (регрессионная модель выживаемости Кокса) числа фракций с предписанной дозой 3 Гр ($< 19</math> фракций \geq) их значимость не изменилась: Exp(B) 0,892 ($p=0,000$) для безрецидивного промежутка и Exp(B) 0,113 ($p=0,000$) для терапии авастинном, в то время как число фракций не влияло на показатели общей выживаемости ($p=0,697$) (рис. 1).$

В целом длительность первой ремиссии остается непредсказуемым фактором, и, к сожалению, интенсификация лечебных программ не всегда способствует удлинению срока прогрессирования.

В то же время назначение авастина в качестве лекарственного препарата 2-й линии является основным предиктором длительной выживаемости. Медиана выживаемости в группе с авастинном ($n=30$) по данным монофакторного анализа достоверно выше (Log Rank 0,000): 27,2 мес против 10,5 мес в группе без бевацизумаба. Результаты представлены на рис. 1.

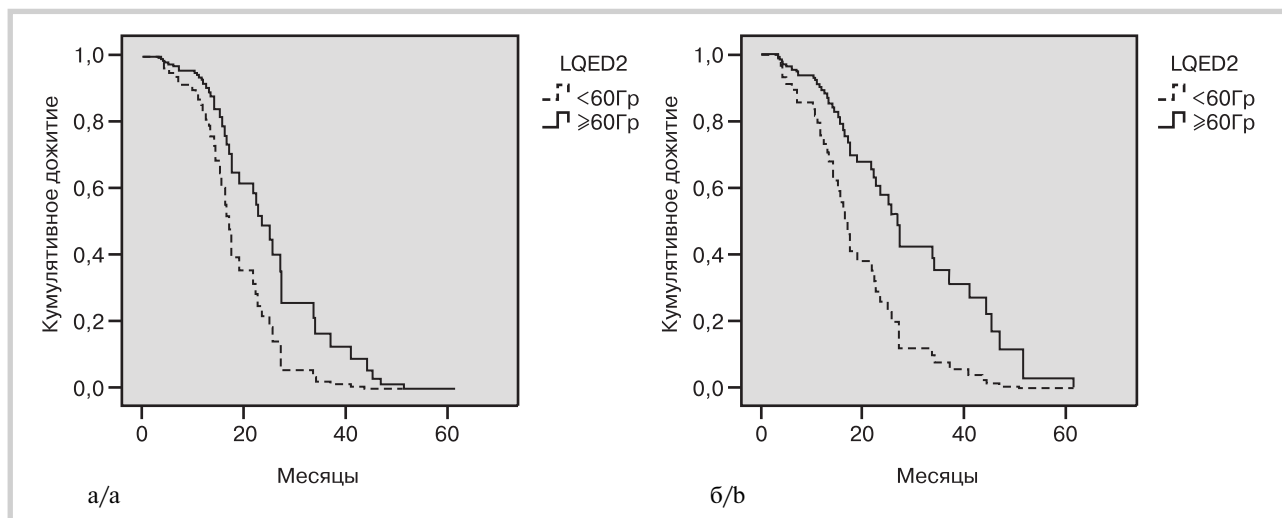


Рис. 3. Кривые времени дожития по критерию летального исхода в зависимости от уровня изоэффективной дозы с учетом применения бевацизумаба (а) и без учета (б).

Fig. 3. Survival curves according to the criterion for death depending on the isoeffective dose level, by taking (a) and not taking (b) into account the use of bevacizumab.

Целесообразность эскалации дозы в зависимости от различных предикторов

Целесообразность LQED ₂ (60Gy \geq)	Отношение шансов (Exp(B))	Достоверность (p)
Возраст 50 лет и старше	4,82	0,003
Возраст моложе 50 лет	0,67	0,565
ИК <80% до операции	2,69	0,015
ИК \geq 80% до операции	1,22	0,887
GBM	3,07	0,010
Grade 3	—	0,659

У большинства пациентов бевацизумаб на первом этапе лечения использовали в монорежиме, в последующем при прогрессировании подключали химиопрепараты (иринотекан, реже темодал или ломустин). При глиобластомах медиана дожития в группах с/без применения авастина в терапии 2-й линии составила 23,5 мес против 11,1 мес ($p=0,000$).

Выживаемость для групп с высоким и низким уровнем дозы

Медиана выживаемости в группах с изоэффективной дозой более и менее 60 Гр ($\alpha/\beta=8,5$) по данным монофакторного анализа достоверно не отличалась (Log Rank 0,451): 23,5 мес против 13,3 мес соответственно. Однако у пациентов с глиобластомой различия выживаемости оказались более существенными. В группе с уровнем изоэффективной дозы (60 Gy и более) MS составила 23,5 мес, с более низким уровнем (менее 60 Гр) — только 11,8 мес (Log Rank 0,049, Breslow 0,004). В живых не осталось ни одного пациента, леченного с использованием изоэффективной дозы более 60 Гр ($n=21$), поэтому медиану дожития 23,5 мес следует признать итоговой. В группе LQED₂ (менее 60 Gy) живы на январь 2019 г. 2 (11,1%) больных. Графики дожития представлены на рис. 2.

Любопытно, что при принудительном исключении авастина из модели многомерного анализа влияние изоэффективной дозы на показатели общей выживаемости существенно возрастает. Выживаемость в группе LQED₂ (60 Gy и более) выше в 2,1 раза ($p=0,044$) с учетом применения бе-

вацизумаба и в 2,4 раза ($p=0,009$) без учета этого предиктора. Графики дожития представлены на рис. 3.

Приведенные данные иллюстрируют сущность многомерного анализа, в котором методом пошагового включения (исключения) переменных проводится поиск оптимального набора факторов. В данном случае исключение наиболее весомого предиктора (применение бевацизумаба) из модели многофакторного анализа приводит к ложному выводу о большей значимости уровней изоэффективных доз при первичном лечении. Теми же недостатками обладает и монофакторный анализ, интерпретация выживаемости только с помощью метода Каплана—Майера нередко повышает значимость ряда предикторов.

Дополнительные факторы риска

Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила еще ряд значимых факторов, влияющих на показатели общей выживаемости. Этими параметрами, кроме уровня изоэффективной дозы ($p=0,044$) и терапии бевацизумабом ($p=0,000$), стали возраст ($<50\text{ лет}>$; $p=0,003$), статус ИК до специального лечения ($<80\%>$; $p=0,001$) и до начала лучевой терапии ($<70\%>$; $p=0,016$).

Как радиологов нас больше интересует вопрос о целесообразности эскалации дозы. Ниже по результатам многомерного анализа представлены эти данные (см. таблицу).

В заключение следует отметить, что целесообразность применения более интенсивных режимов лучевой тера-

пии подтверждена для глиом с набором неблагоприятных факторов прогноза. Возраст старше 50 лет и морфологически более злокачественная форма опухоли (глиобластома, grade 4) являются предикторами, позволяющими проводить лучевую терапию с более высоким уровнем дозы. При этом функциональный статус пациента перед началом лучевой терапии должен быть не ниже 70%.

Основные осложнения после лучевой терапии

Тяжелые осложнения после лучевой терапии диагностированы у 6 (12%) из 50 пациентов, при этом у всех использован высокий уровень изоэффективной дозы (60 Gy и более):

- гидроцефалия, потребовавшая проведения вентрикулоперитонеального шунтирования ($n=1$);
- симптомный радионекроз с нарастанием неврологического дефицита и снижением функционального статуса до 60% ($n=3$) + бессимптомный радионекроз ($n=1$);
- летальный исход в ранние сроки после окончания лучевой терапии, связанный с отеком головного мозга ($n=2$).

Медиана общей выживаемости у 5 рассматриваемых пациентов (гидроцефалия, 4 радионекроза) составила 17,6 мес (7,3—25,7).

В последующем еще у одного пациента после повторного курса лучевой терапии диагностирован радионекроз. Таким образом, всего в пилотном исследовании зафиксировано 5 радионекрозов, из них 4 носили симптомный характер. Медиана общей выживаемости у пациентов с перенесенным радионекрозом составила 25,02 мес (16,3—34,1). Только у 1 из 3 пациентов, переживших 18 мес, отмечен достаточно высокий функциональный статус по шкале Карновского (70% и более) через 1,5 года после лучевой терапии.

Заключение

Как ни странно, методика лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не очень часто используется при лечении глиом высокой степени злокачественности. В России ранее применяли программы с паллиативным, по нашему мнению, уровнем доз. В доступной литературе мы нашли только 7 заслуживающих серьезного внимания зарубежных источников. При этом в 4 наиболее значимых лучевой терапии проводили по методике, описанной К. Sultanem и соавт. [25], в последней публикации 2017 г. медиана OS составила 22,3 мес.

Длительность первой ремиссии остается непредсказуемым фактором, и, к сожалению, интенсификация лечебных программ не всегда способствует удлинению срока до прогрессирования. В нашем исследовании при общей медиане выживаемости 17,6 мес (10,9—24,3) интенсификация режима лучевой терапии приводит к значимому росту показателей выживаемости. В группе с уровнем изоэффективной дозы (60 Gy и более) MS составила 23,5 мес. Поскольку в живых не осталось ни одного пациента с глиобластомой, леченного с применением изоэффективной дозы более 60 Гр, медиану дожития 23,5 мес следует признать итоговой.

Несмотря на это, ведущим предиктором общей выживаемости является назначение авастина в качестве лекарственного препарата 2-й линии. MS в группе с авастинем достоверно выше ($p=0,000$): 27,2 мес против 10,5 мес в группе без бевацизумаба. Следует подчеркнуть, что проведение пилотных исследований, изучающих различные режимы лучевой терапии без учета фактора терапии 2-й линии, недопустимо. Интерпретация выживаемости только с помощью метода Каплана—Майера нередко повышает значимость ряда предикторов и дает ложную информацию об эффективности лечебной методики.

В целом при соблюдении ряда ограничений методика лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр, подведенная за 19 фракций, представляется безопасной. Высокие показатели выживаемости, продемонстрированные в данной работе, не говорят о преимуществе гипофракционной программы перед стандартным курсом лучевой терапии с дозой 2 Гр, подведенной за 30 фракций. В настоящее время на базе отделения лучевой терапии проводится рандомизированное исследование двух режимов лучевой терапии. Возможно, в ближайшие годы мы сможем ответить на вопрос о роли гипофракционного курса с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — П.В.Д.

Сбор и обработка материала — П.В.Д., Н.Р.П., А.А.Б., В.А.Г.

Статистическая обработка — П.В.Д., В.А.Г.

Написание текста — П.В.Д., В.А.Г.

Редактирование — Н.Р.П., В.А.Г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Walker MD, Alexander EJr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MSJr, Mealey JJr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49(3):333-343. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.49.3.0333>
2. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grade 3 and grade 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br J Cancer.* 1991;64(4):769-774.
3. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose—effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(10):1725-1731.
4. Hoppe R, Phillips T, Roach M. *Leibel and Philips Textbook of radiation oncology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2010.
5. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Mahaley MSJr, Selker RG, Van Gilder JC, Robertson JT, Ransohoff J, Mealey JJr, Strike TA. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg.* 1989;71(1):1-9. <https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.1.0001>
6. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbolt K, Gebarski SS, Martel MK, Radany EH, Lichter AS, Sandler HM. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade as-

- trocytomas: a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(1):79-88.
7. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, Gebarski SS, Sandler HM. Survival and failure patterns of high grade glioma after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1635-1642. <https://doi.org/10.1200/jco.20.6.1635>
 8. Laperriere NJ, Leung PM, McKenzie S, Milosevic M, Wong S, Glen J, Pintilie M, Bernstein M. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;41(5):1005-1011. [https://doi.org/10.1016/s0369-3016\(98\)00159-x](https://doi.org/10.1016/s0369-3016(98)00159-x)
 9. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, Blackwood MS, Arena VC, Van Gilder JC, Malkin MG, Mealey J, Neal JH, Olson J, et al. The Brain Tumor Cooperative Group, NIH trial 87-01: a randomized comparison of surgery, external radiotherapy, and carmustine versus surgery, interstitial radiotherapy boost, external radiotherapy, and carmustine. *Neurosurgery.* 2002;51(2):343-357. <https://doi.org/10.1097/00006123-200208000-00009>
 10. Nelson DF, Curran WJ, Scott C, Nelson JS, Weinstein AS, Ahmad K, Constine LS, Murray K, Powlis WD, Mohiuddin M. Hyperfractionated radiation therapy and bis-chloroethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72 Gy on 1.2 BID fractions: report of the RTOG protocol 8302. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(2):193-207.
 11. Fallai C, Olmi P. Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors, and brain metastases). *Radiother Oncol.* 1997;43(3):235-246.
 12. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>
 13. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7)
 14. Vordermark D, Kölbl O. Lack of survival benefit after stereotactic radiosurgery boost for glioblastoma multiforme: randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme: report of radiation therapy oncology group 93-05 protocol: in regard to Souhami et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:853-860). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(1):296-297; author reply 297. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.046>
 15. Grosu AL, Kortmann RD. Radiotherapy of brain tumors. New techniques and treatment strategies for. *Nervenarzt.* 2010;81(8):918,920-924, 926-927. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-2955-2>
 16. Герасимов В.А., Болдырева В.В., Дашенко П.В. Гипофракционирование при глиобластомах: изменение парадигмы лучевого лечения. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2017;81(6):116-124. Gerasimov VA, Boldyreva VV, Datsenko PV. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: changing the radiation treatment paradigm. *Voprosy neirokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2017;81(6):116-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro2017816116-124>
 17. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, Tsao MN. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8):CD011475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub2>
 18. Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, Kawasaki K, Hasegawa Y, Hara R. Phase 2 trial of hypofractionated high-dose intensity modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):793-800. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.011>
 19. Shenouda G, Souhami L, Petrecca K, Owen S, Panet-Raymond V, Guiot MC, Corredor AG, Abdulkarim B. A phase 2 trial of neo-adjuvant temozolomide followed by hypofractionated accelerated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(3):487-494. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.006>
 20. Morganti AG, Balducci M, Salvati M, Esposito V, Macchia G, Ianiri M, Deodato F, Cilla S, Piermattei A, Valentini V, A phase I dose-escalation study (ISIDE-BT-1) of accelerated IMRT with temozolomide in patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:92-97. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.064>
 21. Ciammella P, Galeandro M, D'Abbiere N, Podgornii A, Pisanello A, Botti A, Cagni E, Iori M, Iotti C. Hypo-fractionated IM-RT for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a 6 year single institutional experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1609-1614. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.001>
 22. Дашенко П.В., Болдырева В.В., Герасимов В.А. Факторы риска рецидива в границах CTV-PTV при глиомах высокой степени злокачественности после альтернативных режимов лучевой терапии. *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена.* 2017;4(6):20-28. Datsenko PV, Boldyreva VV, Gerasimov VA. Recurrence risk factors within the CTV-PTV margins in high-grade gliomas after alternative radiotherapy regimens. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2017;4(6):20-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20176420-28>
 23. Герасимов В.А., Плавник Р.Н., Дашенко П.В. Алгоритм послеоперационной лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности. *Онкология. Журнал им. П.А.Герцена.* 2018;7(3):24-31. Gerasimov VA, Plavnik RN, Datsenko PV. Algorithm for post-operative radiotherapy with a prescribed dose of 3 Gy for high-grade glioma. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2018;7(3):24-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20187324>
 24. Pedicini P, Fiorentino A, Simeon V, Tini P, Chiumento C, Pirtoli L, Salvatore M, Storto G. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(10):925-932. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0638-9>
 25. Sultanem K, Patrocino H, Lambert C, Corns R, Leblanc R, Parker W, Shenouda G, Luis Souhami. The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):247-252. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00819-8](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00819-8)

Поступила 25.12.18

Received 25.12.18

Принята в печать 14.03.19

Accepted 14.03.19