

ОПТИМАЛЬНЫЕ УРОВНИ ИЗОЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ ДЛЯ ДВУХ РЕЖИМОВ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ

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

Цель: Определение оптимального уровня отношения параметров α/β для расчёта изоэффективных доз при глиобластоме.

Материал и методы: Проведено исследование двух режимов фракционирования у 141 пациента с первичной глиобластомой (GBM). Поочередно использовалось фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр (исследование с привлечением стратегии попарного отбора). Дополнительно в базу данных добавлены 34 пациента с GBM, пролеченные при пилотном исследовании в МНИОИ ранее, общее число пациентов составило 175 человек.

Результаты: На декабрь 2022 г. из 175 пролеченных пациентов летальный исход зафиксирован у 134 (76,6 %). В диапазоне значений отношения α/β от 5,0 до 10,0 наиболее информативным оказался показатель $\alpha/\beta=7,5$. По критерию общей выживаемости благоприятный уровень изоэффективной дозы превышает 59,5 Гр. Медиана общей выживаемости в группе с изоэффективной дозой $\geq 59,5$ Гр составила 22,3 месяца (95 % ДИ: 17,7–26,9), в группе с более низким уровнем дозы – 10,3 месяца ($p<0,0001$).

По данным монофакторного анализа при изоэффективной дозе $\geq 59,5$ Гр для режимов фракционирования с предписанной дозой 2 и 3 Гр показатели выживаемости оказались практически идентичными ($p=0,745$). Не отмечено различий в общей выживаемости в группах с предписанными дозами 2 и 3 Гр с учетом использования темозоломида (TMZ) на фоне лучевой терапии (OR=1,087; $p=0,677$).

В старшей возрастной группе для определения уровня изоэффективной дозы следует использовать $\alpha/\beta=7,5$. Медиана общей выживаемости при изоэффективной дозе $\geq 59,5$ Гр была 20,57 месяца ($n=98$; 95 % ДИ: 17,7–23,4), при более низком уровне дозы – 6,4 месяца ($n=24$; $p<0,0001$). У лиц моложе 50 лет следует ожидать снижение показателя α/β .

Заключение: Полученные данные об эквивалентности режимов с предписанной дозой 2 и 3 Гр говорят о правильном выборе уровня α/β при глиобластоме и выделении минимального уровня изоэффективной дозы (59,5 Гр) по критерию общей выживаемости.

Ключевые слова: отношение α/β , изоэффективная доза, общая выживаемость, глиобластома
DOI: 10.52775/1810-200X-2023-97-1-5-13

Список сокращений

GBM – глиобластома

LQ – линейно-квадратичная модель

LQED₂ – эквивалентная доза для линейно-квадратичной модели

TMZ – темозоломид

ДИ – доверительный интервал (confidence interval)

OR – отношения шансов (odds ratio)

EORTC – Европейская организация по исследованию и лечению рака

NCCN – Национальная всеобщая онкологическая сеть

ESOG – Восточная кооперативная онкологическая группа

Введение

С использованием ранее разработанной линейно-квадратичной модели (LQ), базирующейся на соотношении между дозой и эффектом, было показано, что отношения параметров модели значение α/β для клеток быстрорастущих опухолей в несколько раз выше, чем для поздно реагирующих тканей. В первом случае рано реагирующие на облучение ткани, а также большинство злокачественных опухолей имеют значение показателя α/β , равное 7–20 Гр, а поздно реагирующие ткани – 1–6 Гр.

При этом коэффициент α характеризует поражение клеток на начальном участке кривой выживаемости в области дозы облучения от 0 до нескольких Гр, а β – второй член линейно-квадратичной модели – характеризует поражение клеток при более высоких дозах. Данная модель позволяет оценить изоэффективные суммарные дозы в зависимости от дозы за фракцию.

Особый интерес клиницистов вызывает значение линейно-квадратичной эквивалентной дозы (LQED₂) при 2 Гр за фракцию. Формула определения LQED₂ [1]:

$$LQED_2 = D(d + \alpha/\beta)/(2 + \alpha/\beta), \quad (1)$$

где D – суммарная доза, d – поглощенная доза (разовая доза)

Суммарная доза была названа авторами метода дозовым фактором, а $[\alpha/\beta+d]$ – фактором фракционирования. С помощью LQED₂ оказалось возможным выявить различия для быстро и медленно пролиферирующих тканей, а также большинства злокачественных опухолей.

Существенным ограничением применения LQ модели при всех ее модификациях является тот факт, что имеющаяся в литературе информация относительно значений отношения α/β для различных тканей получена в экспериментах на животных [2].

Для оценки радиобиологических параметров обобщены клинические данные 559 пациентов с GBM. Оптимальными стали значения $\alpha=0,12$ Гр⁻¹ (0,10–0,14), $\beta=0,015$ Гр⁻¹ (0,013–0,020), $\alpha/\beta=8$ Гр (5,0–10,8) [3].

Nazila Eyvazzadeh et al (2015) сообщили, что для обеспечения точного расчета биологически эффективной дозы на основе LQ модели следует применять коэффициент $\alpha/\beta=7,36$ [4]. В исследовании Vadiyan S.N. (2014) использовалось соотношение $\alpha/\beta=5,6$ для GBM [5].

Биологически эффективная доза, которая рассчитывается на основе LQ, обычно используется для стандартизации доз. Тем не менее, величина отношения α/β , которую следует использовать при GBM, еще обсуждается, и ненадежность модели LQ приводит к увеличению диапазона радиационных доз при вариабельности значений отношения α/β [6]. Модель LQ не следует использовать при стереотаксической радиотерапии (курс за 1–5 фракций). В целом, модель LQ эффективна при дозах, не превышающих 5 Гр, при более крупных дозах она менее надежна [7]. Shibamoto et al. считают, что LQ модель может быть применима к дробной дозе, которая ниже отношения α/β примерно в два раза [8].

По данным пилотного исследования МНИОИ высказано предположение, что для глиобластомы следует определять изоэффективную дозу по $\alpha/\beta=7,5$, однако данный вывод требует дальнейшего изучения на более значимой клинической выборке [9].

Стратегия попарного моделирования, в отличие от рандомизации (случайно отобранные группы), предполагает, что известен параметр, который может оказать значимое влияние на результат эксперимента. В нашем исследовании таким предиктором стал вариант фракционирования. Первичной конечной точкой исследования стала общая выживаемость; вторичными конечными точками – выживаемость без прогрессирования, осложнения и качество жизни.

Задача исследования – определение оптимального уровня α/β для расчёта изоэффективных доз 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 глиобластому (grade 4). До-

полнительно добавлены 34 пациента с GBM, пролеченные в пилотном исследовании МНИОИ [9].

С предписанной дозой 2 Гр пролечен 71 пациент (23 моложе 50 лет и 48 старше 50 лет), 104 пациента – с дозой 3 Гр (30 моложе 50 лет и 74 старше 50 лет).

Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по возрасту ($p=0,35$), первичному функциональному статусу ($p=0,62$). Группы были практически однородны по применению TMZ на фоне лучевой терапии ($p=0,09$), адъювантному TMZ ($p=0,03$), терапии 2 линии терапии с бевацизумабом ($p=0,87$).

В качестве терапии 2-й линии после констатации прогрессирования использовался бевацизумаб (авастин) у 122 из 175 пациентов (69,7%) без или в сочетании с иринотеканом/ломустинном, у остальных терапия 2 линии с бевацизумабом не осуществлена по различным причинам (в том числе и из-за отсутствия рецидива).

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 средняя доза составила 2,02 Гр (95 % ДИ: 2,01–2,03). Для режима с предписанной дозой 3 Гр – 3,03 Гр (95 % ДИ: 3,02–3,04).

90 % от предписанной дозы (1,8 Гр для режима 2 Гр и 2,7 Гр для режима 3 Гр) должны покрывать более 95 % СТВ, в исследовании медиана покрытия составила 99,64 % (95 % ДИ: 99,4–99,8).

В группе с предписанной дозой 2 Гр ($n=71$) у 50 пациентов подведено 30 фракций с суммарной дозой (СД) 60 Гр (70,4 %), у 13 на 1–2 фракции больше в связи с вынужденными перерывами (18,3 %), у остальных больных (11,2 %) курс лучевой терапии не завершен по разным причинам.

В группе с предписанной дозой 3 Гр ($n=104$) у 50 пациентов подведено 18 фракций с СД 54 Гр (48,1 %), у 45 – 19 фракций с СД 57 Гр (43,2 %), у остальных больных (8,7 %) использован меньший уровень дозы.

Изоэффективный уровень суммарной дозы рассчитывался с помощью LQ модели с учетом индивидуальной для каждого пациента средней дозы.

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 (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 Exp(B) отражает изменение отношения шансов (OR) при изменении предиктора на единицу измерения, значимость определяется при уровне $p<0,05$.

Результаты

На декабрь 2022 г. из 175 пролеченных пациентов летальный исход зафиксирован у 134 (76,6 %).

В диапазоне значений отношения α/β от 5,0 до 10,0 наиболее информативным оказался показатель $\alpha/\beta=7,5$. По критерию общей выживаемости благоприятный уровень изоэффективной дозы превышает 59,5 Гр. Медиана общей выживаемости в группе с изоэффективной дозой $\geq 59,5$ Гр составила 22,3 месяца (95 % ДИ: 17,7–26,9), в группе с более низким уровнем дозы – 10,3 месяца ($p<0,0001$). Кривые дожития по Каплану–Мейеру представлены на рис. 1.

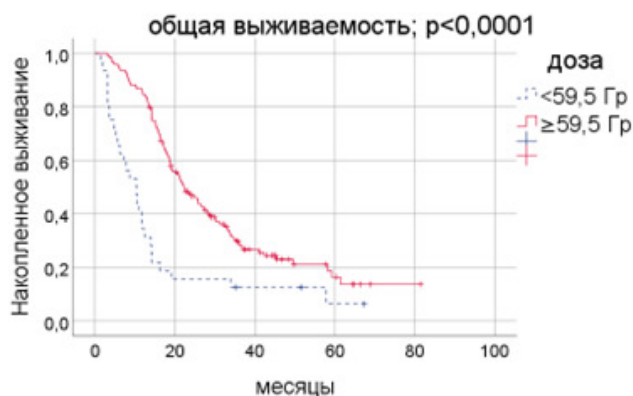


Рис. 1. Общая выживаемость в зависимости от уровня изоэффективной дозы при $\alpha/\beta=7,5$

Таблица 1
Значимость отношения α/β для расчета
изоэффективной дозы $<59,5 \text{ Гр}\geq$

Уровень изоэффективной дозы $<59,5 \text{ Гр}\geq$	Отношение шансов (OR)	Значимость (p)
$\alpha/\beta=7,5$	0,294	0,034
$\alpha/\beta=5,0$	1,052	0,920
$\alpha/\beta=8,5$	1,352	0,383

Таблица 2
Информативность уровней
изоэффективной дозы при $\alpha/\beta=7,5$

$\alpha/\beta=7,5$	Отношение шансов (OR)	Значимость (p)
$<59,5 \text{ Гр}\geq$	0,386	$<0,0001$
$<60,0 \text{ Гр}\geq$	0,630	0,015
$<59,0 \text{ Гр}\geq$	0,456	0,001

С помощью многофакторного анализа изучена роль коэффициентов α/β при расчете изоэффективной дозы более или менее $59,5 \text{ Гр}$ ($<59,5 \text{ Гр}\geq$). Данные представлены на табл. 1.

Значимость изоэффективного уровня дозы $<59,5 \text{ Гр}\geq$ при $\alpha/\beta=7,5$ была выше (OR=0,386; $p<0,0001$), чем при $\alpha/\beta=5,0$ (OR=0,403; $p<0,0001$) и $\alpha/\beta=8,5$ (OR=0,626; $p=0,02$) по данным монофакторного анализа.

Уровень изоэффективной дозы в диапазоне $<59,5 \text{ Гр}\geq$ ($p<0,0001$) был информативнее, чем $<60,0 \text{ Гр}\geq$ ($p=0,015$) и $<59,0 \text{ Гр}\geq$ ($p=0,001$) при $\alpha/\beta=7,5$ соответственно. Данные представлены на табл. 2.

1. Варианты фракционирования

Кривые дожития по Каплану–Мейеру в выделенном диапазоне $<59,5 \text{ Гр}\geq$ для режимов фракционирования с предписанной дозой 2 и 3 Гр оказались практически идентичными. В группе с предписанной дозой 3 Гр (число больных 85) медиана общей выживаемости при изоэффективной дозе $\geq 59,5 \text{ Гр}$ составила 22,3 месяца (95 % ДИ: 18,1–26,5), при более низком уровне дозы – 10,6 месяца (число больных 19; $p=0,002$). В группе с предписанной дозой 2 Гр (число больных=58) медиана общей выживаемости при изоэффективной дозе $\geq 59,5 \text{ Гр}$ составила 22,1 месяца (95 % ДИ: 13,5–30,8), при более низком уровне дозы – 8,7 месяца (число больных 13; $p=0,001$). Кривые дожития по Каплану–Мейеру представлены на рис. 2.

Изоэффективные уровни доз при $\alpha/\beta=7,5$. В группе с предписанной дозой 3 Гр минимальный уровень изоэффективной дозы составил 9,8 Гр, максимальный – 67,5 Гр с медианой 60,9 Гр (95,0 % ДИ: 60,5–61,7). В группе с предписанной дозой 2 Гр минимальный уровень изоэффективной дозы составил 12,7 Гр, максимальный – 65,0 Гр с медианой 61,0 Гр (95,0 % ДИ: 60,4–61,4). Различий в группах с двумя вариантами фракционирования по уровням изоэффективной дозы в нашем исследовании не выявлено ($p=0,097$).

По данным монофакторного анализа, при изоэффективной дозе $\geq 59,5 \text{ Гр}$ для режимов фракционирования с предписанной дозой 2 и 3 Гр показатели выживаемости оказались практически идентичными ($p=0,745$). Кривые дожития по Каплану–Мейеру представлены на рис. 3.

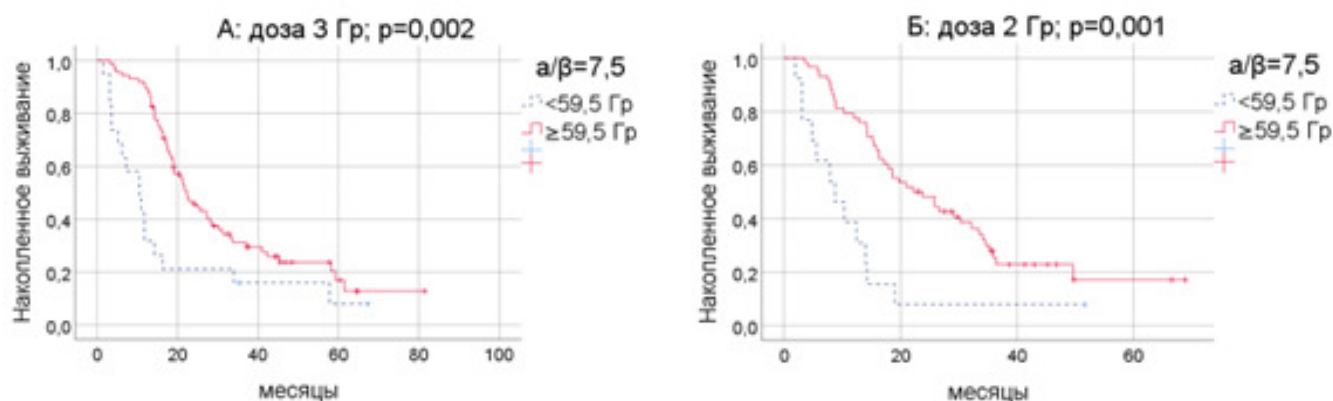


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от режима фракционирования при уровне изоэффективной дозы $<59,5 \text{ Гр}\geq$ для $\alpha/\beta=7,5$ ($n=85$ и $n=58$ соответственно)

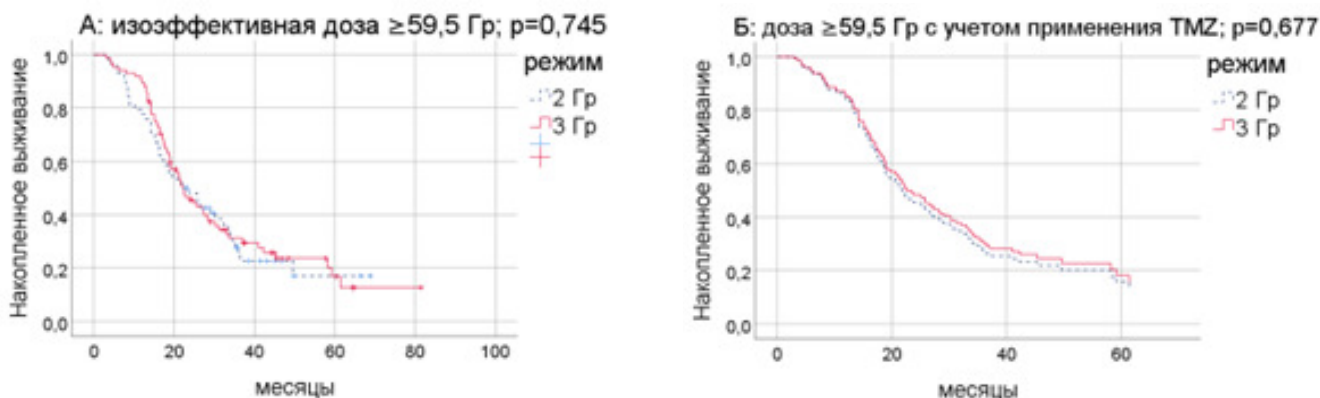


Рис. 3. Общая выживаемость при изоэффективной дозе $\geq 59,5$ Гр для двух режимов фракционирования: монофакторный анализ (А), многофакторный анализ с учетом применения ТМЗ на фоне лучевой терапии (Б)

Также не отмечено различий в выживаемости в группах с предписанными дозами 2 и 3 Гр по данным многомерного анализа с учетом использования ТМЗ на фоне лучевой терапии ($OR=1,087$; $p=0,677$). Приведенные данные свидетельствуют о том, что при выбранном отношении $\alpha/\beta=7,5$ режимы с предписанной дозой 2 и 3 Гр полностью эквивалентны. С нашей точки зрения, полученные данные говорят о правильном выборе уровня α/β при глиобластоме и выделении минимального уровня изоэффективной дозы (59,5 Гр) по критерию общей выживаемости.

2. Возраст

С учетом данных о приблизительно одинаковой значимости изоэффективного уровня дозы $<59,5$ Гр при $\alpha/\beta=7,5$ ($OR=0,386$; $p<0,0001$) и $\alpha/\beta=5,0$ ($OR=0,403$; $p<0,0001$) по критерию общей выживаемости нами проведен дополнительный анализ. Получены разноплановые результаты, представленные на табл. 3.

В старшей возрастной группе однозначно для определения уровня изоэффективной дозы следует использовать $\alpha/\beta=7,5$. Медиана общей

выживаемости при изоэффективной дозе $\geq 59,5$ Гр (число больных=98) была 20,6 месяца (95 % ДИ: 17,7–23,4), при более низком уровне дозы – 6,4 месяца (число больных=24; $p<0,0001$). Разница между значениями медиан при расчете по $\alpha/\beta=7,5$ составила 12,8 месяцев, для $\alpha/\beta=5,0$ – только 10,5 месяца.

У пациентов моложе 50 лет получены противоположные данные. Медиана общей выживаемости при изоэффективной дозе $\geq 59,5$ Гр ($\alpha/\beta=5,0$) была 29,1 месяца (число больных=45; 95 % ДИ: 17,7–23,4), при более низком уровне дозы – 10,6 месяца (число больных 8; $p=0,033$). Разница между значениями медиан при расчете по $\alpha/\beta=5,0$ составила 18,6 месяцев, для $\alpha/\beta=7,5$ – 16,7 месяца. Кривые дожития по Каплану–Мейеру представлены на рис. 4.

Недостаточное число наблюдений в возрасте моложе 50 лет (число больных 53) и невысокий уровень достоверности ($p=0,033$) не позволяют однозначно признать уровень $\alpha/\beta=5,0$ наиболее адекватным у молодых пациентов при ГВМ. Однако, при более благоприятном течении заболевания у лиц моложе 50 лет можно ожидать снижения показателя α/β .

Таблица 3

Значимость отношения α/β для расчета изоэффективной дозы $<59,5$ Гр в зависимости от возраста

Возраст ≥ 50 лет: изоэффективная доза $<59,5$ Гр	Отношение шансов (OR)	Значимость (p)	Возраст <50 лет: изоэффективная доза $<59,5$ Гр	Отношение шансов (OR)	Значимость (p)
$\alpha/\beta=7,5$	0,108	$<0,0001$	$\alpha/\beta=7,5$	3,202	0,197
$\alpha/\beta=5,0$	3,338	0,022	$\alpha/\beta=5,0$	0,150	0,027

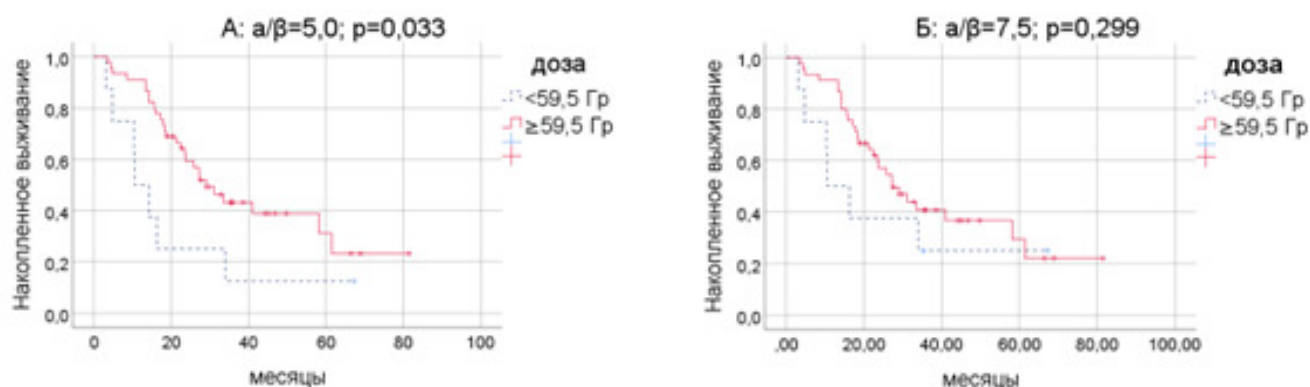


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от уровня α/β у пациентов моложе 50 лет

Таблица 4

Предикторы общей выживаемости

Предикторы общей выживаемости	Отношение шансов	Значимость
Изоэффективная доза $\geq 59,5$ Гр	0,327	<0,0001
Рост после микрохирургического вмешательства	1,671	0,005
Терапия 2-й линии бевацизумабом	0,272	<0,0001
Срок возникновения первичного прогрессирования	0,879	<0,0001
Возраст	1,838	0,003
Функциональный статус до лечения	1,941	0,003

3. Предикторы общей выживаемости

Регрессионная модель выживаемости Кокса позволила выделить ряд значимых факторов, влияющих на общую выживаемость при GBM. Данные представлены на табл. 4.

На фоне этих шести предикторов значимости режима фракционирования ($p=0,475$), объема микрохирургического вмешательства ($p=0,121$), применения темозоломида на фоне лучевой терапии ($p=0,477$) отсутствуют.

Обсуждение

Результат лечения с длительными сроками облучения может быть поставлен под угрозу из-за репопуляции опухолевых клеток при GBM с быстрым временем ее удвоения [10]. Примерно 12–37,5 % пациентов могут клинически прогрессировать к концу обычного фракционированного курса [11]. После обобщения результатов лечения 559 пациентов с GBM были получены данные об улучшении эффективности лечения за счет увеличения общей дозы без увеличения дозы за фракцию [3]. Повышение порога дозы до 70 Гр при глиомах высокой степени злокачественности показало

потенциальное усиление локального ответа [12].

Гипофракционирование теоретически имеет двойное преимущество благодаря повышенному повреждению опухолевых клеток при более высоких дозах за фракцию и уменьшению эффекта от ускоренной клеточной репопуляции за счет сокращения общего времени лечения. Биологический эффект стандартной лучевой терапии отчетливо снижается у быстро пролиферирующих опухолей с последующим эффектом плато. В отличие от этого, при более высоких дозах за фракцию демонстрируется меньшая зависимость от времени удвоения опухоли, что указывает на возможность усиления терапевтического эффекта для гипофракционных режимов по сравнению с обычным фракционированием при быстро пролиферирующих опухолях [13].

По радиобиологическим расчетам возможен синергизм между лучевой терапией и TMZ при одномоментном его приеме на фоне радиотерапии. Добавление TMZ усиливает эффект лучевой терапии, поэтому можно ожидать снижения показателя α/β . В клинических условиях согласно рекомендациям EORTC соотношение α/β должно соответствовать средним значениям, полученным для клеток глиомы [14].

Многие авторы считают, что для упрощения исследований для опухоли следует оставить зафиксированный уровень $\alpha/\beta=10$ Гр [15]. По нашим данным правильный выбор уровня α/β ($=7,5$) и выделение минимального уровня изоэффективной дозы (59,5 Гр по средней дозе) при глиобластоме являются важными критериями улучшения показателей общей выживаемости. Особенно важно, что это относится как к режиму фракционирования с предписанной дозой 3 Гр, так и к стандартному варианту лучевой терапии.

Заключение

Только в двух работах III фазы зафиксированы одинаковые показатели общей выживаемости при гипофракционной и традиционной лучевой терапии [16], на них и построены рекомендации NCCN для лиц старше 70 лет, либо с ECOG 2–3 (разовая очаговая доза в этих работах не была равной 3 Гр). Пятнадцатидневный курс лучевой терапии до суммарной дозы 40 Гр и режим с дозой 3,4 Гр за 10 фракций в течение 2 недель оказались равноценными стандартному варианту фракционирования (СД 60 Гр) [17, 18].

В указанных работах уровень изоэффективной дозы явно ниже, чем тот, который соответствует результатам нашей работы. Лучевая терапия по рекомендациям NCCN заведомо назначается с паллиативной целью. Возможно, это не способствует распространению гипофракционных режимов лучевой терапии при глиобластоме. Подведение адекватного уровня изоэффективной дозы является важной составляющей адьювантного лечения глиобластомы, медиана выживаемости более 22 месяцев для обоих режимов фракционирования свидетельствует об эффективности лучевой терапии. По критерию общей выживаемости режим лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе.

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. Witers HR. Biological basis of radiation therapy for cancer. *Lancet*. 1992; 339(8786):156-9. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90218-r.
2. Фадеева МА., Карякина НФ. Модификация линейно-квадратичной модели в расчете изоэффективных доз в лучевой терапии. [Fadeeva M.A., Karyakina N.F. Modification of a linear-quadratic model in the calculation of isoeffective doses in radiotherapy (In Russian).] http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/fad_v3.htm.
3. Pedicini P, Fiorentino A, Simeon V, Tini P, Chiuimento C et al. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. *Strahlenther Onkol*. 2014; 190(10):925-32. DOI: 10.1007/s00066-014-0638-9.
4. Eyvazzadeh N, Neshasteh-Riz A, Mahdavi SR, Mohsenifar A. Genotoxic Damage to Glioblastoma Cells Treated with 6 MV X-Radiation in the Presence or Absence of Methoxy Estradiol, IUDR or Topotecan. *Cell J*. 2015; 17(2):312-21. DOI: 10.22074/cellj.2016.3738.
5. Badiyan SN, Markovina S, Simpson JR, Robinson CG, DeWees T, et al. Radiation therapy dose escalation for glioblastoma multiforme in the era of temozolomide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 90(4):877-85. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.014.
6. Miyakawa A., Shibamoto Y, Otsuka S, Iwata H. Applicability of the linear-quadratic model to single and fractionated radiotherapy schedules: an experimental study. *J Radiat Res*. 2014; 55(3):451-4. DOI: 10.1093/jrr/rrt138.
7. Iwata H, Matsufuji N, Toshito T, Akagi T, Otsuka S, et al. Compatibility of the repairable-conditionally repairable, multi-target and linear-quadratic models in converting hypofractionated radiation doses to single doses. *J Radiat Res*. 2013; 54(2):367-73. DOI: 10.1093/jrr/rrs089.
8. Shibamoto Y, Otsuka S, Iwata H, Sugie C, Oginoh H, et al. Radiobiological evaluation of the radiation dose as used in high-precision radiotherapy: effect of prolonged delivery time and applicability of the linear-quadratic model. *J*

- Radiat Res. 2012; 53(1):1-9. DOI: 10.1269/jrr.11095.
9. Даценко П.В., Герасимов В. А., Беликова А.А., Иванов С.А. Гипофракционирование при глиобластомах: общая выживаемость в исследовании с предписанной дозой 3 Гр. Медицинская физика. 2021; (2): 11-9. [Datsenko PV, Gerasimov VA, Belikova AA, Ivanov SA. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: overall survival in a research with prescribed dose 3 Gy. Medical Physics. 2021; (2):11-9. (In Russian).]
 10. Budach W, Gioioso D, Taghian A, Stuschke M, Suit HD. Repopulation capacity during fractionated irradiation of squamous cell carcinomas and glioblastomas in vitro. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 39(3):743-50. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00362-3.
 11. Loeffler JS, Alexander E, Shea WM, Wen PY, Fine HA et al. Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. J Clin Oncol. 1992; 10(9):1379-85. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.9.1379.
 12. Jones B, Sanghera P. Estimation of radiobiologic parameters and equivalent radiation dose of cytotoxic chemotherapy in malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 68(2):441-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.025.
 13. Hingorani M, Colley WP, Dixit S, Beavis AM. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? Br J Radiol. 2012; 85(1017): e770-81. DOI: 10.1259/bjr/83827377.
 14. Steel GG. Basic clinical radiobiology. Edward Arnold, London, 2002.
 15. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining iso-effective doses at large dose per fraction. Semin Radiat Oncol. 2008; 18(4): 234-9. DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004.
 16. Khan L, Soliman H, Sahgal A, Perry J, Xu W, et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 5(5): CD011475. DOI: 10.1002/14651858.CD011475.
 17. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, 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: 10.1200/JCO.2004.06.082.
 18. Malmström A, Grunberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, 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: 10.1016/S1470-2045(12)70265-6.

**OPTIMAL LEVELS OF ISOEFFECTIVE DOSES FOR TWO FRACTIONATION MODES
IN GLIOBLASTOMA**

P.V. Datsenko, A.S. Chuguev, V.A. Gerasimov, A.A. Belikova, A.D. Kaprin

P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute, Moscow, Russia

Purpose: Determination of the optimal level of α/β for the calculation of isoeffective doses in glioblastoma.

Material and methods: Two fractionation modes were studied in 141 patients with primary glioblastoma (GBM). Fractionation with the prescribed dose of 2 and 3 Gy was used alternately (a study involving a pairwise selection strategy). In addition, 34 GBM patients treated in the pilot study of the National Medical Research Radiological Centre earlier were added to the database, the total number of patients was 175 people.

Results: As of December 2022, 134 (76.6 %) of 175 treated patients had a fatal outcome. In the range of values of the coefficient α/β from 5.0 to 10.0, the indicator $\alpha/\beta=7.5$ turned out to be the most informative. According to the criterion of overall survival, a favorable level of isoeffective dose exceeds 59.5 Gy. The median overall survival in the group with an isoeffective dose of ≥ 59.5 Gy was 22.3 months (95 % CI: 17.7–26.9), in the group with a lower dose level – 10.3 months ($p<0.0001$).

According to monovariate analysis at an isoeffective dose of ≥ 59.5 Gy for fractionation regimens with a prescribed dose of 2 and 3 Gy, survival rates were almost identical ($p=0.745$). There were no differences in overall survival in the groups with prescribed doses of 2 and 3 Gy, taking into account the use of temozolomide on the background of radiation therapy (OR=1.087; $p=0.677$).

In the older age group, $\alpha/\beta=7.5$ should be used to determine the level of isoeffective dose. The median overall survival with an isoeffective dose of ≥ 59.5 Gy was 20.57 months ($n=98$; 95 % CI: 17.7–23.4), with a lower dose level – 6.35 months ($n=24$; $p<0.0001$). In persons younger than 50 years of age, a decrease in the α/β coefficient should be expected.

Conclusion: From our point of view, the obtained data on the equivalence of regimens with a prescribed dose of 2 and 3 Gy indicate the correct choice of the level of α/β in glioblastoma and the selection of the minimum level of isoeffective dose (59.5 Gy) according to the criterion of overall survival.

Key words: level α/β , isoeffective dose, overall survival, glioblastoma

E-mail: pdacenko@rambler.ru