

Многофакторный анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности

С.М.Милюков¹, Г.А.Паншин², Н.В.Харченко¹,
З.С.Цаллагова², Л.В. Шишкина³, М.А.Кунда¹,
Г.М Запиров¹, Т.Р.Измайлов²

¹Российский университет дружбы народов,
Москва;

²Российский научный центр
рентгенорадиологии, Москва;

³НИИ Нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко,
Москва

Введение. Цель исследования: разработка новых режимов фракционирования при проведении конформной радиотерапии глиом низкой степени злокачественности. *Методы.* Всего в исследование включено 52 пациента с диагнозом диффузной астроцитомы, олигодендроглиомы и олигоастроцитомы (WHO Grade II). Всем пациентам проведено радиотерапевтическое лечение на II (после операции) или III (после операции + химиотерапия) этапах комбинированного или комплексного лечения. *Результаты.* По данным проведенного многофакторного анализа худшие результаты лечения оказались у пациентов, проходивших радиотерапию в режиме гипофракционирования на III этапе лечения. В то же время суммарная очаговая доза и конформность радиотерапии не оказали влияния на результат проведенного специального лечения. *Заключение.* Наиболее эффективна радиотерапия в режиме стандартного фракционирования на II этапе специального лечения.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, параметры и факторы радиотерапии, стандартное фракционирование, гипофракционирование, многофакторный анализ, модель ВДФ (время-доза-фракционирование), общая выживаемость.

Multivariate Analysis of the Most Important Parameters and Factors of Radiotherapy of Supratentorial Infiltrative Low-Grade Gliomas

S.M.Milyukov¹, G.A.Panshin², N.V.Kharchenko¹,
Z.S.Tsallagova², L.V.Shishkina³, M.A.Kunda¹,

G.M. Zapirov¹, T.R.Izmailov²
¹Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow

²Russian Scientific Center of
Roentgenoradiology of Russia, Moscow

³Research Institute of Neurosurgery named
after N.N.Burdenko, Moscow

Introduction. Objectives: the development of new modes of fractionation during conformal radiotherapy of low-grade gliomas. Methods. In total, the study included 52 patients with a diagnosis of diffuse astrocytomas, oligodendrogliomas and oligoastrocytomas (WHO Grade II). All patients underwent radiotherapy treatment on the 2nd (after surgery) or 3rd (after surgery + chemotherapy) stages of combined or complex treatment. *Results.* According to multivariate analysis, treatment results were the worst in patients who received radiotherapy in hypo-fractionation mode on the 3 stage of treatment. At the same time, the total focal dose and conformality of radiotherapy had no impact on the results of the conducted special treatment. Conclusion. Radiotherapy was the most effective in standard fractionation mode on the 2nd stage of special treatment.

Keywords: low-grade gliomas, radiotherapy parameters and factors, standard fractionation, hypofractionation, multivariate analysis, the model of TDF (time-dose-fractionation), overall survival.

Введение

В настоящее время к внутримозговым супратенториальным инфильтративным глиомам низкой степени злокачественности (ГНСЗ) принято относить диффузную астроцитому, олигоастроцитому и олигодендроглиому, которые согласно морфологической классификации ВОЗ, имеют степень злокачественности WHO Grade II. В 2014 г. были опубликованы первые результаты Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом, по данным которого в морфологической структуре внутримозговых глиальных опухолей преобладала глиобластома (WHO Grade IV) (69%). Из глиальных опухолей 3-й степени злокачественности (WHO Grade III) наиболее часто выявлялась анапластическая астроцитомы (14,2%), в то время как анапластическая олигодендроглиомы (2,7%) и анапластическая олигоастроцитомы (1,4%) встречались заметно реже. Распределение глиальных опухолей 2-й степени злокачественности (WHO Grade II) было следующим: диффузная астроцитомы – 10,4%, олигодендроглиомы – 2,7%, олигоастроцитомы – 0,2% [3].

Необходимо отметить, что рецидивы внутримозговых глиальных опухолей после проведенного лечения развиваются практически у всех пациентов в сроки, зависящие от гистологического типа опухоли [1].

Важное место в современных стандартах при лечении внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом как высокой степени злокачественности (ГВСЗ), так и ГНСЗ отводится дистанционной радиотерапии (РТ), при проведении которой рекомендуется использовать режим стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр при ежедневном ритме облучения 5 дней в неделю, с подведением суммарной очаговой дозы 45–54 Гр для ГНСЗ (WHO Grade II) и 54–60 Гр для глиом высокой степени злокачественности (WHO

Grade III) Гр, а для глиобластомы (WHO Grade IV) не менее 60 Гр [2–4]. При этом, с целью улучшения результатов лечения как для ГВСЗ, так и для ГНСЗ продолжают исследования режимов как гипо- [2, 5–8], так и гиперфракционирования [5, 9] РТ.

Целью исследования является разработка новых режимов фракционирования при проведении конформной радиотерапии глиом низкой степени злокачественности.

Материал и методы

В Российском научном центре рентгенорадиологии (РНЦРР) с 2003 по 2014 гг. 52 пациентам с морфологически подтвержденными внутрочерепными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности (WHO Grade II) был проведен курс адьювантной радиотерапии. При этом, необходимо отметить, что после гистологического исследования у 35 пациентов (67%) была верифицирована астроцитома, у 7 (14%) – олигоастроцитома, а у 10 (19%) – олигодендроглиома. В общей группе исследуемых больных мужчин было несколько больше, чем женщин, соответственно, 29 (56%) и 23 (44%) пациентов. Средний возраст составил 39,5 лет (стандартное отклонение $\pm 12,09$). Также, согласно современным стандартам лечения ГНСЗ, у всех пациентов до начала лечения оценивались, наряду с гистологической структурой новообразования, такие прогностические значимые факторы, как возраст (больше или меньше 40 лет), размеры опухоли (больше или меньше 6 см), смещение срединных структур головного мозга (наличие или отсутствие смещения) и выраженность неврологических нарушений (минимальные проявления, умеренно выраженные или грубые нарушения) [3, 4]. При этом возраст 29 пациентов (56%) был менее 40 лет, а у 23 пациентов (44%) – 40 лет и старше. По данным магнитно-резонансной томографии (T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR), выполненной до начала лечения, максимальный линейный размер солидного компонента опухоли составил менее 6 см у 21 пациента (40%) и 6 см и более – у 31 пациента (60%), в то время как смещение срединных структур головного мозга было отмечено у 15 пациентов (29%), а отсутствие смещения, соответственно, у 37 (71%) больных. При оценке общего уровня неврологического дефицита до начала лечения минимальные нарушения зафиксированы у 32 пациентов (62%), а умеренные или выраженные нарушения, соответственно, у 20 больных (38%).

Всем пациентам на I этапе специального лечения выполнялось хирургическое вмешательство и при этом у 12 (23%) из них, по данным контрольного обследования, опухоль была удалена тотально, у 19 (37%) – субтотально, а 21 (40%) – выполнена стереотаксическая биопсия (СТБ).

Необходимо отметить, что после хирургического лечения всем больным был проведен курс адьювантной РТ. При этом, адьювантная РТ на II этапе комбинированного или комплексного лечения проведена 44 (85%) пациентам, а 8 (15%) больным РТ была проведена на III этапе комплексного лечения после операции и химиотерапии. Разовая очаговая доза (РОД) в процессе реализации РТ составила 1,8–2 Гр или 3 Гр (1 фракция в день, при ежедневном ритме облучения 5 дней в неделю), и при этом уровень суммарной очаговой дозы (СОД) колебался, соответственно, от 45 Гр до 64 Гр. Расчет эквивалентной СОД проводился по модели ВДФ (время–доза–фракционирование) для режима стандартного фракционирования с РОД 2 Гр [1, 2].

Перед началом курса РТ все пациенты проходили МРТ головного мозга с контрастным усилением. Объемное дозиметрическое планирование РТ проводилось после предварительно выполненной топометрии на компьютерном томографе с совмещением полученных изображений с данными МРТ-исследования головного мозга, выполненного непосредственно перед РТ. Объем облучаемых тканей включал в себя ложе опухоли, остаточную или первичную опухоль с учетом зоны возможного субклинического распространения опухолевого процесса (отступ 2 см от края зоны резекции или солидного компонента опухоли с учетом отека ткани головного мозга, определяемого по FLAIR). Необходимо отметить, что 19 (37%) больным проводился курс химиотерапии на II или III этапах комплексного лечения. При этом применялись различные схемы лекарственного лечения, среди которых наиболее часто использовалась комбинация РСВ (прокарбазин + ломустин + винкристин) или же темозоломид в режиме монотерапии.

В настоящее время в информационной аналитическо-статистической базе ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ и кафедры онкологии и рентгенорадиологии Медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН) интегрированы более 150 различных параметрических и непараметрических факторов на каждого пациента, включенного в исследование. При расчете кумулятивной общей болезнью-специфической выживаемости (ОВ) для анализа результатов лечения при проведении однофакторного анализа применялся математический метод Каплан–Майера с использованием статистического критерия Log Rank (Mantel-Cox), а при проведении многофакторного анализа использовалась модель пропорциональных рисков (регрессия Кокса). Вычисление непосредственных результатов выполнялось с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 20.0.

Результаты и обсуждение

В данном ретроспективном исследовании представлены результаты анализа параметров и факторов РТ, которые в повседневной клинической практике способен оценить любой квалифицированный врач-радиотерапевт. К ним можно отнести РОД, СОД, конформность РТ и время ее начала после хирургического вмешательства. Статистические показатели однофакторного и многофакторного анализов проведенного исследования представлены, соответственно, в табл. 1, 2.

Однофакторный анализ параметров и факторов РТ среди пациентов с верифицированной ГНСЗ в зависимости от показателей ОВ

ОВ пациентов с ГНСЗ в зависимости от РОД. В процессе анализа все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня РОД. При этом в одну группу вошли пациенты, прошедшие курс РТ в режиме стандартного фракционирования (РОД – 1,8–2 Гр), а в другую – в режиме гипофракционирования (РОД – 3 Гр). Необходимо отметить, что по данным однофакторного анализа показатели 2 и 5-летней общей выживаемости (ОВ), а также среднее значение ОВ и медиана ОВ были достоверно статистически выше в группе больных с проведением РТ в режиме стандартного фракционирования (см. табл. 1).

ОВ пациентов с ГНСЗ в зависимости от уровня СОД. Проведена оценка целесообразности эскалации уровня СОД более 60 Гр среди пациентов с верифи-

Параметры и факторы РТ	N	2-летняя ОБ % (N)	5-летняя ОБ % (N)	Среднее ОБ (95% CI)	p
РОД					0,000
Гипофракционирование	24	62,5 (15)	50,0 (12)	3,36 (2,38–4,45)	
Стандартное фракционирование	28	100,0 (28)	96,4 (27)	5,56 (4,53–6,67)	
СОД					0,230
<60 Гр	28	78,6 (22)	67,9 (19)	3,77 (2,98–4,62)	
≥60 Гр	24	87,5 (21)	83,3 (20)	5,44 (4,06–8,83)	
Конформность					0,042
Конвенциональная РТ	36	75,0 (27)	66,7 (24)	3,90 (3,12–4,73)	
Конформная РТ	16	100,0 (16)	93,8 (15)	5,98 (4,42–7,50)	
Время до РТ					0,893
РТ на II этапе лечения	44	81,8 (36)	75,0 (33)	4,43 (3,58–5,29)	
РТ на III этапе лечения	8	87,5 (7)	75,0 (6)	5,16 (3,45–6,60)	

Таблица 2. Статистические данные однофакторного и многофакторного анализов различных параметров и факторов РТ при лечении пациентов с ГНСЗ с учетом показателей ОБ

Параметры и факторы РТ	Метод Каплан-Майера		Регрессия Кокса	
	Медиана ОБ (95% CI)	p	Hazard ratio (95% CI)	p
РОД		0,000		0,002
Гипофракционирование	2,44 (1,66–3,91)		1,00	
Стандартное фракционирование	4,89 (3,88–6,45)		0,016 (0,001–0,227)	
СОД		0,230		0,466
СОД <60 Гр	3,33 (2,38–4,54)		1,00	
СОД ≥60 Гр	5,13 (3,24–6,39)		0,631 (0,183–2,174)	
Конформность		0,042		0,532
Конвенциональная РТ	3,35 (2,35–4,43)		1,00	
Конформная РТ	5,55 (3,65–7,38)		0,508 (0,061–4,236)	
Время до РТ		0,893		0,024
РТ на II этапе лечения	3,56 (2,45–4,58)		1,00	
РТ на III этапе лечения	4,84 (3,24–6,88)		11,745 (1,374–100,419)	

цированной ГНСЗ. При этом, было выделено 2 группы сравнения: СОД <60 Гр и СОД ≥60 Гр. Следует подчеркнуть, что статистически достоверных различий в показателях ОБ между двумя группами сравнения получено не было (табл. 1).

ОБ пациентов с ГНСЗ в зависимости от конформности РТ. Проведено сравнение показателей ОБ среди пациентов, прошедших курс конвенциональной и конформной РТ. При этом, по данным однофакторного анализа отмечено статистически достоверное улучшение 2 и 5-летней ОБ, а также среднего значения ОБ и медианы ОБ в группе больных, получавших конформную РТ (см. табл. 1).

ОБ пациентов с ГНСЗ в зависимости от начала проведения РТ после хирургического вмешательства. Все пациенты в зависимости от того, на каком этапе комбинированного или комплексного (до ХТ или после нее) была проведена РТ разделены на 2 группы сравнения. В нашем исследовании среднее значение времени до начала РТ в группе больных, проходивших лечение на III этапе комплексного лечения, составило 43,9 нед, а среди пациентов, проходивших лечение непосредственно после операции – 8,7 нед. При этом, по результатам однофакторного анализа статистически достоверных различий по показателям ОБ получено не было (см. табл. 1).

Многофакторный анализ параметров и факторов РТ среди пациентов с верифицированной ГНСЗ в зависимости от показателей ОБ

По результатам многофакторного анализа, статистически достоверные различия были получены при

сравнении режимов фракционирования и времени до начала РТ. При этом, показатели ОБ были ниже среди пациентов, проходивших РТ в режиме гипофракционирования. Такая же тенденция прослеживалась и при оценке времени начала РТ после хирургического вмешательства, несмотря на то, что при однофакторном анализе достоверных различий по этому вопросу получено не было. Необходимо отметить, что по данным многофакторного анализа такие параметры РТ, как СОД и конформность РТ, не оказали значимого влияния на показатель ОБ (табл. 2).

Заключение

Результаты ретроспективного анализа различных параметров и факторов РТ свидетельствуют о том, что для ГНСЗ наиболее значимым являлся режим фракционирования. При этом, стоит отметить, что режим стандартного фракционирования оказался более эффективным по сравнению с режимом гипофракционирования. В то же время такие параметры РТ, как уровень СОД и конформность РТ, оказались менее значимыми при проведенном лечении и статистически достоверных различий при их оценке в многофакторном анализе по группам сравнения получено не было. Вместе с тем, одним из наиболее значимых факторов РТ, оказавших наряду с режимом фракционирования наибольшее влияние на итоговые результаты лечения, явилось время до начала РТ после проведения хирургического вмешательства. Необходимо отметить, что в группе пациентов, у которых РТ проводилась непосредственно после хирургического вмешательства результаты лечения, по данным многофакторного анализа, в от-

личии от однофакторного, были лучше, по сравнению с группой пациентов, проходивших РТ на III этапе комплексного лечения. В целом, с нашей точки зрения, более или менее окончательные выводы о значимости тех или иных параметров и факторов РТ при лечении ГНСЗ можно будет делать лишь после проведения многофакторного анализа по группам пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом.

Литература

1. Dhermain F, de Crevoisier R, Parker F, Cioloca C, Kaliski A, Beaudre A, Lefkopoulos D, Armand JP, Haie-Meder C. Role of radiotherapy in recurrent gliomas. *Bull Cancer*. 2004 Nov; 9 1(11): 883–889 [in French].
2. Милюков С.М., Чибисов С.М., Меладзе З.А. Анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6; URL: <http://www.science-education.ru/130-23094> (дата обращения: 26.11.2015). / Miljukov S.M., Chibisov S.M., Meladze Z.A. Analiz naibolee znachimyh parametrov i faktorov radioterapii vnutrimozgovykh supratentorial'nykh infil'trativnykh gliom nizkoj stepeni zlokachestvennosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6; URL: <http://www.science-education.ru/130-23094> (data obrashheniya: 26.11.2015). [in Russian]
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. version 1.2015. 2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf (дата обращения: 05.06.2015г.)
4. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25: Suppl 3: 93 Miljukov S.M., Chibisov S.M., Meladze Z.A. Analiz naibolee znachimyh parametrov i faktorov radioterapii vnutrimozgovykh supratentorial'nykh infil'trativnykh gliom nizkoj stepeni zlokachestvennosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6; URL: <http://www.science-education.ru/130-23094> (data obrashheniya: 26.11.2015). [in Russian]
5. Балканов А.С. Злокачественная глиома головного мозга: возрастные особенности, новые подходы к диагностике и лечению: дис. ... д-ра мед. наук. М.: 2010; 70. / Balkanov A.S. Zlokachestvennaja glioma golovnogogo mozga: vozrastnye osobennosti, novye podhody k diagnostike i lecheniju: dis. ... d-ra med. nauk. М.: 2010; 70. [in Russian]
6. Измайлов Т.Р., Панышин 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; 59: 5: 629–635. / Izmajlov T.R., Pan'shin G.A., Miljukov S.M., Dacenko P.V. Ocenka jeffektivnosti luchevoj terapii gliom vysokoj stepeni zlokachestvennosti na osnove modeli VDF (vremja – doza – frakcionirovanie). *Voprosy onkologii*. 2013; 59: 5: 629–635. [in Russian]
7. Солодкий В.А., Панышин Г.А., Бычков Ю.М., Анашкина М.В., Милюков С.М., Измайлов Т.Р. Анализ предикторов, влияющих на результаты комплексного лечения анапластических астроцитом (Grade III) головного мозга. *Вопросы онкологии*. 2015; 1: 25–30. / Solodkij V.A., Pan'shin G.A., Bychkov Ju.M., Anashkina M.V., Miljukov S.M., Izmajlov T.R. Analiz prediktorov, vlijajushhih na rezul'taty kompleksnogo lechenija anaplasticheskikh astrocitom (Grade III) golovnogogo mozga. *Voprosy onkologii*. 2015; 1: 25–30. [in Russian]
8. Hadjipanayis CG, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. The role of stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. *Neurosurg Focus*. 2003 May 15; 14 (5): e15.
9. Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, Milicic B, Stojanovic M, Nikolic N, Dagovic A. Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma. A phase II study. *RadiotherOncol*. 1998 Oct; 49 (1): 49–54.

Сведения об авторах:

Милюков Сергей Михайлович – аспирант кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва

Панышин Георгий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований ФГБУ «РНЦРР», Москва

Харченко Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва.

Цаллагова Земфира Сергеевна – д.м.н., профессор, ученый секретарь диссертационного совета ФГБУ «РНЦРР», Москва.

Шишкина Людмила Валентиновна – к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ФГБУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Москва.

Кунда Михаил Александрович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва.

Запиров Гаджимурад Магомедович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и рентгенодиагностики медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН», Москва.

Измайлов Тимур Раисович – к.м.н., врач-радиотерапевт отделения дистанционной лучевой терапии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, Москва.