

ВЛИЯНИЕ ГОМОГЕННОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ДОЗЫ ВНУТРИ ОПУХОЛЕВОЙ МИШЕНИ НА ЛОКАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ

А.С. Чугуев, А.А. Беликова, В.А. Герасимов, А.Д. Каприн, П.В. Даценко
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена Минздрава РФ, Москва

Цель: Оценка влияния гомогенного распределения дозы облучения внутри опухолевой мишени на локальный контроль при глиобластоме (GBM).

Материал и методы: У пациентов в возрасте моложе 50 лет поочередно использовалось фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр: первому пациенту назначался режим с дозой 3 Гр, следующему – с дозой 2 Гр (исследование с привлечением стратегии попарного отбора). Тот же подход использован и для старшей возрастной группы (50 лет и более). Всего 141 пациент имел морфологически подтвержденную GBM (grade 4). Были исключены 10 больных, которые не завершили полный курс лучевой терапии. Дополнительно добавлены 27 пациентов с GBM, пролеченных в раннем пилотном исследовании МНИОИ. Итого в исследование включено 158 пациентов. С предписанной дозой 2 Гр пролечено 74 пациента, у 84 использована доза 3 Гр.

Результаты: Медиана индекса гомогенности в нашем исследовании составила 7,5 (95 % ДИ: 6,7–8,3). Минимальный показатель HI был на уровне 2,5, максимальный – 36,9.

Нам удалось выделить наиболее информативный уровень индекса гомогенности по критерию локального контроля. Медиана безрецидивной выживаемости в группе с $HI \geq 8,5$ была 7,9 месяца ($n=62$; 95 % ДИ: 1,6–14,2), в группе с более низким уровнем гомогенности – 5,4 месяца ($n=96$; $p=0,024$). Значимость выделенного диапазона HI зависела от используемого режима фракционирования. Медиана безрецидивной выживаемости при фракционировании 3 Гр в группе с $HI \geq 8,5$ составила 12,7 месяца ($n=38$), в группе с более низким уровнем гомогенности – 8,3 месяца ($n=46$; $p=0,020$). В группе с режимом фракционирования 2 Гр: 6,4 и 3,8 месяцев соответственно ($n=24/50$; $p=0,336$).

Медиана общей выживаемости в группе с $HI \geq 8,5$ составила 27,2 месяца, в группе с более низким уровнем гомогенности – 21,2 месяца ($p=0,904$).

Заключение: Уровень гомогенности дозы не имеет значимости по критерию общей выживаемости. Несмотря на то, что данный предиктор представляет ценность лишь в научном плане, факт его влияния на локальный контроль позволяет продолжать исследования в данном направлении. В первую очередь это касается режима фракционирования с предписанной дозой 3 Гр.

Ключевые слова: *глиобластома, лучевая терапия, доза, индекс гомогенности*

DOI: 10.52775/1810-200X-2023-97-1-14-20

Список сокращений

GBM – глиобластома

TMZ – темозоломид

HFRT – гипофракционная лучевая терапия (hypofractionated radiotherapy)

Накопленное выживание – оценка накопленной вероятности дожития (метод Каплана-Мейера)

HI – индекс гомогенности

V_{100} – объем, покрываемый 100 % изодозой (предписанная доза)

ДИ – доверительный интервал (confidence interval)

OR – отношения шансов (odds ratio)

Введение

Индекс гомогенности (НИ) является показателем, характеризующим равномерность распределения дозы в целевом объеме. В литературе описаны различные формулы для расчёта: D_5/D_{95} ; D_{\max}/D_{\min} ; D_{\max}/D_p ; $D_1-D_{98}/D_p \times 100$; $D_5-D_{95}/D_p \times 100$. При определении однородности распределения на различных участках тела у 99 пациентов (голова и шея, таз, головной мозг, живот и грудная клетка) отмечено соответствие между НИ с использованием различных формул, особенно учитывающих предписанную дозу [1].

В настоящее время нет однозначных данных о влиянии гомогенности распределения дозы на локальный контроль при глиобластоме, данный фактор не рассматривался в публикуемых пилотных исследованиях. Мы подобрали ряд работ с заведомо негомогенным распределением внутри облучаемой мишени.

Sultanem K. et al предложили режим лучевой терапии с суммарной дозой 60 Гр, подведенной за 20 фракций. Объем СТВ формировался с отступом 1,5 см от края GTV. Суммарная доза 60 Гр с предписанной дозой 3 Гр подводилась на GTV по изодозе 95–100 %. Границы СТВ были включены в изодозу 65–70 % (40 Гр), что приводило к значимому градиенту дозы между PTV и GTV. Медиана выживаемости у 25 пациентов с GBM составила 9,5 месяцев. Все рецидивы были в области облученной опухолевой мишени [2].

Данная методика в последующем была использована в нескольких пилотных исследованиях гипофракционных режимов лучевой терапии, наиболее крупной стала работа Shenouda G et al, опубликованная в 2017 г. Больным через 2–3 недели после операции назначался темозоломид в суточной дозе 75 мг/м² в течение 2 недель до начала лучевой терапии (60 Гр за 20 фракций) с последующим одновременным и адьювантным приемом препарата ($n=50$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,7 месяца (95 % ДИ, 8,0–33,3 месяца), медиана общей выживаемости – 22,3 месяца (14,6–42,7) [3].

Iuchi T. et al у 25 пациентов с глиомами высокой степени злокачественности применили режим HFRT за восемь фракций (СТV₁ включал GTV + 5 мм; PTV₂ + 15 мм от СТV₁; PTV₃ была расширена до включения зоны отека). Эскалация дозы осуществлена для PTV₁ в диапазоне 48–68 Гр, суммарная доза для PTV₂,

PTV₃ составила 40 и 32 Гр соответственно. Повышение дозы было связано с улучшением показателей общей выживаемости, что было выше, чем в параллельной когорте из 60 пациентов со стандартной лучевой терапией ($p=0,043$) [4]. В 2014 году Iuchi et al в 2-й фазе оценили влияние лучевой терапии по той же методике с одновременным и адьювантным применением TMZ у 46 пациентов. Медиана общей выживаемости составила 20 месяцев. Изменился характер прогрессирования, у длительно живущих пациентов с GBM преобладало дистантное распространение [5]. Заведомо негомогенное распределение при использовании режимов фракционирования с применением высоких разовых доз приводит к достаточно высоким результатам лечения, медиана выживаемости находится в диапазоне от 20 до 22 месяцев [3–6].

В пилотном исследовании МНИОИ, в отличие от методики Sultanem et al, акцент в эскалации дозы делался на зону СТВ. Градиент дозы между СТВ и GTV был значительно меньше, и в среднем доза по краю СТВ после 19 сеансов была 51,3 Гр (40 Гр по методике Sultanem et al после 20 фракций). Мы не стремились к совпадению зоны GTV с границами V₁₀₀, поскольку, с нашей точки зрения, вероятность местного рецидива в центральной зоне и области СТВ одинаковая и эскалация должна проводиться на всю область потенциального риска продолженного роста. Если объем V₁₀₀ покрывал менее 75 % СТВ, то последующая выживаемость по критерию местного рецидива была выше (OR=6,914; $p=0,001$) по сравнению с пациентами, у которых отмечалось более гомогенное распределение [7]. В диссертационной работе В.А. Герасимова “Радиотерапевтические факторы риска местного рецидива для режима лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности” отмечена обратная корреляционная зависимость между покрытием D₁₀₀ объема СТВ и индексом гомогенности ($r=-0,545$; $p<0,0001$). При этом наиболее информативным оказался уровень охвата СТВ в диапазоне от 29 % до 79 % (OR=5,1; $p<0,0001$).

Стратегия попарного моделирования, в отличие от рандомизации (случайно отобранные группы), предполагает, что известен параметр, который может оказать значимое влияние на результат эксперимента [8]. В нашем исследовании таким предиктором стал вариант фракционирования. Первичной конечной точ-

кой исследования стала общая выживаемость; вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования. В данной работе мы оцениваем влияние гомогенного распределения дозы внутри опухолевой мишени на локальный контроль при глиобластоме.

Материал и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена проведено исследование двух режимов фракционирования при первичной глиобластоме. У пациентов в возрасте моложе 50 лет поочередно использовалось фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр: первому пациенту назначался режим с дозой 3 Гр, следующему – с дозой 2 Гр (исследование с привлечением стратегии попарного отбора). Тот же подход использован и для старшей возрастной группы (50 лет и более). Всего 141 пациент имел морфологически подтвержденную GBM (grade 4). Были исключены 10 больных, которые не завершили полный курс лучевой терапии. Дополнительно добавлены 27 пациентов с GBM, пролеченных в раннем пилотном исследовании МНИОИ. Итого в исследование включено 158 пациентов. С предписанной дозой 2 Гр пролечено 74 пациента, у 84 использована доза 3 Гр.

Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по возрасту ($p=0,91$), первичному функциональному статусу ($p=0,99$). Группы были практически однородны по применению TMZ на фоне лучевой терапии ($p=0,21$), терапии 2-й линии терапии с бевацизумабом ($p=0,19$).

Лучевой этап осуществлялся только на линейных ускорителях. В исследование включались пациенты с уровнем индекса Карновского до начала лучевой терапии не менее 70 %.

Средняя доза была максимально приближена к предписанной. Для режима с предписанной дозой 2 Гр медиана средней дозы составила 2,02 Гр (95 % ДИ: 2,01–2,03). Для режима с предписанной дозой 3 Гр – 3,02 Гр (95 % ДИ: 3,01–3,04).

90 % от предписанной дозы (1,8 Гр для режима 2 Гр и 2,7 Гр для режима 3 Гр) должны покрывать более 95 % CTV, в исследовании медиана покрытия составила 99,8 % (95 % ДИ: 99,6–99,9).

В группе с предписанной дозой 2 Гр у 63 пациентов осуществлен запланированный объем (30–32 фракции). В группе с предписанной дозой 3 Гр ($n=84$) у 44 пациентов подведено 18 фракций с СД 54 Гр (52,4 %), у 40 – 19 фракций с СД 57 Гр (47,6 %).

В нашем исследовании индекс гомогенности рассчитывался по формуле: $HI = \frac{D_5 - D_{95}}{D_p} \times 100$; где D_5 = минимальная доза в 5 % целевого объема планирования (CTV), D_{95} = минимальная доза в 95 % CTV, D_p – предписанная доза. Чем ближе к нулю показатель, тем лучше однородность дозы [1].

Для анализа результатов лечения использовались регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплана–Мейера, корреляционный анализ (коэффициент корреляции Пирсона r). Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics (26 версия). 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 как предикторы, которые оказались значимыми при монофакторном анализе ($p < 0,05$), так и прочие параметрические и непараметрические переменные. Модель пропорциональных рисков $\text{Exp}(B)$ отражает изменение отношения шансов (OR) при изменении предиктора на единицу измерения, значимость определяется при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Медиана индекса гомогенности в нашем исследовании составила 7,5 (95 % ДИ: 6,7–8,3). Минимальный показатель HI был на уровне 2,5, максимальный – 36,9.

1. Индекс гомогенности

Нам удалось выделить наиболее информативный уровень индекса гомогенности по критерию локального контроля. Оптимальное значение HI составило 8,5. Данные представлены на табл. 1.

Медиана безрецидивной выживаемости в группе с $HI \geq 8,5$ (число больных 62) была 7,91 месяца (95 % ДИ: 1,6–14,2), в группе с более низким уровнем гомогенности – 5,42 месяца

Таблица 1
Значимость уровней HI для прогноза безрецидивной выживаемости

Уровень HI	Отношение шансов (OR)	Значимость (p)
7,5<HI≥7,5	0,871	0,430
8,5<HI≥8,5	0,664	0,025
9,5<HI≥9,5	0,984	0,935

(число больных 96; $p=0,024$). Кривые дожития по Каплану–Мейеру представлены на рис. 1.

Значимость выделенного диапазона HI зависела от используемого режима фракционирования. Медиана безрецидивной выживаемости при фракционировании 3 Гр в группе с $HI \geq 8,5$ составила 12,7 месяца (число больных 38), в группе с более низким уровнем гомогенности – только 8,3 месяца (число больных 46; $p=0,020$). В группе с режимом фракционирования 2 Гр достоверных различий не отмечено: 6,4 и 3,8 месяцев соответственно (число больных=24/50; $p=0,336$).

2. Покрытие D_{100} целевого объема СТВ

В исследовании показана значимая корреляционная зависимость между абсолютными значениями HI и покрытием D_{100} целевого объема СТВ ($r=-0,311$; $p<0,0001$). Наиболее информативный уровень для покрытия D_{100} соответствовал 90 % ($r=-0,378$; $p<0,0001$). Однако значимость данного предиктора по данным монофакторного анализа Каплана–Мейера была низкой ($p=0,438$).

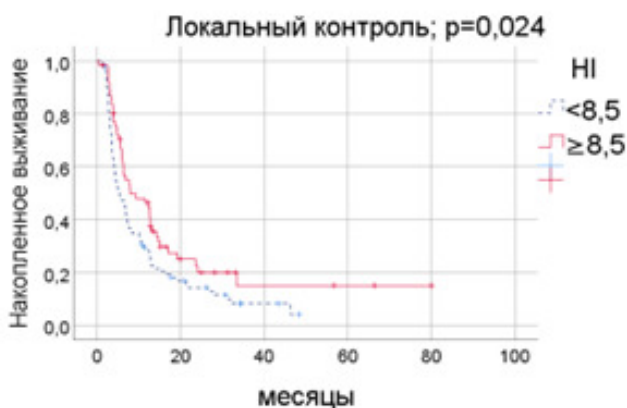


Рис. 1. Локальный контроль в зависимости от уровня гомогенности

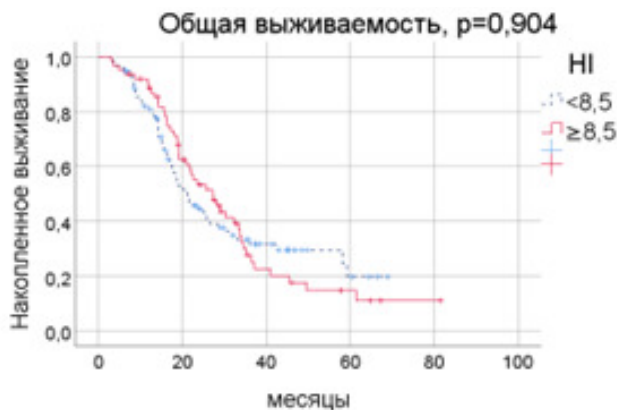


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от уровня гомогенности

3. Общая выживаемость в зависимости от уровня гомогенности

Медиана общей выживаемости в группе с $HI \geq 8,5$ составила 27,2 месяца, в группе с более низким уровнем гомогенности – 21,2 месяца ($p=0,904$). Кривые дожития по Каплану–Мейеру представлены на рис. 2.

У больных с режимом фракционирования 3 Гр медиана общей выживаемости в группе с $HI \geq 8,5$ была 27,2 месяца, при более низком уровне гомогенности – 21,7 месяца ($p=0,918$). В группе с режимом фракционирования 2 Гр так же не отмечено статистических различий: 29,1 и 18,6 месяцев соответственно ($p=0,957$).

4. Сводные данные для общей выживаемости и локального контроля

Сводные данные многофакторного анализа выживаемости Кокса по анализируемым предикторам представлены на табл. 2.

Описываемая роль $HI \geq 8,5$ в качестве предиктора для локального контроля интересна лишь в научном плане и не несет особой ценности для практической нейрорадиологии, поскольку уровень гомогенности не имеет достаточной значимости по критерию общей выживаемости.

Обсуждение

В исследовании Zheng R. et al у 96 пациентов со злокачественными глиомами проведено сравнение дозиметрических планов, построенных с помощью IMRT и трёхмерной конформной лучевой терапии. Дозное распределение при IMRT имеет преимущества по критерию од-

Таблица 2

Предикторы локального контроля и общей выживаемости

Предикторы	Локальный контроль	Общая выживаемость
HI \geq 8,5	$p=0,006$	$p=0,745$
Фракционирование 3 Гр / 2 Гр	$p=0,079$	$p=0,302$
Лучевая терапия на фоне TMZ	$p=0,031$	$p=0,454$

нородности и конформности ($p<0,05$). С помощью IMRT можно лучше защитить критические структуры и увеличить дозу на опухоль по сравнению с 3D конформной лучевой терапией ($p<0,05$) [9].

Кибер-нож (СК) по сравнению с Гамма-ножом (ГК) дает более однородные планы со значительно более низкими средними и максимальными дозами и достигает более конформных планов по критериям RTOG ($p<0,00001$). При облучении 26 метастазов в головной мозг у 15 пациентов при ГК и СК показатели средней дозы ($29,6 \pm 5,1$ против $20,6 \pm 2,8$ Гр, $p<0,00001$); максимальной дозы ($40,3 \pm 6,5$ против $22,7 \pm 3,3$ Гр, $p<0,00001$); и HI ($2,22 \pm 0,19$ против $1,18 \pm 0,06$, $p<0,00001$) имели достоверные различия [10]. При сравнении стереотаксических планов радиохирургии на аппарате Гамма-Нож со стереотаксической лучевой терапией на линейных ускорителях показано, что фракционированное облучение по технологии IMRT имеет более однородное распределение дозы [11].

В работе [12] с июля 2010 по июль 2012 гг. радиохирургическое лечение получили 63 пациента с метастатическим поражением головного мозга. Гамма-Нож использован для облучения 83 метастазов у 28 пациентов, линейный ускоритель – 47 метастазов у 35 пациентов. В группе ГК было больше радиорезистентных форм (меланома) и чаще метастазы располагались в функциональных областях. Средняя предписанная доза составила 24 Гр для ГК и 20 Гр для LINAC ($p<0,01$). Для ГК частота локального контроля через 3, 12 и 17 месяцев составляла 97,0 %, 88,1 % и 81,5 % и оставалась стабильной до 32 месяцев. Для LINAC – 91,5 %, 91,5 %, 79,9 %, 55,5 % и 17,1 % через 3, 12, 17, 24 и 33 месяца соответственно ($p=0,03$). Риск местного прогрессирования в группе LINAC был почти в два раза выше по данным регрессионного анализа Кокса, чем в группе ГК, хотя разница не была статистически значимой ($p>0,05$) [12].

При метастазах в головной мозг характерная для ГК дозовая неоднородность теоретически может стать выгодной. Очень высокая доза на некротическое или гипоксическое ядро метастазов, содержащее особенно радиорезистентные опухолевые клетки, может свести к минимуму локальные рецидивы опухоли [13]. Наоборот, при использовании СК создается более однородное распределение дозы, что может привести к более высокой частоте местных рецидивов в опухолях с радиорезистентным ядром по сравнению с ГК [14].

В исследовании 2009 года с помощью ГК пролечено 423 солитарных метастаза в головной мозг и 73 – на аппарате СК (объемы опухолей были одинаковыми). Минимальная доза на край опухоли составила $19,4 \pm 2,5$ Гр при лечении на ГК и $18,4 \pm 1,5$ Гр на СК. Параметры максимальной опухолевой дозы, объема предписанной изодозы, индекса конформности и гомогенности ($p<0,0001$) были достоверно выше в группе СК. Через 12–18 месяцев локальный контроль в группе ГК составил 94,6 %, после СК – 93,8 % ($p>0,05$) [15].

При облучении метастазов в головной мозг на линейном ускорителе 134 пациента были разделены на 2 группы. У 91 пациента 136 метастазов облучены в дозе 21–23,1 Гр за 3 фракции с использованием гомогенного распределения (99 % дозы покрывали 99 % планируемого целевого объема). У 43 пациентов (число метастазов 72) применена методика лучевой терапии с негомогенным подведением доз. При медиане наблюдения 12,4 месяца (1,4–33,1) 1-летняя частота локального контроля составила 78 % и 93 % соответственно ($p=0,005$) [16].

Потенциальное улучшение локального контроля на линейке аппаратов от линейного ускорителя до СК при единых радиохирургических подходах, возможно, свидетельствует о роли негомогенного распределения. Наши данные о значимости диапазона HI \geq 8,5 (негомогенное распределение) при использовании разовой дозы 3 Гр и ее отсутствии при стандартном фракционировании, наверное, имеют

такую же причинно-следственную связь. Скорее всего, роль негетерогенного распределения внутри облучаемой мишени возрастает при укрупнении предписанной дозы.

Заключение

Мы не встретили исследований, посвященному определению оптимального уровня HI при глиобластоме. Несмотря на то, что данный предиктор представляет ценность только в научном плане, поскольку не влияет на последующую выживаемость при ГВМ, его значимость по критерию локального контроля позволяет продолжать исследования в данном направлении. Особенно это касается гиподифракционных режимов фракционирования.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: П.В. Даценко, А.С. Чугуев.

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

Статистическая обработка: А.С. Чугуев.

Написание текста: А.С. Чугуев.

Редактирование: А.Д. Каприн, П.В. Даценко.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys.* 2012;37(4):207-13. DOI: 10.4103/0971-6203.103606.
2. Sultanem K, Patrocinio H, Lambert, Corns R, Leblanc R, 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: 10.1016/s0360-3016(03)00819-8.
3. Shenouda G, Souhami L, Petrecca K, Owen S, Panet-Raymond V, 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; 97(3): 487-94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.006.
4. Iuchi T, Hatano K, Narita Y, Kodama T, Yamaki T, et al. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 64(5): 1317-24. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.005.
5. Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida T, Yokoi S, 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: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.011.
6. Morganti AG, Balducci M, Salvati M, Esposito V, Romanelli P, 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(1): 92-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.064.
7. Даценко П.В., Болдырева В.В., Герасимов В.А. Факторы риска рецидива в границах СTV-PTV при глиомах высокой степени злокачественности после альтернативных режимов лучевой терапии. *Онкология. Журнал имени П.А. Герцена.* 2017; 6(4): 20-8. DOI: 10.17116/onkolog20176420-28
8. Дружинин В.Н. Экспериментальная психология: Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 1997. 256 с. eLIBRARY ID: 20446570.
9. Zheng R, Fan R, Wen H, Luo J, Yang Y. Dosimetric comparison of intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for cerebral malignant gliomas. *Open Journal of Radiology.* 2014; 4(3): 85-96. DOI: 10.4236/ojrad.2014.41011
10. Sio TT, Jang S, Lee S-W. Comparing gamma knife and cyberknife in patients with brain metastases. *J Appl Clin Med Phys.* 2014; 15(1): 4095. DOI: 10.1120/jacmp.v15i1.4095.
11. Dahshan BA, Weir JS, Bice RP, Renz P, Cifarelli DT, et al. Dose homogeneity analysis of adjuvant radiation treatment in surgically resected brain metastases: Comparison of IORT, SRS, and IMRT indices. *Brachytherapy.* 2021;20(2):426-32. DOI: 10.1016/j.brachy.2020.11.004.
12. Tuleasca C, Negretti L, Faouzi M, Magaddino V, Gevaert T, et al. Radiosurgery in the management of brain metastasis: a retrospective single-center study comparing Gamma Knife and LINAC treatment. *J Neurosurg.* 2018; 128(2): 352-61. DOI: 10.3171/2016.10.JNS161480.

13. Leith JT, Cook S, Chougule P, Calabresi P, Wahlberg L, et al. Intrinsic and extrinsic characteristics of human tumors relevant to radiosurgery: comparative cellular radiosensitivity and hypoxic percentages. *Acta Neurochir Suppl.* 1994; 62: 18-27. DOI: 10.1007/978-3-7091-9371-6_5.
14. Yu C, Jozsef G, Apuzzo MLJ, Petrovich Z. Dose-metric comparison of CyberKnife with other radiosurgical modalities for an ellipsoidal target. *Neurosurgery.* 2003; 53(5): 1155-62; discussion 1162-3. DOI: 10.1227/01.neu.0000088805.01793.5a.
15. Wowra B, Muacevic A, Tonn J-C. Quality of radiosurgery for single brain metastases with respect to treatment technology: a matched-pair analysis. *J Neurooncol.* 2009;94(1): 69-77. DOI: 10.1007/s11060-009-9802-y.
16. Lucia F, Key S, Dissaux G, Goasduff G, Lucia A-S, et al. Inhomogeneous tumor dose distribution provides better local control than homogeneous distribution in stereotactic radiotherapy for brain metastases. *Radiother Oncol.* 2019; 130: 132-8. DOI: 10.1016/j.radonc.2018.06.039.

INFLUENCE OF HOMOGENEOUS DOSE DISTRIBUTION INSIDE THE CANCER TARGET ON LOCAL CONTROL IN GLIOBLASTOMAS

A.S. Chuguev, A.A. Belikova, V.A. Gerasimov, A.D. Kaprin, P.V. Datsenko
P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Purpose: Assessment of the effect of homogeneous distribution inside the radiation target on local control in glioblastoma.

Material and methods: In patients under the age of 50, fractionation with the prescribed dose of 2 and 3 Gy was alternately used: the first patient was prescribed a regimen with a dose of 3 Gy, the next – with a dose of 2 Gy (a study involving a pairwise selection strategy). The same approach is used for the older age group (50 years and more). A total of 141 patients had morphologically confirmed glioblastoma (grade 4). 10 patients who had not completed a full course of radiation therapy were excluded. Additionally, 27 patients with GBM were added, treated in the experimental study of National Medical Research Radiological Centre without methodological features. In total, 158 patients were included in the study. 74 patients were treated with the prescribed dose of 2 Gy, 84 had a dose of 3 Gy.

Results: The median homogeneity index in our study was 7.5 (95 % CI: 6,7-8,3). The minimum HI indicator was at the level of 2.5, the maximum – 36.9. We managed to identify the most informative level of the homogeneity index according to the criterion of local control. The median disease-free survival in the group with $HI \geq 8.5$ was 7.9 months ($n=62$; 95 % CI: 1.6-14.2), in the group with a lower level of homogeneity - 5.4 months ($n=96$; $p=0.024$). The significance of the highlighted HI range depended on the fractionation mode used. The median relapse-free survival with fractionation of 3 Gy in the group with $HI \geq 8.5$ was 12.7 months ($n=38$), in the group with a lower level of homogeneity - 8.3 months ($n=46$; $p=0.020$). In the group with fractionation regime of 2 Gy: 6.4 and 3.8 months, respectively ($n=24/50$; $p=0.336$). The median overall survival in the group with $HI \geq 8.5$ was 27.2 months, in the group with a lower level of homogeneity – 21.2 months ($p=0.904$).

Conclusion: The level of homogeneity has no significance according to the criterion of overall survival. Despite the fact that this predictor is of value only in scientific terms, the fact of its influence on local control allows to continue research in this direction. This primarily concerns the fractionation regimen with a prescribed dose of 3 Gy.

Key words: *glioblastoma, radiation therapy, dose, homogeneity index*

E-mail: Tchuguev.andrei@mail.ru