©Коллектив авторов, 2013
УДК 616-831-006.484

Вопросы онкологии, 2013. Том 59, №5

Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, С.М. Милюков, П.В. Даценко

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ НА ОСНОВЕ МОДЕЛИ ВДФ (ВРЕМЯ – ДОЗА – ФРАКЦИОНИРОВАНИЕ)

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Минздрава России, Москва

Стандартной методикой лечения внутримозговых глиом высокой степени злокачественности является комплексный подход с применением на первом этапе хирургического удаления опухоли с последующим проведением курса радиотерапии совместно с химиотерапией и дальнейшей курсовой химиотерапией в течение не менее 6 месяцев после окончания лучевой терапии.

В большинстве радиологических клиник США и Европы применяются разработанные стандарты и методические рекомендации учета доз лучевой терапии по линейно-квадратичной модели, а также по модели Монте-Карло, которые интегрированы в современные системы планирования лучевой терапии.

В настоящем исследовании показана возможность использования модели ВДФ, благодаря которой можно учитывать выбор режима фракционирования лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности и судить об эффективности лечения.

В настоящее время основой адьювантной лучевой терапии у первичных больных с глиомами высокой степени злокачественности является применение традиционного режима фракционирования дозы облучения с разовой очаговой дозой 2 Гр до суммарной очаговой дозы 60 Гр на опухоль (ложе удаленной остаточной опухоли) при Grade 4, а при Grade 3 — 54 Гр.

У больных, которым проводилась лучевая терапия с использованием разовой очаговой дозы 3 Гр, показатель общей выживаемости оказался выше по сравнению с группой больных, в которой проводилась лучевая терапия с использованием мелкого фракционирования дозы облучения.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лучевая терапия, разовые очаговые дозы

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) являются относительно редкой онкологической патологией, но значимость ее определяется тем, что они весьма часто встречаются у детей и взрослых трудоспособного возраста. При этом внутричерепные глиомы составляют менее 2% в общей структуре солидных опухолей у взрослых и являются одной из наиболее частых причин смерти у детей. Кроме того, при наиболее часто встречающихся злокачественных первичных опухолях ЦНС прогноз в отношении продолжительности жизни крайне неблагоприятен, так как более 5 лет после верификации диагноза обычно живут не более 10% больных [17]. Необходимо подчеркнуть и тот факт, что после проведенного лечения рецидивы заболеваний возникают практически у всех больных в сроки, зависящие от гистологического типа опухоли, и медиана выживаемости при этом составляет, как правило, менее 6 месяцев [8].

Под термином «первичные злокачественные новообразования ЦНС» объединяется целая когорта различных самостоятельных заболеваний [14,17], отличающихся друг от друга по макро-, микроскопической структуре, клинической картине и прогнозу. Именно в этом и состоит основная трудность учета этих заболеваний и сравнения уровня эпидемиологических показателей. В настоящее время составить целостное представление о распространенности опухолей ЦНС в России весьма затруднительно. Ежегодно выпускаемые сборники по эпидемиологии злокачественных новообразований в России (МНИОИ им. П.А. Герцена) и СНГ (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)) ранее не содержали сведений по рубрикам С70-С72. Только в последнем выпуске сборника [6] появились эпидемиологические показатели по рубрике С71-72; заболевания, классифицированные рубрикой С70 (опухоли сосудистой оболочки мозга), в статистику заболеваемости не включены. В то же время, в ряде стран (США, страны Северной Европы и др.) статистика заболеваемости, смертности, распространенности, выживаемости больных при первичных опухолях ЦНС на основе дан-

ных национальных канцер-регистров ведётся уже несколько десятилетий [9,20].

На сегодняшний день, стандартом лечения злокачественных внутримозговых глиом является комплексный подход с применением на первом этапе хирургического удаления опухоли с последующим проведением курса радиотерапии совместно с химиотерапией и дальнейшей курсовой химиотерапией в течение не менее 6 месяцев после окончания лучевой терапии.

Следует отметить, что использование конформных методик лучевой терапии, в целом, позволяет снизить на 20 % объем облучаемой нормальной ткани (по 95% изодозе) по сравнению с конвенциальным двухмерным планированием облучения [11]. Именно это обстоятельство при наличии современного парка радиологического оборудования в клинике делает возможным, в ряде случаев, использование режимов среднего и крупного фракционирования дозы облучения [12].

Методическим стандартом проведения лучевой терапии у первичных больных с глиомами высокой степени злокачественности является применение традиционного режима фракционирования дозы с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр на опухоль или ложе удаленной (остаточной опухоли) при Grade 4, а при Grade 3 — 54 Гр [15,16,19].

Как известно, фактор ВДФ (время — доза — фракционирование) — это количественная оценка эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи. С помощью модели ВДФ при планировании лучевой терапии, как правило, решаются следующие задачи: сравнение различных режимов фракционирования дозы, определение изоэффективных доз для различных схем фракционирования, учет перерывов в облучении. Данная концепция была создана путем математической интерпретации результатов клинических наблюдений и радиобиологических экспериментов. В конечном счете была создана формула для расчетов, которая сведена в ряд таблиц. По этим таблицам можно определить фактор ВДФ при разных дозах за фракцию. Формула расчета фактора ВДФ имеет следующий вид:

$$ВДФ = Nd^{1,538}(T/N)^{-0,169}10^{-3},$$

где d — разовая доза облучения здорового органа (сГр),

T — длительность курса лечения (сутки), N — число фракций облучения.

Предельное значение ВДФ составляет 100 единиц.

Критерий ВДФ можно использовать при любых условиях облучения, в том числе при расщепленном курсе, при разных методах проведения облучения (дистанционная и контактная) лучевой терапии. Он является универсальной величиной, учитывающей получаемую очаговую дозу на объем облучаемых тканей, условия фракционирования, условия облучения, длительность курса [3,7].

В настоящее время для опухолей головного мозга стало возможным использовать конформные методики облучения благодаря применению трехмерного планирования и стереотаксической лучевой терапии. Для таких радиорезистентных опухолей, как глиобластомы и анапластические астроцитомы, повышение разовой очаговой дозы и изменение графика фракционирования лучевой терапии может быть реализовано на основе применения гипофракционной радиационной терапии с модулированной интенсивностью дозы облучения (IMRT). Несомненно, что будущие исследования в этом направлении помогут разработать более эффективные методики облучения для проведения лучевой терапии у данной категории онкологических больных. Несомненно, что эти технологические разработки и новый дизайн проведения лучевой терапии будут способствовать повышению уровня местного контроля и выживаемости больных, а также улучшению качества жизни пациентов, страдающих различными видами опухолей головного мозга [21].

На сегодняшний день различные режимы гипофракционирования дозы облучения достаточно широко распространены и повсеместно внедряются в клиническую практику Европы и США как при первичных глиомах, так и при рецидивах заболевания. Так, в исследованиях A. Ernst-Stecken с соавт., гипофракционный курс лучевой терапии с пятью фракциями по 7 Гр у пациентов с рецидивом глиомы высокой степени злокачественности способствовал поддержанию удовлетворительного качества жизни больных в сроки, сопоставимые с результатами применения химиотерапевтического лечения в этой клинической ситуации [10]. Было также показано, что лучевая терапия с планированием облучаемого объема тканей на основе ПЭТ(ОФЭКТ)/КТ/МРТ с применением пяти фракций по 6 Гр у пациентов с рецидивом глиомы высокой степени злокачественности является весьма эффективным методом лечения этой категории больных, средняя продолжительность жизни которых составляет 8 мес [13,18].

В табл. 1 представлены результаты использования различных режимов гипофракциониро-

вания при глиомах высокой степени злокачественности по данным конференции 3rd EORTC/EANO joint CNS meeting (Budapest, Hungary, 27.03 — 28.03.2009 г.).

Таблица 1. Варианты гипофракционирования при глиомах высокой степени злокачественности

Автор	Кол-во пациентов	Доза	Токсичность	Выживаемость (мес.)
Shepherd 1997	33	СОД 20-50Гр, РОД 5 Гр	36 %	11,0
Lederman 2000	88	СОД 24 Гр, РОД 4 Гр + Таксотер	12 %	7
Voynov 2002	10	СОД 30 Гр (25-40 Гр), РОД 5 Гр (S-IMRT*)	2 %	10,1
Grosu 2005	44	36 ПЭТ/С-ПЭТ, СОД 30 Гр, РОД 6 Гр 8 КТ/МРТ + Темодал, СОД 30 Гр, РОД 6 Гр	0	9 – 5
Hudes1999	20	РОД 3-3.5 Гр СОД 24-35 Гр (SRT**)	-	10,5
Vordermark 2005	19	СОД 30 Гр (20-30 Гр) РОД 4-10 Гр	5 %	9,3
Ernst-Stecken 2007	15	СОД 35 Гр, РОД 5 Гр	-	12

* Стереотаксическая модулированная интенсивность доз облучения (IMRT)
** Стереотаксическая радиотерапия (SRT).

Очевидно, что использование режимов гипофракционирования не приводит к снижению показателей выживаемости, а при наличии современного парка радиологического оборудования вполне возможно использование режимов среднего и крупного фракционирования у первичных больных.

Материалы и методы

В клинике РНЦРР с 2005 по 2013 гг. проведена лучевая терапия 434 больным с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга 3-4 степени злокачественности, при этом Grade 3 диагностирована у 105 (24,2 %), а Grade 4 – у 329 (75,8 %) пациентов. В общей группе пациентов мужчин было несколько больше (51,8 %), чем женщин (47,9 %), а пациенты моложе 50 лет зарегистрированы в 42,9 % наблюдений (186 больных).

В клинике Центра на протяжении ряда лет реализуется научная программа по изучению выбора режима фракционирования лучевой терапии при лечении злокачественных новообразований головного мозга в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса и наличия соответствующих прогностических факторов [1,2,4,5]. При этом в послеоперационном периоде у 179 больного (41,2 %) проводилась адьювантная лучевая терапия с применением традиционного режима фракционирования дозы облучения (3 степень злокачественности — РОД 2 Гр, СОД 54-56 Гр, 4 степень злокачественности — РОД 2 Гр, СОД 60-62 Гр). В то же время режим среднего фракционирования был реализован у 255 больных (58,8 %), причем, при 3-й степени злокачественности СОД доводилась до 45-48 Гр, а при 4-й – соответственно, до 51 – 54 Гр.

По факторам модели время-доза-фракционирование (ВДФ), рассчитываемым по таблицам сопряженности пациенты были распределены на три группы:

— первая группа 145 случаев (33,4 %) — стандартные дозы ВДФ (подведенные суммарные очаговые дозы лучевой терапии соответствовали 62 Гр, при РОД 2Гр и 51-54Гр, при РОД 3Гр);

— вторая группа 190 случаев (43,8 %) – дозы ниже уровня ВДФ (подведенные суммарные очаговые дозы лучевой терапии были ниже стандартных доз ВДФ — РОД 2Гр, СОД 56-60Гр и РОД 3Гр, СОД 45-51Гр);

— третья группа 99 случаев (22,8%) – дозы выше уровня ВДФ (подведенные суммарные очаговые дозы лучевой терапии были выше стандартных доз ВДФ — РОД 2Гр, СОД 64-66Гр и при РОД 3Гр, СОД 54-57Гр).

В настоящее время в информационной аналитическо-статистической базе РНЦРР интегрировано более 100 различных параметрических и непараметрических прогностических факторов на каждого пролеченного больного с верифицированной опухолью ЦНС. Для анализа эффективности и неудач лечения использовались корреляционный анализ, расчеты кумулятивной выживаемости методом Каплан-Майера, многофакторный анализ регрессии Кокса и логистическая регрессия. Изучение непосредственных результатов с применением вышеуказанных методов статистической обработки выполнялось с помощью программы StatSoft STATISTICA и SPSS.

Результаты и обсуждение

Выявлены определенные различия в корреляционных связях, коэффициент Пирсона (r), для общей выживаемости больных при различных факторах лучевой терапии, а именно группах ВДФ, режиме фракционирования (РОД 2-3 Гр), объема хирургического вмешательства, использовании химиотерапевтических препаратов и времени начала курса лучевой терапии после хирургического этапа лечения (табл. 2).

Как следует из табл. 2, количественная оценка эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи, а именно модель ВДФ, достоверно коррелирует с приемом темодала на фоне проведения курса лучевой терапии (r=-0,131; $P<0.01$). Кроме того, применение темодала оказывало значимое влияние на общую выживаемость, а по результатам корреляционного анализа выявлена достоверная связь между его приемом и сроками начала лучевой терапии (r=-0,094; $P<0,05$).

Регрессионная модель выживаемости Кокса

Регрессионная модель Кокса позволяет с помощью ряда независимых переменных прогно-

Таблица 2. Корреляция факторов лучевой терапии (коэффициент Пирсона)

Параметры		Группы модели ВДФ	ДОЗЫ	Химиотерапия с темодалом	Объем хирургичес кого вмешательства	Срок начала ЛТ (< > 4 нед)
Группы модели ВДФ	Корреляция Пирсона	1	-0,019	-0,131**	0,067	-0,041
	Знч.(2-сторон)		0,697	0,006	0,161	0,389
	N	434	434	434	434	434
ДОЗЫ	Корреляция Пирсона	-0,019	1	0,042	0,039	0,077
	Знч.(2-сторон)	0,697		0,381	0,414	0,111
	N	434	434	434	434	434
Химиотерапия с темодалом	Корреляция Пирсона	-0,131**	0,042	1	0-,001	-0,094*
	Знч.(2-сторон)	0,006	0,381		0,982	0,045
	N	434	434	456	456	455
Объем хирургичес кого вмешательства	Корреляция Пирсона	0,067	0,039	-0,001	1	-0,065
	Знч.(2-сторон)	0,161	0,414	0,982		0,161
	N	434	434	456	472	464
Срок начала ЛТ (< > 4 недель)	Корреляция Пирсона	-0,041	0,077	-0,094*	-0,065	1
	Знч.(2-сторон)	0,389	0,111	0,045	0,161	
	N	434	434	455	464	464
** корреляции на уровне P<0,01; * корреляции на уровне P<0,05						

зировать общую выживаемость. Оценка параметра регрессионной модели, которая, по крайней мере, в два раза превосходит свою стандартную ошибку (t>2,0), может рассматриваться как статистически значимая (на уровне *P*<0,05).

В рамках нашего исследования оценены следующие параметры лучевой терапии:

– группы модели ВДФ;

– показатель разовой очаговой дозы (2 — 3 Гр);

– прием химиотерапии на фоне проведения радиотерапии;

– сроки начала курса лучевой терапии (< > 4 недель) от произведенного хирургического вмешательства;

– объем хирургического удаления опухоли.

Исследован анализ общей выживаемости больных с помощью регрессионной модели выживаемости Кокса в зависимости от параметров лучевой терапии (табл. 3 и 4).

Таблица 3. Регрессионная модель выживаемости по факторам лучевой терапии

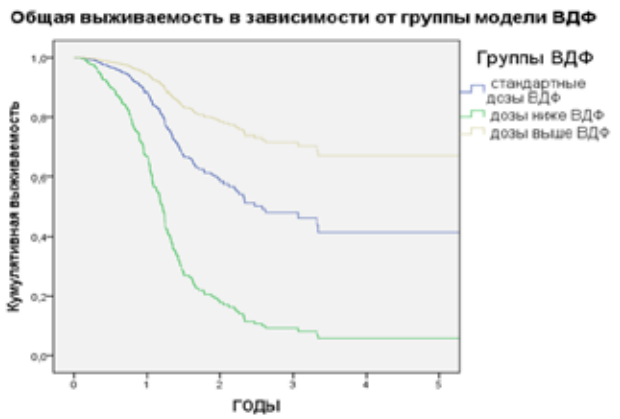
Факторы	P	Относительный риск (Exp(B))	95,0% CI для Exp(B)	
			Нижняя	Верхняя
Группы ВДФ	0,000	0,657	0,523	0,827
ДОЗЫ	0,024	1,414	1,047	1,908
Химиотерапия	0,560	1,094	0,809	1,478
Хирургия	0,000	0,631	0,488	0,816
начало ЛТ (<>4нед.)	0,165	0,810	0,601	1,091

Такие параметры проведения лучевой терапии, как группы модели ВДФ, разовая очаговая доза (2 — 3 Гр) и объем хирургического удаления опухоли оказали значимое влияние на показатель общей выживаемости в общей группе больных. В то же время, применение химиотерапии и сроки начала лучевой терапии не оказывали влияния на общую выживаемость в этой группе (*P*>0,05) (табл. 3).

Общая выживаемость больных в зависимости от группы модели ВДФ

Группа по фактору модели ВДФ при стандартных дозах ВДФ, а именно с использованием разовой очаговой дозы (РОД) 2 Гр и суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр на ложе удаленной (остаточной) опухоли при степени злокачественности 4, а при степени злокачественности 3 — 54 Гр, состояла из 145 пациентов (33,4 %). Группа, в которой подведенные суммарные очаговые дозы лучевой терапии были ниже стандартных доз ВДФ, составила 190 случаев (43,8 %), а группа с подведенными суммарными очаговыми дозами лучевой терапии выше стандартных доз ВДФ – 99 (22,8 %), соответственно. Показатель общей выживаемости в зависимости от группы модели ВДФ представлен на рис.1

В группе больных с подведенными дозами ниже ВДФ вероятность летального исхода оказалась в 2,9 раз выше (Exp(B)) в случае, если доза была стандартной по ВДФ, в то время как



	P	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
			Нижняя	Верхняя
Стандартные дозы ВДФ	0,000	-	-	-
Дозы ниже ВДФ	0,000	2,937	2,070	4,168
Дозы выше ВДФ	0,003	0,439	0,253	0,760

Рис. 1. Общая выживаемость больных в группах модели ВДФ.

в группе больных с подведенными дозами выше ВДФ — более чем в 2,2 раза ниже (Exp(B)) (рис. 1).

Взаимосвязь параметров лучевой терапии с показателем стандартных доз модели ВДФ

В исследовании приняло участие 145 пациентов (33,4%), которым были подведены стандартные дозы модели ВДФ. При этом отмечена неординарная взаимосвязь некоторых параметров лучевой терапии со стандартными дозами этой модели.

Таблица 4. Взаимосвязь параметров лучевой терапии с показателем стандартных доз модели ВДФ

Факторы	P	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
			Нижняя	Верхняя
ДОЗЫ	0,000	2,025	1,429	2,870
Химиотерапия	0,002	1,767	1,226	2,547
Хирургия	0,132	0,783	0,569	1,076
Срок ЛТ (<>4нед.)	0,240	1,230	0,871	1,736

В частности, выявлена достоверная зависимость уровня стандартных доз модели ВДФ от уровня проведенных разовых очаговых доз, а также от использования химиотерапии на фоне курса лучевой терапии у этого контингента больных (табл. 4).

Объем хирургического вмешательства, сроки начала курса лучевой терапии не оказали достоверной взаимосвязи с показателем подведенной стандартной дозы модели ВДФ.

Взаимосвязь параметров лучевой терапии с показателем дозы модели ВДФ ниже стандартных

Из общей группы пациентов (434) дозы ниже уровня стандартных модели ВДФ были подведены 190 больным (43,8 %).

Таблица 5. Взаимосвязь параметров лучевой терапии с показателем дозы модели ВДФ ниже стандартных

Факторы	P	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
			Нижняя	Верхняя
ДОЗЫ	0,928	0,985	0,711	1,365
Химиотерапия	0,721	0,948	0,708	1,270
Хирургия	0,000	0,578	0,436	0,766
Срок ЛТ (<>4нед.)	0,217	0,821	0,600	1,123

При этом, только объем хирургического вмешательства оказался значимым в группе пациентов, которым были подведены дозы ниже стандартных модели ВДФ. Остальные факторы, такие как проведение химиотерапии, сроки начала курса лучевой терапии и уровень разовых очаговых доз 2 и 3Гр не показали значимой взаимосвязи с уровнем подведенных доз ниже стандартных по модели ВДФ (табл. 5).

Взаимосвязь параметров лучевой терапии с показателем дозы модели ВДФ выше стандартных

Дозы выше уровня стандартных модели ВДФ были подведены 99 больным (22,8 %).

Таблица 6. Взаимосвязь параметров лучевой терапии с показателем дозы модели ВДФ выше стандартных

Факторы	P	Exp(B)	95,0% CI для Exp(B)	
			Нижняя	Верхняя
ДОЗЫ	0,011	1,706	1,130	2,576
Химиотерапия	0,141	1,382	0,898	2,128
Хирургия	0,001	0,552	0,388	0,785
Срок ЛТ (<>4нед.)	0,621	0,901	0,596	1,362

Из данных, представленных в табл. 6, следует, что выявлены достоверные различия в уровне разовых очаговых доз, объеме хирургического вмешательства в зависимости от дозы модели ВДФ, показатели которых выше общепринятых стандартных единиц.

В то же время, проведение химиотерапии и сроки начала курса лучевой терапии не показали достоверной взаимосвязи с дозами модели ВДФ выше общепринятых.

Следует отметить, что благодаря модели ВДФ, лучевому терапевту при планировании лучевой терапии представляется возможным

решить следующие задачи: сравнить различные режимы фракционирования дозы, определить изоэффективные дозы для различных схем фракционирования, учесть перерывы в облучении. Определение значения фактора ВДФ позволяет, кроме того, рассчитывать суммарную поглощенную дозу, время облучения, мощность дозы облучения.

С помощью таблиц модели ВДФ клиницисту несложно определить фактор ВДФ при разных дозах за фракцию и количество фракций, соответствующих разным дозам за фракцию. В большинстве радиологических клиник США и Европы применяются разработанные стандарты и методические рекомендации учета доз лучевой терапии по линейно-квадратичной модели и по сложному расчету модели Монте-Карло, которые, как отмечалось выше, интегрированы в современные системы планирования лучевой терапии.

В настоящем исследовании была предпринята попытка показать ценность модели ВДФ, благодаря которой можно учитывать выбор режима фракционирования лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности, а также судить об эффективности лечения этой категории больных.

При этом количественная оценка эффекта облучения по критерию предельной толерантности нормальной соединительной ткани и кожи, а именно модель ВДФ, коррелировалас приемом темодала на фоне проведения курса лучевой терапии. Кроме того, применение темодала оказывало значимое влияние на показатель общей выживаемости, а по результатам корреляционного анализа выявлена достоверная связь между приемом этого препарата и сроками начала лучевой терапии.

При сравнении больных модель ВДФ, уровень разовых очаговых доз и объем хирургического удаления опухоли оказали достоверно значимое влияние на показатель общей выживаемости в общей группе больных, в то время как применение химиотерапии и сроки начала лучевой терапии этой особенностью не обладали (P>0,05). При этом также было отмечено, что в группе больных с подведенными дозами ниже ВДФ вероятность летального исхода оказалась в 2,9 раз выше по сравнению со стандартными дозами по ВДФ, а в группе больных с подведенными дозами выше ВДФ – напротив, более чем в 2,2 раза ниже, соответственно. В дополнение отмечена достоверная зависимость уровня стандартных доз модели ВДФ от уровня проведенных разовых очаговых доз и от приема темодала на фоне курса лучевой терапии. При этом объем хирургического вмешательства и сроки начала курса лучевой терапии не показали достоверной взаимосвязи с показателем подведенной стандартной дозы модели ВДФ.

В заключение хочется отметить, что несмотря на то, что в настоящее время модель ВДФ не так часто используется в клинической практике, тем не менее, благодаря разработанным критериям, она может быть применена при любых условиях облучения, в том числе и при расщепленном курсе лучевой терапии, а также при различных методах (дистанционной и контактной) радиотерапии. При этом критерий ВДФ является универсальной величиной, учитывающий дозу на критические органы, условия фракционирования, условия облучения, длительность курса лучевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Роль возраста и степени злокачественности в выборе режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности // Вопр. онкол. — 2012. — Т. 58. — № 3. — С. 374-379.
2. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Отдаленные результаты лечения при опухолях головного мозга 3 – 4 степени злокачественности // Вопр. онкол. – 2010. — Т. 56. — № 5. — С. 565-570.
3. Линденбратен Л.Д., Лясс Ф.М. Медицинская радиология. – М. — 1986. — 385 с.
4. Паньшин Г.А., Даценко П.В., Измайлов Т.Р. Высокодозная лучевая терапия глиом головного мозга (Под ред. член-корр. РАМН, проф. В.А. Солодкого). // Регистрационное удостоверение на медицинскую технологию ФС № 2011/082 от 12.05.11 г.
5. Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Новые режимы лучевой терапии злокачественных опухолей головного мозга (Под ред. Акад. РАМН, проф. В.П. Харченко) // Регистрационное удостоверение на медицинскую технологию ФС № 2009/147 от 11.06.09 г.
6. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена». — 2013 г.
7. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А. Лучевая терапия (учебник). 2010. — Т. 2. — 192 с.
8. Boyle P., Maisonneuve P., Saracci R., Muir C. S. Is the increased incidence of primary malignant brain tumors in the elderly real?// J. Natl. Cancer Inst. 1990. – Vol. 82. — P. 1594 – 1596.
9. Cancer Registry of Norway // URL: http://www.kreftregisteret.no/en/The-Registries/Cancer-Statistics/ (дата обращения 18.12.2012)
10. Ernst-Stecken A, Ganslandt O, Lambrecht U, et al. Survival and quality of life after hypofractionated stereotactic radiotherapy for recurrent malignant glioma // J Neurooncol. 2007. — Vol. 81(3). — P. 287-294.
11. Friedman H.S., Kerby T., Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma // Clin. Cancer Res. — 2000. — Vol. 6. — P. 2585–2597.
12. Grosu AL, Kortmann RD. Radiotherapy of brain tumors. New techniques and treatment strategies for. Nervenarzt. — 2010. — Vol. 81 (8)/ — P. 920-927.

13. Grosu AL, Weber WA, Franz M, et al. Reirradiation of recurrent high-grade gliomas using amino acid PET (SPECT)/CT/MRI image fusion to determine gross tumor volume for stereotactic fractionated radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. — 2005. — Vol. 63(2). — P. 511-519.
14. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavanee W.K. (Eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon, 2007.
15. NCCN Guidelines/ version 1/2012 // http://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/pdf/cns.pdf
16. Nieder C, Mehta MP. Advances in translational research provide a rationale for clinical re-evaluation of high-dose radiotherapy for glioblastoma // Med Hypotheses. — 2011. — Vol. 76(3). -P. 410-413.
17. Ohgaki H. Epidemiology of Brain Tumors / in: M. Verma (ed.), Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology, Vol. 472. – Humana Press 2009. — P. 323-42.
18. Roberge D, Souhami L, Olivier A, et all. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for low grade glioma at McGill University: long-term follow-up // Technol Cancer Res Treat. — 2006. Vol. 5(1). — P. 1-8.
19. Stupp, R., Tonn, J. C., Brada, M., Pentheroudakis, G., ESMO Guidelines Working Group High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. – 2010. — Vol. 21 (Supplement 5). - P. 190-193.
20. Surveilance, Epidemiology and End Results // URL: http://seer.cancer.gov/ (дата обращения 15.12.2012).
21. Tanaka Y, Fujii M, Saito T. et al. Radiation therapy for brain tumors //Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi. — 2004. — Vol. 64(7). — P.387-393.

T.R.Izmailov, G.A.Panshin, S.M.Milyukov, P.V.Datsenko

Evaluation the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF (time — dose — fractionation)

Russian Research Center of Radiology, Moscow

There were showed the possibility of using the model of TDF, through which it was possible to take into account the selection of fractionation of radiation for high-grade gliomas and to judge the effectiveness of treatment. Currently, the basis of adjuvant radiation therapy in patients with primary high-grade gliomas is the use of the traditional mode of fractionation dose of radiation from a single focal dose of 2 Gy up to a total focal dose of 60 Gy to the tumor (bed of the removed residual tumor) in Grade 4 and Grade 3 — 54 Gy. In patients who underwent radiotherapy using a single focal dose of 3 Gy, overall survival rate was higher as compared to the group of patients, which was carried out using radiotherapy small dose fractionation.

Поступила в редакцию 05.07.2013