

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМАХ: ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ В ИССЛЕДОВАНИИ С ПРЕДПИСАННОЙ ДОЗОЙ 3 ГР

П.В. Даценко¹, В.А. Герасимов¹, А.А. Беликова¹, С.А. Иванов²

¹ Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава РФ, Москва

² Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ,
Обнинск

Цель: Представлены итоговые показатели общей выживаемости пилотного проспективного исследования.

Материал и методы: С августа 2013 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена пролечено 39 пациентов с верифицированной глиобластомой (grade 4). У каждого больного расчёт изоэффективных доз осуществлялся на основе индивидуального значения средней разовой дозы по формуле определения $LQED_2$ (Withers H.R., 1992).

Результаты: В целом, умерло 38 пациентов из 39 (97,4 %), медиана выживаемости (MS) составила 17,08 месяцев (95,0 % CI: 12,4–21,7). Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила два наиболее значимых фактора, влияющих на показатели общей выживаемости (OS). Этими предикторами стали срок возникновения первого рецидива в месяцах ($OR=0,887$; $p<0,0001$) и применение бевацизумаба (авастина) в качестве лекарственной терапии 2 линии ($OR=0,154$; $p<0,0001$). Назначение авастина в качестве лекарственного препарата 2 линии, является основным предиктором длительной выживаемости. Медиана выживаемости (MS) в группе с авастином ($n=22$) по данным монофакторного анализа достоверно выше ($p<0,0001$): 23,5 против 11,1 мес в группе без бевацизумаба. В целом, MS в группах с изоэффективной дозой более 60 Гр ($\alpha/\beta=8,5$) по данным монофакторного анализа составила 23,5 мес, с более низким уровнем (<60 Гр) – только 11,8 мес. Однако при глиобластоме при определении уровня изоэффективной дозы следует использовать $\alpha/\beta=7,5$ ($p=0,069$ при $\alpha/\beta=8,5$ против $p=0,006$ при $\alpha/\beta=7,5$).

Заключение: применения более интенсивных режимов лучевой терапии при глиобластоме оправдано и приводит к увеличению медианы выживаемости. Расчёт изоэффективного уровня суммарной дозы должен проводить по индивидуальному для каждого пациента уровню средней дозы с помощью модели $LQED_2$.

Ключевые слова: глиобластома, лучевая терапия, общая выживаемость

Введение

Отсутствие долгосрочного эффекта от лучевой терапии у больных злокачественными глиомами побудило ученых разных стран пой-

ти по пути совершенствования туморицидного воздействия ионизирующего излучения [1, 2].

Тотальное облучение головного мозга с помощью стандартного фракционирования до

43 Гр с последующим бустом на видимую мишень до 17,2 Гр не привело к улучшению результатов лечения, медиана выживаемости (MS) варьировалось от 11,3 до 13,8 мес [3]. При эскалации дозы до 90 Гр с использованием стандартного фракционирования медиана выживаемости была низкой и составила 11,7 мес [4].

В 2002 г. опубликованы окончательные результаты протокола NIH Trial 87-01, 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 ($n=133$) против 58,8 нед. в группе со стандартной лучевой терапией ($n=137$) и BCNU [5].

Лишь одно рандомизированное исследование продемонстрировало превосходство ускоренного гиперфракционирования (0,89 Гр $\times$ 3 фракции в день с общей дозой 61,4 Гр) по сравнению со стандартным режимом фракционирования (58 Гр), при этом прирост MS составил менее 6 мес, в прочих работах преимуществ гиперфракционного курса не отмечено [6].

Публикация European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) и National Cancer Institute of Canada в 2005 г. установила роль послеоперационной лучевой терапии (RT) в сочетании с параллельной и адъювантной терапией темозоломидом (TMZ) в качестве стандарта лечения у больных с глиобластомой (GBM). В общей сложности 573 пациента из 85 центров подверглись рандомизации. Двухлетняя выживаемость составила 26,5 % в группе с RT плюс 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 [7]. 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 с RT ($p<0,0001$) [8].

В 2004 г. RTOG было опубликовано сравнительное исследование больных, получивших RT в дозе 60 Гр, с аналогичной группой, где лечение было дополнено радиохирургическим пособием на визуализируемые остатки опухоли (15–24 Гр). Существенного увеличения средней продолжительности жизни не получено: 13,5 и 13,6 мес соответственно [9].

В ряде пилотных исследований гиподифракционных режимов лучевой терапии медиана выживаемости была выше 20 мес [10–12]. В 2014 г. Iuchi T. et al во 2-й фазе оценили влияние гиподифракционированной RT с одновременным и адъювантным применением TMZ у 46 пациентов с GBM. Облучение проводилось за восемь 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 [10].

В 2017 г. опубликованы данные исследования 2 фазы с применением неадъювантного TMZ и гиподифракционированной RT у пациентов с GBM. Больным через 2–3 нед. после операции назначался TMZ в суточной дозе 75 мг/м² в течение 2 недель до RT (60 Гр за 20 фракций) с последующим одновременным и адъювантным приемом TMZ. В исследование включено пятьдесят пациентов. Медиана общей выживаемости составила 22,3 мес (14,6–42,7), 4-летняя OS – 30,4 % [11].

По мнению Ciommella P. et al, дальнейшие исследования GBM в радиологическом плане основаны на определении оптимального режима фракционирования [13].

В данной работе мы приводим итоговые результаты исследования при GBM с предписанной дозой 3 Гр. Целью исследования является изучение отдаленных результатов лечения и поиска наиболее значимых предикторов общей выживаемости. Задачей – изучение в зависимости от уровней изодозной дозы показателей общей выживаемости.

Материал и методы

В отделе лучевой терапии МНИОИ им. П.А. Герцена с августа 2013 г. пролечено 39 пациентов с верифицированной GBM. В общей когорте пролеченных пациентов мужской пол встречался реже (15 пациентов; 38,5 %), чем женский ($n=24$; 61,5 %).

Неврологическая симптоматика, наблюдалась в 87,2 % случаев, переход на среднюю линию – в 23,1 %. Дислокация от 2 до 20 мм в 84,6 % с медианой смещения 5 мм (95 % ДИ: 4–8).

Опухолевый процесс был локализован в одной доле у 64,1 %, в двух – у 30,8 %, в трех – у 5,1 % больных соответственно. Мультифокальная форма роста (два и более не связанных друг

с другом очага) диагностирована у 30,8 % больных, желудочковая система была деформирована в 84,6 % за счет отека или близкого прилегания опухоли.

В целом, отмечено стандартное распределение по возрасту с преобладанием пациентов от 50 до 70 лет, у 11 больных возраст на момент верификации диагноза находился в диапазоне от 32 до 49 лет (28,2 %), у 28 – 50 лет и старше (71,82 %). У всех пациентов оценен функциональный статус по шкале Карновского (KPS), как до микрохирургического вмешательства, так и перед началом лучевой терапии.

Тотальное удаление опухоли проведено у 10 пациентов (25,6 %), субтотальное – у 26 (66,7 %), биопсия – у 3 (7,7 %), у всех определена степень резекции опухоли (EOR). У 7 пациентов перед началом лучевой терапии зафиксированы признаки продолженного роста (17,9 %) с медианой прогрессирования 6,57 нед. (95,0 % ДИ: 4,1–8,8).

В нашем исследовании темозоламид (TMZ) включен в программу лекарственного лечения 1 линии у 35 пациентов (89,70 %), у 2 (5,1 %) в связи с отсутствием метилирования MGMT в качестве адъювантной терапии использовался авастин, у двух пациента программу химиотерапии начать не удалось из-за ранних летальных осложнений. До начала лучевой терапии 15 пациентам проведено от 1 до 6 курсов с TMZ (38,5 %). В процессе лучевой терапии TMZ использован у пяти пациентов (12,8 %). После ее окончания в дозе 200 мг/м², в целом, проведено от 0 до 12 курсов химиотерапии с TMZ (медиана – 4).

В качестве терапии 2 линии после констатации прогрессирования использовался авастин у 22 из 39 пациентов (56,4 %), у 17 – терапия 2 линии с бевацизумабом не осуществлена (43,6 %).

Лучевой этап осуществлялся только на линейных ускорителях, обеспечивающих прецизионность и конформность облучения патологического образования и высокий градиент дозы за пределами мишени. RT на ускорителе 3-го уровня оснащения с системой рентгеновской навигации (Elekta Axesse) проведена 23 пациентам (59 %), 2 уровня – 16 соответственно.

Планируемый объем облучения определялся как:

- ✓ GTV (gross tumor volume) – основной объем опухоли. Визуализируется при проведении специальных методов исследования и отсут-

ствует после тотального удаления. В объем GTV обязательно включалась послеоперационная кистозная полость.

- ✓ CTV (clinical target volume) – клинический объем мишени, учитывающий область микроскопического распространения заболевания, которое должно быть пролечено. Включает в себя GTV с отступом плюс 2 см, при этом GTV < CTV.
- ✓ PTV (planning target volume): обычно планируемый объем мишени учитывает все возможные погрешности (движение опухоли, неточность укладки пациента и т.д.). В нашем исследовании мы их не учитывали (CTV = PTV).
- ✓ Предписанная доза составила 3 Гр, при этом 90 % объема CTV/PTV должна была быть покрыта дозой 2,7 Гр (90 % от дозы 3 Гр).

На всех больных в базу данных IBM SPSS Statistics (Version 20) включены индивидуальные радиотерапевтические параметры: объем CTV, PTV, минимальная, максимальная, средняя доза (mean) и предписанная (PD) дозы и ряд прочих показателей, определенных с помощью интегрированной платформы Focal, показанные на рис. 1.

Суммарная очаговая доза. У 18 пациентов подведено 19 фракций с СОД 57 Гр (46,2 %), у трех – 20 фракций с СОД 60 Гр (15,4 %), у восьми – 18 фракций с СОД 54 Гр (20,5 %), у семи – 17 фракций с СОД 51 Гр (17,9 %).

Средняя доза (mean dose). Уровни средней дозы находились в диапазоне от 2,51 Гр до 3,07 Гр с медианой 2,98 Гр (95,0 % ДИ: 2,94–3,01).

Охват CTV дозой 3 Гр. Индексы покрытия был от 0 % до 90,69 % с медианой 67,78 % (95,0 % ДИ: 56,6–74,6).

Охват CTV дозой 2,7 Гр. Одним из основных условий принятия плана лучевой терапии в нашем исследовании являлось покрытие CTV дозой 2,7 Гр, диапазон покрытия составил от 56,15 % до 100 % с медианой 98,21 %.

Формирование облучаемого объема проводилось с помощью интегрированной платформы Focal. По индивидуальному уровню средней разовой дозы (mean dose) для каждого из 39 пациентов был рассчитан свой изоэффективный уровень дозы по формуле определения LQED2 (Withers H.R., 1992) с $\alpha/\beta=8,5$. Значение $\alpha/\beta=8,5$ мы выбрали по литературным данным: для значений α/β 95 % доверительный интервал находится в диапазоне от 5,0 до 10,8 [14]. Группу с изоэффективной дозой более 60 Гр

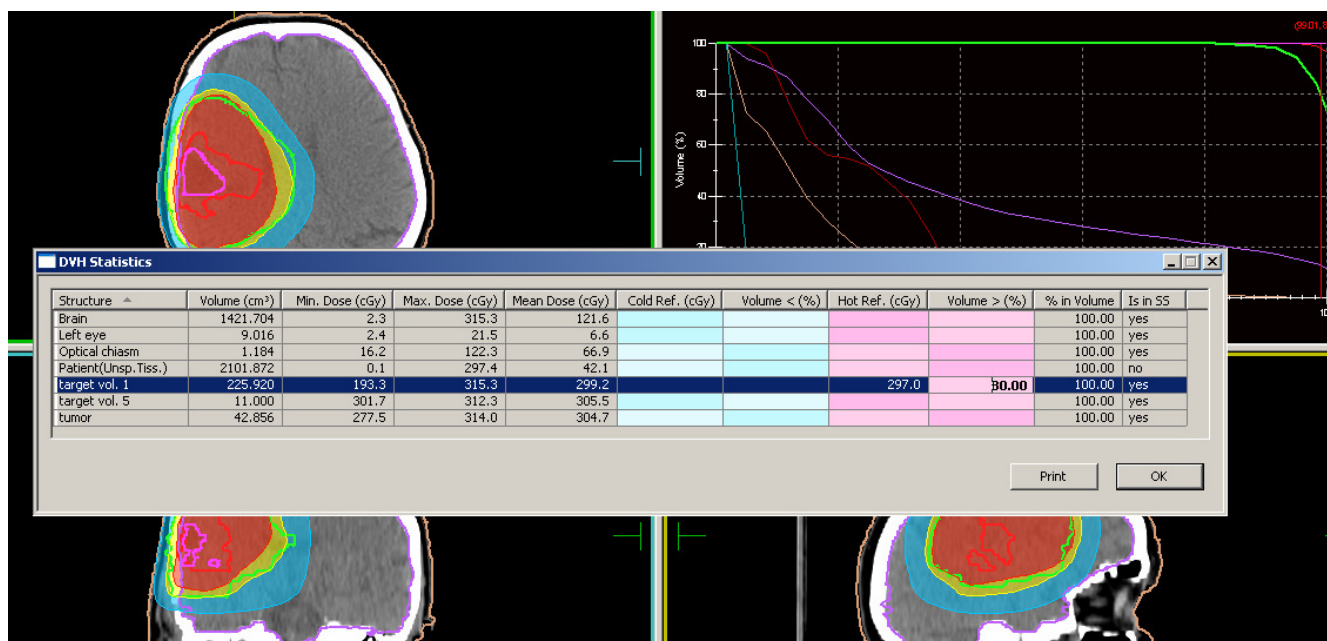


Рис 1. Индивидуальные радиотерапевтические параметры, определяемые с помощью интегрированной платформы Focal

($n=24$) обозначили LQED₂ (60 Gy_≥), менее 60 Гр ($n=26$) – LQED₂ (<60 Gy).

Для анализа результатов лечения использовались регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплана–Мейера, корреляционный анализ. Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 20). Различия между кривыми Каплана–Мейера определялись с использованием лог-рангового критерия (одномерный анализ), прогностические факторы считались значимыми при $p<0,05$. Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса), в него были включены предикторы, которые оказались значимыми при монофакторном анализе ($p<0,05$), так и прочие параметрические и непараметрические переменные. В модели пропорциональных рисков Exp(B) отражает изменение отношения шансов (odds ratio, OR или relative risk, RR) при изменении предиктора на единицу измерения, значимость определяется при уровне $p<0,05$.

Результаты

На декабрь 2020 г. из 39 пролеченных пациентов живым остается только один в сроки 54,5 мес без признаков продолженного роста после первичного лечения (2,6 %), у остальных достоверно зафиксирована дата летального исхода. В целом, медиана выживаемости (MS) составила 17,08 мес (95,0 % ДИ: 12,4–21,7).

Пациенты моложе 50 лет живут дольше (MS 27,2 против 14,3 мес; $p=0,018$), не менее важным фактором стал первичный функциональный статус. У больных с индексом Карновского ≥ 80 % медиана дожития достигла 57,9 мес ($n=4$), в группе с ИК<80% – MS лишь 16,3 мес ($p<0,0001$). При GBM из 4 пациентов с первичным KPS ≥ 80 % сроки наблюдения составили от 44,2 до 61,4 мес с медианой наблюдения 56,2 мес (95,0 % ДИ: 44,2–61,4).

1. Структура летальных исходов

В целом, у 34 пациентов причиной смерти стало прогрессирование GBM (87,3 %), у двоих – отек мозга через 1,5 мес после окончания лучевой терапии без инструментальных данных за местное прогрессирование (5,1 %). Повторное нейрохирургическое вмешательство по поводу гидроцефалии привело к леталь-

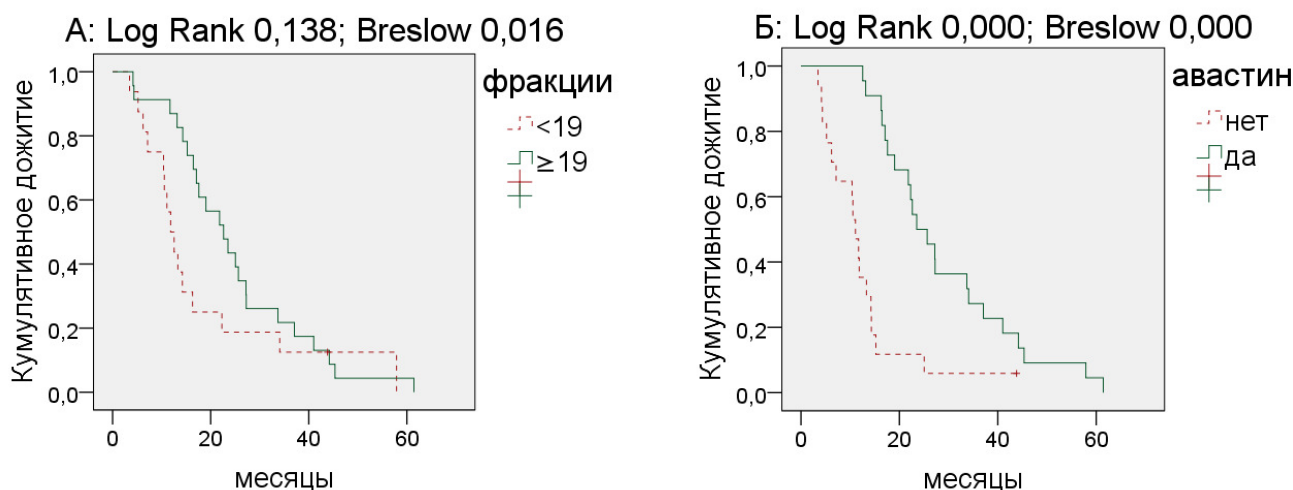


Рис. 2. Кривые времени дожития по критерию летального исхода в зависимости от числа фракций с предписанной дозой 3 Гр (А) и применения бевацизумаба в качестве лекарственной терапии 2 линии (Б)

ному исходу у пациентки без достоверных признаков рецидива. Также отмечен единичный случай смерти от интеркуррентного онкологического заболевания (рак яичников) при контролируемой на фоне лекарственной терапии GBM в сроки 37,1 мес после микрохирургического вмешательства.

2. 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 ($OR=0,887$; $p<0,0001$) и применение бевацизумаба (авастина) в качестве лекарственной терапии 2 линии ($OR=0,154$; $p<0,0001$).

В целом значимость безрецидивного интервала логична, поскольку чем позже наступает первое прогрессирование, тем дольше живут пациенты. Длительность первой ремиссии остается непредсказуемым фактором, и, к сожалению, интенсификация лечебных программ не всегда способствует удлинению срока прогрессирования. Любопытно, что при добавлении к двум ведущим параметрам методом принудительного включения (регрессионная модель выживаемости Кокса) числа фракций с предписанной дозой 3 Гр (<19 фракций) их значимость не изменилась: для безрецидивного промежутка ($OR=0,886$; $p<0,0001$), для тера-

пии авестином ($OR=0,152$; $p<0,0001$), для числа фракций ($OR=1,126$; $p=0,748$).

В то же время, назначение авастина в качестве лекарственного препарата 2-й линии, является основным предиктором длительной выживаемости. Медиана выживаемости в группе с авестином ($n=22$) по данным монофакторного анализа достоверно выше ($p<0,0001$): 23,5 против 11,1 мес в группе без бевацизумаба. Результаты представлены на рис. 2.

У большинства пациентов бевацизумаб вначале использовался в монорежиме, в последующем при прогрессировании к нему подключали другие химиопрепараты (ириротекан, реже темодал или ломустин).

3. Уровни α/β и расчет изоэффективных доз при глиобластоме

Мы провели анализ значимости уровней изоэффективной дозы ($<60 \text{ Gy}$) для α/β от 5 до 10. При этом корреляционная зависимость между общей продолжительностью жизни (от микрохирургического вмешательства до финального события) и уровнями изоэффективной дозы была разной. Для уровней изоэффективной дозы ($<60 \text{ Gy}$) с $\alpha/\beta=5$ отмечена связь с коэффициентом корреляции Пирсона $+0,29$ ($p=0,065$), при $\alpha/\beta=7,5$ составила $+0,41$ ($p=0,010$), при $\alpha/\beta=8,5$ $+0,32$ ($p=0,044$) соответственно.

При увеличении коэффициента α/β уровень изоэффективной дозы снижается. Наглядно это можно продемонстрировать на клиниче-

Таблица 1

Индивидуальные уровни изоэффективных доз в зависимости от диапазона α/β

Коэффициент α/β	Средняя доза $\times$ фракции	Изоэффективная доза		
		61,49	1	60 Gy
$\alpha/\beta = 5,0$ Гр	$2,992 \times 18$ фракций	59,54	0	<60 Gy
$\alpha/\beta = 7,5$ Гр	$2,992 \times 18$ фракций	58,94	0	<60 Gy
$\alpha/\beta = 8,5$ Гр	$2,992 \times 18$ фракций			

ском примере. Больной А., 58 лет, с 28.08.2016 проведена лучевая терапия со средней дозой 2,992 Гр (предписанная – 3 Гр) на линейном ускорителе 2 уровня (Onco) за 18 фракций. Предписанная суммарная доза составила 54 Гр. Уровни изоэффективных доз в зависимости от α/β представлены на табл. 1.

Из представленной таблицы видно, что уровень $\alpha/\beta=5$ Гр относит данный план в группу $LQED_2$ (60 Gy $\geq$), а уровни α/β в диапазоне от 7,5 до 8,5 Гр – группу $LQED_2$ (<60 Gy). Подобным образом были оцифрованы и остальные 38 пациентов с GBM.

Медиана общей выживаемости в группах $LQED_2$ (<60 Gy $\geq$; $n=18$ и 21) при $\alpha/\beta=8,5$ составила 11,8 против 23,5 мес ($p=0,069$), при $\alpha/\beta=7,5$ (<60 Gy $\geq$; $n=15$ и 24) – 11,7 против 22,6 мес ($p=0,006$), при $\alpha/\beta=5,0$ (<60 Gy $\geq$; $n=11$ и 28) – 11,7 против 21,8 мес ($p=0,098$) соответственно. Результаты представлены на рис. 3.

Методом принудительного включения мы добавили к двум ведущим параметрам общей выживаемости предиктор уровня изоэффективной дозы (<60 Gy $\geq$) с $\alpha/\beta=7,5$. Матрица клас-

сификации многомерного анализа выглядит следующим образом: для длительности безрецидивного промежутка (OR=0,889; $p<0,0001$), для терапии авастинном (OR=0,156; $p<0,0001$), для уровня дозы с $\alpha/\beta=7,5$ (OR=0,936; $p=0,869$). Без учета длительности безрецидивного промежутка: для терапии 2-й линии авастинном (OR=0,294; $p=0,001$), для уровня дозы с $\alpha/\beta=7,5$ (OR=2,472; $p=0,014$).

Объем CTV ($p=0,803$), PTV ($p=0,342$), уровень СОД ($p=0,604$), число фракций с дозой 3 Гр ($p=0,623$), средняя доза ($p=0,621$), охват CTV дозой 3 Гр ($p=0,409$), охват CTV дозой 2,7 Гр ($p=0,467$) не были значимы по критерию общей выживаемости.

Таким образом, следует отметить, что интенсификация программы лучевой терапии с помощью увеличения уровня изоэффективной дозы по критерию общей выживаемости имеет меньшую значимость по сравнению с применением бевацизумаба (авастина) в качестве лекарственной терапии 2-й линии и длительностью безрецидивного промежутка после первичного лечения глиобластомы.

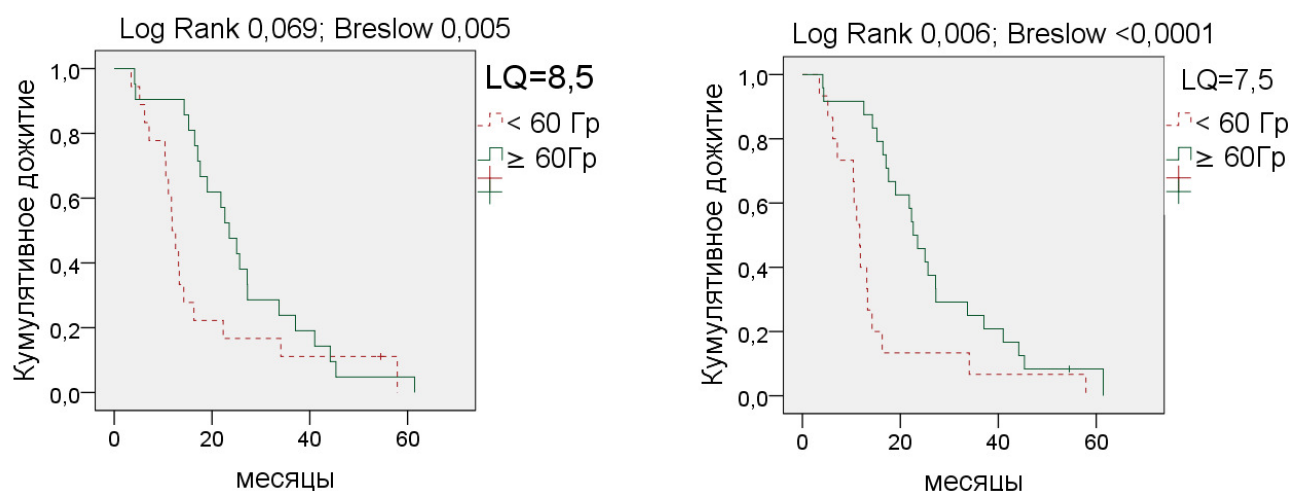


Рис. 3. Кривые общей выживаемости в зависимости от уровней $\alpha/\beta=8,5$ (А) и $\alpha/\beta=7,5$ (Б) в группах $LQED_2$ (<60 Gy $\geq$)

Обсуждение

Запланированное исследование с увеличением количества фракций с предписанной дозой 3 Гр до 19, а также радиологической мишени, которую эта доза покрывала (эскалация дозы на всю область риска потенциального продолженного роста – CTV), сделало актуальной новую методику. В живых не осталось ни одного пациента с глиобластомой, пролеченного с изоэффективной дозой более 60 Гр, поэтому медиану дожития 23,5 мес следует признать итоговой.

Многие авторы считают, что для простых исследований для ткани опухоли следует оставить зафиксированный уровень $\alpha/\beta=10$ Гр [15]. Однако на основе средних значений α/β (5,0–10,8), опубликованных в исследованиях по определению клоногенной пролиферации клеток разных линий GBM, в настоящее время при GBM чаще используется отношение $\alpha/\beta=8$ Гр [14]. По данным нашего исследования, создается впечатление, что для глиобластомы следует определять изоэффективную дозу по $\alpha/\beta=7,5$, однако данный вывод требует дальнейшего изучения на более значимой клинической выборке.

Методическое построение клинического исследования отвечает принципам доказательной медицины. Способ формирования групп, дизайн исследований и адекватность обработки данных обеспечили обоснованность научных положений и выводов.

Заключение

Как ни странно, методика лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не очень часто используется в лечении глиом высокой степени злокачественности. В России ранее применялись программы с паллиативным, по нашему мнению, уровнем доз, рассчитываемых с учетом модели ВДФ [16], что не способствовало распространению гипофракционных режимов. Из доступной литературы мы нашли только семь заслуживающих серьезного внимания зарубежных источника. При этом в четырех наиболее значимых, лучевая терапия проводилась по методике, описанной Sultanem [17], в последней публикации 2017 г. медиана OS составила 22,3 мес [11].

Длительность первой ремиссии остается непредсказуемым фактором, и, к сожалению,

интенсификация лечебных программ не всегда способствует удлинению выживаемости.

Ведущим предиктором для общей выживаемости является назначение авастина в качестве лекарственного препарата 2-й линии. В группе с применением бевацизумаба в качестве препарата 2-й линии медиана выживаемости достоверно выше. Следует подчеркнуть, что проведение пилотных исследований с целью изучения различных режимов 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.

Серьезных рандомизированных исследований в этом направлении не проводилось. Khan L. et al проведен поиск в Cochrane Central Register of Controlled Trials (2015, Issue 9), MEDLINE (с 1977 по октябрь 2015 г.) и Embase (с 1980 по конец октября 2015 г.) исследований III фазы, в двух работах общая выживаемость была одинаковой для гипофракционированной и традиционной лучевой терапии [18].

В настоящее время на базе отделения лучевой терапии МНИОИ проводится рандомизированное исследование двух режимов лучевой терапии с предписанными дозами 2 и 3 Гр. Возможно, в ближайшие годы мы сможем ответить на вопрос о роли гипофракционного курса с предписанной дозой 3 Гр при глиобластоме.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: П.В. Даценко.

Сбор и обработка материала: П.В. Даценко, А.А. Беликова, В.А. Герасимов.

Статистическая обработка: П.В. Даценко, В.А. Герасимов.

Написание текста: П.В. Даценко, В.А. Герасимов.

Редактирование: С.И. Иванов.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Br J Cancer. 1991 Oct;

- 64(4):769-74. PMID: PMC1977696 PMID: 1654987.
2. 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): 1725-31. PMID: 231022.
3. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. 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 Jul;71(1):1-9. [https://DOI: 10.3171/jns.1989.71.1.0001](https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.1.0001).
4. Chan JL, Lee SW, Fraass BA, et al. Survival and failure patterns of high grade glioma after three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (6):1635-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.6.1635>.
5. Selker RG, Shapiro WR, Burger P, 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;51:343-57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200208000-00009>.
6. Fallai C., Olmi P. Hyperfractionated and accelerated radiation therapy in central nervous system tumors (malignant gliomas, pediatric tumors, and brain metastases). *Radiother Oncol.* 1997 Jun;43(3):235-46. PMID: 9215782.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96. DOI: 10.1056/NEJMoa043330.
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, 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.* 2009 May;10(5):459-66. [https://DOI: 10.1016/S1470-2045\(09\)70025-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70025-7).
9. Vordermark D, Koelbl 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.* 2005 May 1;62(1):296-7; author reply 297. [https://DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.01.046](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.046).
10. 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 Mar 15;88(4):793-800. [https://DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.011).
11. Shenouda G, Souhami L, Petrecca K, et al. A 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 Mar 1;97(3):487-94. [https://doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.006).
12. Morganti AG, Balducci M, Salvati M, Esposito V, Romanelli P, Ferro M et al. 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;77:92-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.064>.
13. Ciammella P, Galeandro M, D'Abbiero N, et al. Hypo-fractionated IMRT for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a 6 year single institutional experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Sep;115(9):1609-14. [https://doi: 10.1016/j.clineuro.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.001).
14. Pedicini P, Fiorentino A, Simeon V, et al. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. *Strahlenther Onkol.* 2014 Oct;190(10):925-32. [https:// DOI:10.1007/s00066-014-0638-9](https://doi.org/10.1007/s00066-014-0638-9).
15. Moghaddasi L, Bezak E, Harriss-Phillips W. Evaluation of current clinical target volume definitions for glioblastoma using cell-based dosimetry stochastic methods. *Br J Radiol.* 2015 Sept; 88(1053). DOI: 10.1259/bjr.20150155.
16. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Милуков С.М., Даденко П.В. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (Время – Доза – Фракционирование). *Вопросы онкологии.* 2013;59(5): 629-35. [Izmailov TR, Panshin GA, Milyukov SM, Datsenko PV. Evaluation the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF

- (time - dose - fractionation). Problems of Oncology. 2013;59(5):629-635.[In Russian].] PMID: 24260893
17. Sultanem K, Patrocinio H, Lambert C, et al. 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): 247-52. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00819-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00819-8).
18. Khan L, Soliman H, Sahgal A, et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 19;(8):CD011475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011475.pub2>.

HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOR GLIOBLASTOMA: OVERALL SURVIVAL IN A RESEARCH WITH PRESCRIBED DOSE 3 GY

P.V. Datsenko¹, V.A. Gerasimov¹, A.A. Belikova¹, S.A. Ivanov²

¹ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² A. Tsyb Medical Radiological Research Centre - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Purpose: to present final overall survival rates for a pilot research with prescribed dose 3 Gy.

Material and methods: since August 2013, the P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute has treated 39 patients with verified glioblastomas. For each patient, the total isoeffective doses were calculated according to the individual average single dose using the LQED formula (H. Withers, 1992).

Results: a total of 38 (97.4 %) of the 39 patients died; the median survival (MS) was 17.08 (12.4-21.7) months. The Cox regression survival model was used to identify two of the most significant factors influencing overall survival rates. These predictors were the timing of the first relapse in months (OR=0.887; $p<0.0001$) and bevacizumab (avastin) used as a second-line drug (OR=0.154; $p<0.0001$). 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 ($n=22$) was significantly higher: 23.5 versus 11.1 months in the non-bevacizumab group ($p<0.0001$). MS was 23.5 months in patients with GBM receiving an isoeffective dose of 60 Gy ($\alpha/\beta=8.5$) and more and only 11.8 months in those having a dose of less than 60 Gy. However, in glioblastoma, when determining the level of isoeffective dose, $\alpha/\beta=7.5$ should be used ($p=0.069$ with $\alpha/\beta=8.5$ versus $p=0.006$ with $\alpha/\beta=7.5$).

Conclusion: the use of more intensive regimens of radiation therapy for glioblastoma is justified and leads to an increase in the median survival. The calculation of the isoeffective level of the total dose should be carried out at the individual level of the average dose for each patient using the LQED2 model.

Key words: glioblastoma, radiotherapy, overall survival

E-mail: pdacenko@rambler.ru