

© А.С. Чугуев, В.А. Герасимов, А.Д. Каприн, П.В. Даценко

Результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Andrey S. Chuguev, Vyacheslav A. Gerasimov, Andrey D. Kaprin, Pavel V. Datsenko

Results of the Study of Two Fractionation Regimens in Grade 4 Gliomas

P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute – Branch of FSBI NMRRС of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Введение. В статье предоставлены итоговые результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности.

Материалы и методы. Всего 140 пациентов имели морфологически подтвержденную глиому 4 степени злокачественности. В возрасте моложе 50 лет и в старшей возрастной группе (≥ 50 лет) поочередно использовалось фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр. В итоге благодаря стратегии попарного отбора в группах с двумя режимами фракционирования, набрано по 23 пациента моложе 50 лет и по 47 пациентов старше 50 лет соответственно.

Результаты. В группе с режимом фракционирования 2 Гр летальный исход зафиксирован у 61 из 70 пациентов (87,1 %), из 52 больных с режимом фракционирования 3 Гр скончалось 70 (74,3 %). В группе с предписанной дозой 3 Гр медиана общей выживаемости составила 22,34 мес. (95 % CI: 12,4–32,3), при стандартном режиме фракционирования (2 Гр) — 18,50 мес. ($p = 0,039$). Гипофракционный режим с предписанной дозой 3 Гр был более эффективен у пациентов с глиомой 4 степени злокачественности в возрасте старше 45 лет ($p = 0,007$), при метилировании промотора MGMT ($p = 0,0009$), отсутствии быстрой ранней прогрессии (REP) между микрохирургическим вмешательством и лучевой терапией ($p = 0,014$). Медиана общей выживаемости для гипофракционного режима с дозой 3 Гр в группе «NonREP в возрасте ≥ 45 лет» составила 42,32 мес. (95 % CI: 25,7–58,9), при стандартном фракционировании (2 Гр) — 19,68 мес. (95 % CI: 8,5–30,8; $p = 0,005$). У остальных 76 пациентов различий в выживаемости в зависимости от режима фракционирования не выявлено, медианы — 18,82 и 17,21 мес. в группах 3/2 Гр соответственно ($p = 0,793$).

Выводы. Гипофракционный режим с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе лучевой терапии, а в отдельных подгруппах и превосходит ее.

Ключевые слова: глиомы 4 степени злокачественности; режим фракционирования; общая выживаемость

Для цитирования: Чугуев А.С., Герасимов В.А., Каприн А.Д., Даценко П.В. Результаты исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(5): 00-00.- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2206

Introduction. The article presents the final results of a study of two fractionation regimens for grade 4 gliomas.

Materials and Methods. A total of 140 patients had morphologically confirmed grade 4 glioma. In patients younger than 50 years and in the older age group (≥ 50 years), fractionation with a prescribed dose of 2 and 3 Gy was used alternately. As a result, thanks to the pairwise selection strategy, 23 patients younger than 50 years and 47 patients older than 50 years were recruited in the groups with two fractionation regimens, respectively.

Results. In the group with the fractionation regime of 2 Gy, a fatal outcome was recorded in 61 out of 70 patients (87.1 %), of the 52 patients with the fractionation regime of 3 Gy, 70 (74.3 %) died. In the group with the prescribed dose of 3 Gy, the median overall survival was 22.34 months (95 % CI: 12.4–32.3), with the standard fractionation regimen (2 Gy) — 18.50 months ($p = 0.039$). Hypofractional regimen with a prescribed dose of 3 Gy was more effective in patients with grade 4 glioma over the age of 45 years ($p = 0.007$), with methylation of the MGMT promoter ($p = 0.0009$), and the absence of rapid early progression (REP) between microsurgery and radiation therapy ($p = 0.014$). The median overall survival for the hypofractionation regimen with a dose of 3 Gy in the «NonREP» group aged ≥ 45 years was 42.32 months (95 % CI: 25.7–58.9), with standard fractionation (2 Gy) — 19.68 months (95 % CI: 8.5–30.8; $p = 0.005$). In the remaining 76 patients there were no differences in survival depending on the fractionation regime, the median was 18.82 and 17.21 months in the 3/2 Gy groups, respectively ($p = 0.793$).

Conclusion. The hypo fraction regimen with a prescribed dose of 3 Gy is not inferior to the standard radiation therapy program, and in some subgroups exceeds it.

Keywords: gliomas of grade 4 malignancy; fractionation regimen; overall survival

For Citation: Andrey S. Chuguev, Vyacheslav A. Gerasimov, Andrey D. Kaprin, Pavel V. Datsenko. Results of the study of two fractionation regimens in grade 4 gliomas. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(5): 00-00. (In Rus).- DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-5-OF-2206

✉ Контакты: Даценко Павел Владимирович, pvdacenko@mail.ru

Введение

По результатам серии исследований BTSG в протоколах 66-01, 69-01, 72-01 показано, что при злокачественных глиомах медиана выживаемости достоверно увеличивается при повышении суммарной дозы до 60 Гр [1], эскалация дозы до 90 Гр не привела к дальнейшему улучшению результатов лечения, медиана выживаемости не превысила 11,8 мес. [2]. Итоговые данные рандомизированного исследования EORTC и NCIC утвердили применения темозоломида (ТМЗ) в рамках химиолучевой терапии до 60 Гр с последующим адъювантным его приёмом в качестве стандартного лечения при глиобластоме (GBM), общая 3-летняя выживаемость составила 16,0 % против 4,4 %, 5-летняя — 9,8 % против 1,9 %, по сравнению с группой радиотерапии ($p < 0,0001$) [3].

С тех пор послеоперационная лучевая терапия в сочетании с параллельной и адъювантной терапией ТМЗ используется при диффузных глиомах (взрослый тип) 3-4 степени злокачественности. В России по Практическим рекомендациям RUSSCO 2022 года после хирургической резекции опухоли и верификации диагноза проводится лучевая терапия (30 фракций по 2 Гр на фракцию до СОД 60 Гр) с одновременным ежедневным приемом темозоломида (75 мг/м^2) в течение всего курса лучевой терапии с последующей адъювантной химиотерапией. На дозе 46 Гр с РОД 2 Гр и 50,4 Гр с РОД 1,8 Гр возможно сокращение объема облучения (буст) [4]. По рекомендациям NCCN (Version 1.2023) рекомендуемые СОД составляют 60 Гр с РОД 2 Гр, либо 59,4 Гр с РОД 1,8 Гр. Целесообразно использование меньших доз при больших объемах опухоли, поражении ствола головного мозга/спинного мозга или глиомах 3 степени злокачественности. Также предусматривается возможность использования буста на втором этапе после СОД 46 Гр [5].

В ряде опубликованных обзоров излагается перспективность использования гипофракционных курсов при глиомах высокой степени злокачественности [6, 7]. Рекомендации NCCN для лиц старше 70 лет, либо с ECOG 2-3 [5] построены на трёх работах III фазы с использованием более крупных фракций и невысоким уровнем суммарной дозы [8, 9, 10]. В Практических рекомендациях RUSSCO пациентам старше 70 лет, а также больным в общем состоянии по шкале Карновского < 60 % рекомендуется гипофракционный режим с РОД 3 Гр и СОД 45 Гр [4].

Стратегия попарного моделирования, в отличие от рандомизации (случайно отобранные группы), предполагает, что известен параметр, который может оказать значимое влияние на

результат эксперимента [11]. В нашей работе им стал вариант фракционирования, первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость. Цель исследования — подведение итоговых результатов исследования двух режимов фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности выживаемости.

Материал и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена по ноябрь 2021 г. был осуществлен набор больных в группы исследования. Всего 140 пациентов имели морфологически подтвержденную глиому 4 степени злокачественности. В возрасте моложе 50 лет поочередно использовались фракционирования с предписанной дозой 2 и 3 Гр: первому пациенту назначался режим с дозой 3 Гр, следующему — с дозой 2 Гр. Тот же подход использован и для старшей возрастной группы (50 лет и более). В итоге благодаря стратегии попарного отбора в группах с двумя режимами фракционирования, было по 23 пациента моложе 50 лет и по 47 пациентов старше 50 лет соответственно.

Молекулярно-генетическое тестирование применялось для постановки корректного патоморфологического диагноза в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей ЦНС 2021 г. [12]. После подтверждения глиомы 4 степени злокачественности мутация гена IDH1 определена у 135 пациентов (96,4 %), из них у 19 пациентов она была обнаружена (13,6 %; астроцитома G4), у остальных ($n = 116$) диагностирована GBM (82,9 %; G4 IDH1-). Пятерым больным исследование на IDH1 провести не удалось по независящим от нас причинам (3,6 %). Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по данному предиктору ($r = 0,018$; $p = 0,833$), мутация гена IDH1 обнаружена у 10 пациентов с гипофракционным режимом и у девяти со стандартной программой лучевой терапии соответственно.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 53,4 года (19–75). Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по данному предиктору ($r = 0,043$; $p = 0,613$), данные по абсолютным возрастным показателям представлены на рис. 1.

Распределение пациентов по различным возрастным категориям при двух режимах фракционирования представлено в табл. 1.

Тотальная резекция (по данным МРТ после операции — нет признаков остаточной опухоли) проведена в 30 % (EOR: 100 %; $n = 42$), субтотальная — в 57,1 % (EOR: 70–99 %; $n = 80$), EOR: 1–69 % зарегистрирован у 18 пациентов (12,9 %).

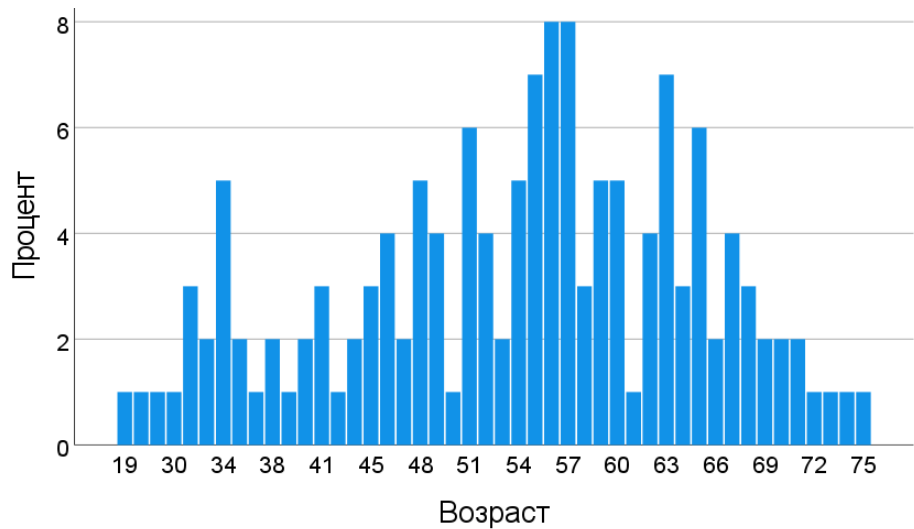


Рис. 1. Абсолютный возраст у больных с глиомами 4 степени злокачественности
Fig. 1. Absolute age of patients with grade 4 glioma

Таблица 1. Различные возрастные категории при режимах фракционирования 3 Гр и 2 Гр

Возраст	Число больных 2 / 3 Гр	Корреляция Пирсона (r)	Значимость (p)
≥ 40 лет	60 / 60	0,000	1,000
≥ 45 лет	54 / 58	0,071	0,402
≥ 50 лет	47 / 47	0,000	1,000
≥ 55 лет	37 / 39	0,029	0,737
≥ 60 лет	21 / 25	0,061	0,475
≥ 65 лет	12 / 14	0,037	0,667
≥ 70 лет	4 / 4	0,000	1,000

Table 1. Different age groups with 3 Gy and 2 Gy fractionation regimens

Age	Number of patients 2 / 3 Gy	Pearson correlation coefficient (r)	p-value
≥ 40 years	60 / 60	0.000	1.000
≥ 45 years	54 / 58	0.071	0.402
≥ 50 years	47 / 47	0.000	1.000
≥ 55 years	37 / 39	0.029	0.737
≥ 60 years	21 / 25	0.061	0.475
≥ 65 years	12 / 14	0.037	0.667
≥ 70 years	4 / 4	0.000	1.000

Быстрая ранняя прогрессия между микрохирургическим вмешательством и лучевой терапией (REP) диагностирована у 60 пациентов (42,9 %), nonREP — у 80 соответственно. В нашем исследовании при REP имела новая зона контрастирования и/или увеличение очага с патологическим накоплением контраста по данным МРТ более чем на 25 % [13].

Лучевой этап осуществлялся только на линейных ускорителях. В исследование включались пациенты с уровнем индекса Карновского (ИК) перед началом лучевой терапии не менее 70 %, при более низком функциональном статусе на первом этапе назначалась ранняя химиоте-

рапия. В связи с низким функциональным статусом после микрохирургического вмешательства (ИК < 70 %) или невозможностью осуществить программу лучевой терапии в текущем году «ранняя химиотерапия» после микрохирургического вмешательства [14] проведена 54 пациентам (1-6 курсов с ТМЗ; 38,6 %) с последующей радиотерапией. Из 140 пациентов у 90 (64,3 %) лучевая терапия проводилась на фоне ТМЗ в дозе 75 мг/м².

Суммарная доза. В группе с предписанной дозой 2 Гр (n = 70) у 63 пациентов осуществлен запланированный объем (30–32 фракции; 90 %), у остальных больных курс лучевой терапии не

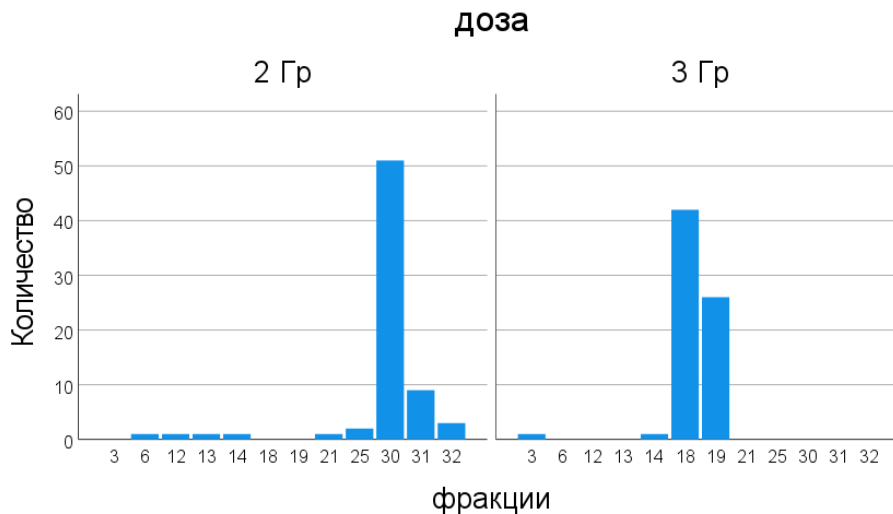


Рис. 2. Количество фракций в исследовании с предписанной дозой 3/2 Gr
Fig. 2. Number of fractions in the trial at the prescribed dose of 3/2 Gy

завершен по разным причинам. В группе с предписанной дозой 3 Gr ($n = 70$) у 68 пациентов закончен полный курс лучевой терапии (18–19 фракций; 97,2 %). Распределение по числу фракций при двух режимах фракционирования представлено на рис. 2.

Планируемый объем облучения при двух вариантах фракционирования определялся как:

- GTV — в объем GTV обязательно включалась послеоперационная кистозная полость и контрастируемая опухолевая масса (если она была).

- CTV — включал в себя GTV с отступом плюс 2 см, зона отека входила в границы CTV. Дополнительных отступов для формирования PTV не проводилось (CTV = PTV).

- Средняя доза для двух вариантов фракционирования была максимально приближена к предписанной (2/3 Gr). Для режима с предписанной дозой 2 Gr средняя доза составила 2,02 Gr (95 % CI: 2,01–2,03). Для режима с предписанной дозой 3 Gr – 3,03 Gr (95 % CI: 3,02–3,04).

- 90 % от предписанной дозы (1,8 Gr для режима 2 Gr и 2,7 Gr для режима 3 Gr) должны были покрывать более 95 % CTV, медиана покрытия для двух вариантов фракционирования составила 99,79 % (95 % CI: 99,6–99,9).

Стандартная лекарственная терапия 1 линии с ТМЗ в дозе 200 мг/м² проведена у 130 пациентов (92,9 %), у 7 (5 %) в связи с продолженным ростом на фоне его приема ранее (в качестве 1 линии использован бевацизумаб), трое больных умерли в процессе лучевой терапии (2,1 %: прогрессирование GBM, разрыв аневризмы, сепсис). У большинства зафиксирован продолженный рост на фоне адъювантного ТМЗ, по данным МРТ и реже ПЭТ-КТ.

В качестве терапии 2 линии после констатации первичного прогрессирования бевацизумаб

(+/-иринотекан/ломустин) применялся у 108 из 140 пациентов (77,3 %). У остальных терапия 2 линии не осуществлена по различным причинам (отсутствие первичного прогрессирования (12 пациентов, 8,6 %) или из-за отказа онколога в специальном лечении с учетом низкого функционального статуса пациента).

Группы с двумя вариантами фракционирования были однородны по первичному функциональному статусу ($p = 1,0$), EOR ($p = 0,270$), REР ($p = 1,0$), ранней химиотерапии ($p = 0,301$), применению ТМЗ на фоне лучевой терапии ($p = 0,484$), терапии 2 линии терапии с бевацизумабом ($p = 0,424$), статусу IDH1 ($p = 0,833$) и MGMT ($p = 0,593$). Лишь адъювантный ТМЗ несколько чаще применялся при режиме фракционирования с дозой 3 Gr ($p = 0,049$).

Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics» (27 версия). Различия между кривыми Каплана – Майера определялись с использованием лог-рангового критерия (χ^2), прогностические факторы считались значимыми при $p < 0,05$. Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В данной модели Exp(B) отражает изменение отношения шансов (odds ratio, OR), значимость определяется при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В группе с режимом фракционирования 2 Gr летальный исход зафиксирован у 61 из 70 пациентов (87,1 %), при режиме фракционирования 3 Gr — у 52 из 70 пациентов (74,3 %) соответственно.

В группе с предписанной дозой 3 Gr медиана общей выживаемости составила 22,34 мес. (95 %

CI: 12,4–32,3), при стандартном режиме фракционирования (2 Гр) — 18,50 мес. ($\chi^2 = 4,26$; $p = 0,039$). Кривые дожития по Каплану – Майеру представлены на рис. 3.

В группе с режимом фракционирования 2 Гр минимальный срок наблюдения у живых на сегодняшний день пациентов ($n = 9$) составляет 52,2 мес., максимальный — 93,5 мес., при режиме фракционирования 3 Гр ($n = 18$) — 38,6 и 105,8 соответственно. Сводные данные по выживаемости представлены в табл. 2.

Кумулятивная доля выживших в однолетний срок при режимах 3/2 Гр составила 84,3 % и 71,4 %, 2-летний — 50,0 % и 40,0 %, 3-летний — 37,1 % и 21,4 %, 4-летний — 32,5 % и 18,6 %, 5-летний — 28,2 % и 17,1 % соответственно.

Общая выживаемость при двух режимах фракционирования в зависимости от ряда клинических предикторов и пороговых значений хирургического, лекарственного и лучевого лечения

В целом из 113 умерших пациентов от прогрессирования глиомы 4 степени злокачественности скончалось 100 (88,5 %), двое от COVID, десять от прочих причин (сепсис на фоне выраженной цитопении, ТЭЛА, разрыв аневризмы,

инфаркт, перитонит, генерализованный эпилептический приступ с коматозным состоянием).

Итоговые показатели общей выживаемости при двух режимах фракционирования в зависимости от ряда клинических предикторов и пороговых значений хирургического, лекарственного и лучевого лечения представлены в табл. 3.

Из представленных данных видно, что гиподифракционный режим с предписанной дозой 3 Гр более эффективен у пациентов с глиомой 4 степени злокачественности в возрасте старше 45 лет, при монофокусном первичном поражении, при метилировании промотора MGMT, отсутствии быстрой ранней прогрессии между микрохирургическим вмешательством и лучевой терапией. Стандартный режим фракционирования не имеет достоверных преимуществ ни в одной номинации. Отсутствие достоверных различий при астроцитоме G4 с мутацией гена IDH1 скорее всего связано с малым числом наблюдений.

Молекулярно-биологическое исследование не входит в стандарты после выполнения микрохирургического вмешательства. Очень редко пациент перед началом лучевой терапии имеет на руках сведения об MGMT и IDH1/IDH2.

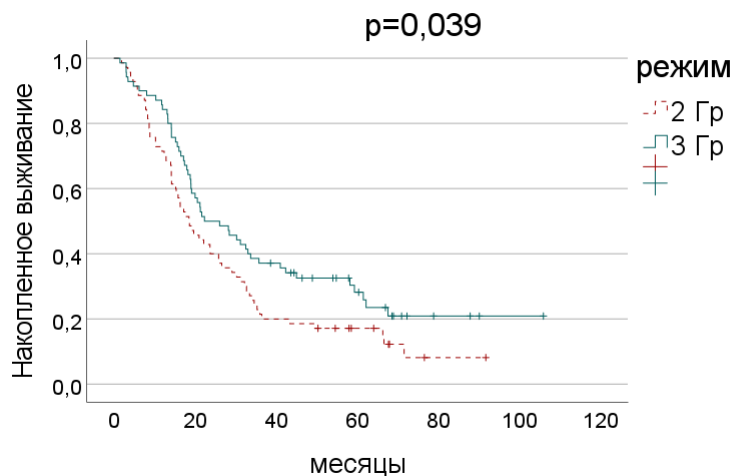


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от варианта фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности
Fig. 3. OS according to fractionation option in grade 4 glioma

Таблица 2. Сводные данные общей выживаемости при двух режимах фракционирования

Режим	Число больных	Живы 24 мес.	Живы 36 мес.	Живы 60 мес.	Медиана выживаемости (мес.)
3 Гр	70	35 (50 %)	26 (37,1 %)	13 (18,6 %)	22,341 (достигнута)
2 Гр	70	28 (40 %)	15 (21,4 %)	8 (11,4 %)	18,497 (достигнута)

Table 2. Summary of OS data for two fractionation regimens

Regimen	No of patients	24 months survivors	36 months survivors	60 months survivors	Median survival (months)
3 Gr	70	35 (50 %)	26 (37.1 %)	13 (18.6 %)	22.341 (achieved)
2 Gr	70	28 (40 %)	15 (21.4 %)	8 (11.4 %)	18.497 (achieved)

Таблица 3. Сводные данные общей выживаемости при двух режимах фракционирования в зависимости от ряда клинических предикторов и пороговых значений хирургического, лекарственного и лучевого лечения

Предикторы	Число больных 2 / 3 Гр	2 Гр (медиана в мес.)	3 Гр (медиана в мес.)	Значимость (p)
Возраст < 50 лет	23 / 23	29,11	32,49	0,670
Возраст ≥ 50 лет	47 / 47	16,30	21,32	0,017
Возраст ≥ 45 лет	54 / 58	16,36	22,34	0,007
Первичный ИК ≥ 70	40 / 42	22,14	30,26	0,129
Первичный ИК < 70	30 / 28	14,23	21,22	0,179
Мужской пол	42 / 31	16,36	20,57	0,202
Женский пол	28 / 39	23,69	28,22	0,243
Один первичный очаг	60 / 53	17,87	32,49	0,009
Многофокусная форма	10 / 17	20,99	17,41	0,538
IDH1 (-)	58 / 58	18,63	20,01	0,257
IDH1 (+)	9 / 10	25,86	61,44	0,113
MGMT (-)	38 / 35	17,22	20,01	0,849
MGMT (+)	28 / 32	23,75	61,44	0,0009
EOR ≥ 70	59 / 63	19,68	28,42	0,055
EOR < 70	11 / 7	8,74	16,49	0,461
nonREP	40 / 40	20,99	44,98	0,014
REP	30 / 30	12,88	17,18	0,803
Изоэффективный уровень ≥ 59,5 Гр (a/β = 7,5)	58 / 64	22,14	26,05	0,159
Ранняя ХТ (-)	46 / 40	17,87	22,34	0,050
Ранняя ХТ (+)	24 / 30	20,99	21,32	0,536
ТМЗ + ЛТ	43 / 47	19,68	26,05	0,244
РТ (без ТМЗ)	27 / 23	16,30	21,22	0,061
Адьювантный ТМЗ (+)	62 / 68	19,02	26,05	0,061
Адьювантный ТМЗ (-)	8 / 2	5,52	1,51	0,667
Бевацизумаб (+)	52 / 56	23,75	28,42	0,128
Бевацизумаб (-)	18 / 14	7,85	8,08	0,392

Table 3. Summary of overall survival data for two fractionation regimens according to a range of clinical

Predictors	Number of patients 2 / 3 Gy	2 Gy (median in months)	3 Gy (median in months)	p-value
Age < 50 years	23 / 23	29.11	32.49	0.670
Age ≥ 50 years	47 / 47	16.30	21.32	0.017
Age ≥ 45 years	54 / 58	16.36	22.34	0.007
Primary KPS ≥ 70	40 / 42	22.14	30.26	0.129
Primary KPS < 70	30 / 28	14.23	21.22	0.179
Male gender	42 / 31	16.36	20.57	0.202
Female gender	28 / 39	23.69	28.22	0.243
One primary focus	60 / 53	17.87	32.49	0.009
Multifocal form	10 / 17	20.99	17.41	0.538
IDH1 (-)	58 / 58	18.63	20.01	0.257
IDH1 (+)	9 / 10	25.86	61.44	0.113
MGMT (-)	38 / 35	17.22	20.01	0.849
MGMT (+)	28 / 32	23.75	61.44	0.0009
EOR ≥ 70	59 / 63	19.68	28.42	0.055
EOR < 70	11 / 7	8.74	16.49	0.461
nonREP	40 / 40	20.99	44.98	0.014
REP	30 / 30	12.88	17.18	0.803
Isoeffective level ≥ 59,5Gy (a/β = 7,5)	58 / 64	22.14	26.05	0.159
Early CT (-)	46 / 40	17.87	22.34	0.050
Early CT (+)	24 / 30	20.99	21.32	0.536
TMZ + RT	43 / 47	19.68	26.05	0.244
RT (without TMZ)	27 / 23	16.30	21.22	0.061
Adjuvant TMZ (+)	62 / 68	19.02	26.05	0.061
Adjuvant TMZ (-)	8 / 2	5.52	1.51	0.667
Bevacizumab (+)	52 / 56	23.75	28.42	0.128
Bevacizumab (-)	18 / 14	7.85	8.08	0.392

Примечания: ИК — индекс Карновского; IDH1 — Isocitrate dehydrogenase 1; MGMT — O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase; EOR — extent of resection; nonREP — non -Rapid Early Progression; REP — Rapid Early Progression; ХТ — химиотерапия; ТМЗ + ЛТ — лучевая терапия на фоне приёма темозоломида; РТ — radiotherapy.
 Notes: KPS — Karnofsky Performance Scale Index; IDH1 — isocitrate dehydrogenase 1; MGMT — O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase; EOR — extent of resection; nonREP — non - rapid early progression; REP — rapid early progression; CT — chemotherapy; TMZ + RT — radiotherapy with temozolomide; RT — radiotherapy.

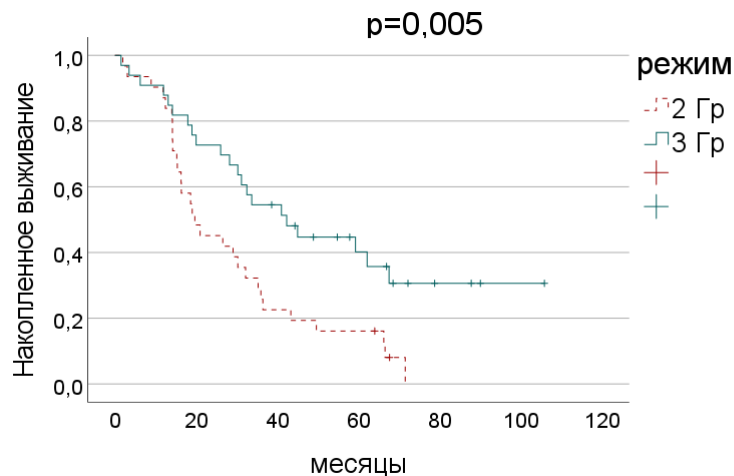


Рис. 4. Общая выживаемость для режимов фракционирования 3 Гр и 2 Гр в группе NonREP в возрасте ≥ 45 лет
Fig. 4. OS for 3 Gy and 2 Gy fractionation regimens in the NonREP group aged ≥ 45 years

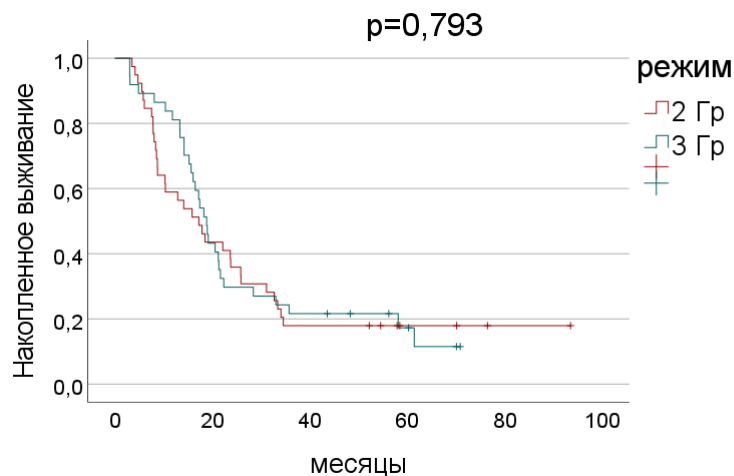


Рис. 5. Общая выживаемость для режимов фракционирования 3 Гр и 2 Гр у всех оставшихся пациентов
Fig. 5. OS for the 3 Gy and 2 Gy fractionation regimens for all remaining patients

Сложно даже окончательно выставить диагноз GBM, согласно критериям новой классификации опухолей головного и спинного мозга Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. [15], лечение назначается чаще всего по определению степени злокачественности опухоли. Поэтому интересным представляется разработать простую модель, позволяющую до начала лучевой терапии выбрать оптимальный режим фракционирования без учета результатов молекулярно-биологического исследования.

Выбор режима фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности: итоговые данные

Приведенные выше результаты показывают о высокой значимости отсутствия быстрого раннего прогрессирования ($p = 0,014$) и информативности возрастного диапазона (более или менее 45 лет) ($p = 0,007$), при которых режим фракционирования с предписанной дозой 3 Гр имеет достоверные преимущества, по сравнению со стандартной программой лучевой терапии.

Наиболее простым решением представляется выделение подгруппы пациентов с NonREP в возрасте старше 45 лет как наиболее информативной возрастной категории.

В группе NonREP в возрасте ≥ 45 лет гипофракционный режим с дозой 3 Гр проведен у 33 пациентов, стандартная программа лучевой терапии (2 Гр) — у 31 соответственно.

Медиана общей выживаемости для гипофракционного режима с дозой 3 Гр составила 42,32 мес. (95 % CI: 25,7–58,9), при стандартном фракционировании (2 Гр) — 19,68 мес. (95 % CI: 8,5–30,8; $\chi^2 = 7,88$; $p = 0,005$). Результаты представлены на рис. 4.

У остальных 76 пациентов исследования с привлечением стратегии попарного отбора различий в выживаемости в зависимости от режима фракционирования не выявлено, медианы — 18,82 и 17,21 мес. в группах 3/2 Гр соответственно ($n = 37/39$; $\chi^2 = 0,07$; $p = 0,793$). Результаты представлены на рис. 5.

Обсуждение

В нескольких несвязанных между собой исследованиях медиана выживаемости при режимах лучевой терапии с дозой 3 Гр была выше 20 мес. [16, 17]. В обзоре 2016 г. отмечено, что гипофракционная лучевая терапия имеет такую же эффективность по критерию выживаемости, как и стандартное фракционирование, особенно у лиц в возрасте старше 60 лет и при глиобластоме [7].

В отечественной литературе имеется опыт применения гипофракционных программ, однако с паллиативным, по нашему мнению, уровнем доз [18]. В наших более ранних работах о выборе режима фракционирования сообщалось о преимуществе гипофракционного режима при NonREP и у пожилых пациентов с глиомами 4 степени злокачественности [19, 20].

Рандомизированных исследований, по сравнению фракционирования с дозой 2 и 3 Гр, мы не встретили. Данная работа с использованием стратегии попарного моделирования является первым исследованием, в котором проведено сравнение результатов лучевой терапии с использованием двух вариантов лучевой терапии. Поскольку более чем у 80 % пациентов зафиксирован летальный исход, можно говорить об окончательных итогах данной работы. Гипофракционный режим с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе лучевой терапии, а в отдельных подгруппах и превосходит ее. Применение дозы 3 Гр у пациентов с глиомами 4 степени злокачественности в группе «NonREP и возрасте ≥ 45 лет» оправдано и достаточно легко осуществимо при планировании программы лучевой терапии.

Заключение

Представленные в статье данные свидетельствуют о целесообразности использования гипофракционных режимов радиотерапии при глиомах 4 степени злокачественности, однако в настоящее время нестандартные варианты лучевой терапии с достаточно высоким изoeffективным уровнем доз могут быть использованы только в научных протоколах или при информированном согласии пациента на их проведение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Walker M.D., Strike T.A., Sheline G.E. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5(10): 1725-31.- DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(79\)90553-4](https://doi.org/10.1016/0360-3016(79)90553-4).
2. Chan J.L., Lee S.W., Fraass B.A., et al. Survival and failure patterns of high-grade glioma after three-dimensional conformal radiotherapy. *Clin Oncol.* 2002; 20(6): 1635-42.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1635>.
3. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P., et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10(5):459-66.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).
4. Улитин А.Ю., Желудкова О.Г., Иванов П.И., et al. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.* 2022; 12(3s2-1): 113-140.- DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140>. [Ulitin A.Yu., Zheludkova O.G., Ivanov P.I., et al. Practical Guidelines for the Drug Treatment of Primary Tumors of the Central Nervous System. Malignant tumors: RUSSCO Practical Guidelines #3s2. 2022; 12(3s2-1): 113-140.- DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140>. (In Rus)].
5. Horbinski C., Nabors L.B., Portnow J., et al. NCCN Guidelines Insights: central nervous system cancers, version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023; 21(1): 12-20.-DOI: <https://doi.org/10.6004/jncn.2023.0002>.

6. Hingorani M., Colley W.P., Dixit S., Beavis A.M. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol.* 2012; 85(1017): 770-781.-DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr/83827377>.
7. Khan, L., Soliman H., Sahgal A., et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (8): CD011475.-DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub2>.
8. Roa W., Brasher P.M.A., Bauman G., et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004; 22(9): 1583-8.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.082>.
9. Malmström A., Grønberg B.H., Marosi C., et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(9): 916-26.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70265-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70265-6).
10. Roa W., Kepka L., Narendra Kumar N., et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35): 4145-50.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.6606>.
11. Дружинин В.Н. Экспериментальная психология: Учебное пособие. М.: ИНФРА-М. 1997: 256.-eLIBRARY ID: 20446570. [Druzhinin V.N. Experimental Psychology: Textbook. M.: INFRA-M. 1997: 256s.-eLIBRARY ID: 20446570. (In Rus)].
12. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncology.* 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
13. Даценко П.В., Кобылецкая Т.М., Чугуев А.С., et al. Раннее прогрессирование до лучевой терапии при глиобластоме. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2023; 87(3): 40-46.- DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20238703140>. [Datsenko P.V., Kobyletskaya T.M., Chuguev A.S., et al. Early progression of glioblastoma before radiotherapy. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2023; 87(3): 40-46.-DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20238703140>. (In Rus)].
14. Кобылецкая Т.М., Чугуев А.С., Герасимов В.А., et al. Ранняя химиотерапия между хирургическим вмешательством и лучевой терапией при глиомах 4-й степени злокачественности. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2024; 13(5): 1217.- DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20241305112>. [Kobyletskaya T.M., Chuguev A.S., Gerasimov V.A., et al. Early chemotherapy between surgery and radiotherapy in grade 4 gliomas. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2024; 13(5): 1217.-DOI: <https://doi.org/10.17116/onkolog20241305112>. (In Rus)].
15. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-Oncology.* 2021; 23(8): 1231-1251.-DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
16. Iuchi T., Hatano K., Kodama T., et al. 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.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.011>.
17. Shenouda G.A., Souhami L., Petrecca K., et al. Phase 2 trial of neoadjuvant 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.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.006>.
18. Даценко П.В., Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А. Выбор программ лечения при глиомах высокой степени злокачественности с учетом адаптированной версии классификации RPA. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2(6): 19-27.- DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014619-27>. [Datsenko P.V., Izmailov T.R., G.A. Panshin G.A. Selection of treatment of programs for high-grade gliomas having regard to an adapted version of the RPA classification. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2014; 2(6): 19-27.-DOI: <https://doi.org/10.17116/oncolog2014619-27>. (In Rus)].
19. Чугуев А.С., Кобылецкая Т.М., Герасимов В.А. et al. Выбор режима фракционирования при глиомах IV степени злокачественности в зависимости от быстрого раннего прогрессирования (REP). *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* 2024; 88(5): 23-29.-DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20248805123>. [Chuguev A.S., Kobyletskaya T.M., Gerasimov V.A. et al. Choice of fractionation regimen for Grade IV gliomas depending on rapid early progression. *Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2024; 88(5): 23-29.-DOI: <https://doi.org/10.17116/neiro20248805123>. (In Rus)].
20. Чугуев А.С., Герасимов В.А., Беликова А.А., et al. Выбор режима фракционирования при глиомах 4 степени злокачественности в зависимости от возраста пациентов. *Радиация и риск.* 2024; 33(3): 143-153.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-3-143-153>. [Chuguev A.S., Gerasimov V.A., Belikova A.A., et al. The choice of dose fractionation regimen for grade 4 gliomas, depending on the age of patients. *Radiation and Risk.* 2024; 33(3): 143-153.-DOI: <https://doi.org/10.21870/0131-3878-2024-33-3-143-153>. (In Rus)].

Поступила в редакцию / Received / 07.11.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 13.12.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID ID

Андрей Сергеевич Чугуев / Andrey S. Chuguev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5778-1504>.

Вячеслав Алексеевич Герасимов / Vyacheslav A. Gerasimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3443-7633>.

Андрей Дмитриевич Каприн / Andrey D. Kaprin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-841>, SPIN-code: 1759-8101.

Павел Владимирович Даценко / Pavel V. Datsenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9808-2328>, SPIN-code: 5416-2878.

