

ВЫБОР РЕЖИМА ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (ЧАСТЬ 2): ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И КЛАССЫ RPA

Т.Р. Измайлов, Г.А. Паньшин, П.В. Даценко

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии»
Минздравсоцразвития России, г. Москва
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: T-izm@mail.ru*

На основании анализа результатов лечения 396 пациентов с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга grade 3–4 разработаны показания для использования традиционного и среднего режимов фракционирования. Стандартный режим фракционирования с РОД 2 Гр у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности предпочтительнее использовать при первоначальном ИК 60–100 % и при принадлежности пациента к классам I–III RPA. Доведение СОД до 60–62 Гр при grade 4 и до 54–56 Гр при grade 3 является важным фактором для повышения показателей общей выживаемости. Средний режим фракционирования с РОД 3 Гр возможно использовать при первоначальном низком функциональном состоянии (ИК 30–50 %) и при классах IV–VI RPA. Целесообразно использование суммарных очаговых доз 45 Гр и более (СОД-эвивалентный режим с дозой более 54 Гр).

Ключевые слова: опухоли головного мозга, лучевая терапия, фракционирование.

CHOICE OF THE FRACTIONATION REGIMEN IN TREATMENT OF HIGH-GRADE GLIOMAS (PART II): FUNCTIONAL STATE AND RPA CLASSES

T.R. Izmailov, G.A. Panshin, P.V. Datsenko
*Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia, e-mail: T-izm@mail.ru*

Based on the analysis of treatment outcomes of 396 patients with histologically verified grade 3–4 brain gliomas, indications for conventional and average fractionation regimens have been developed. The conventional fractionation regimen with a single dose of 2 Gy is more preferable to use for patients with high-grade gliomas, who have Karnofsky performance status (RPS) of 60–100 % and belong to RPA class I–III. Reaching the total dose to 60–62 Gy in grade 4 gliomas and to 54–56 in grade 3 gliomas is an important factor for improving the overall survival rate. The average fractionation regimen with a single dose of 3 Gy is possible to use for patients with primary low functional state (RPS 30–50 %) and RPA classes IV–VI. The total dose 45 Gy and more appears to be appropriate.

Key words: brain tumors, radiation therapy, fractionation.

В 3 исследованиях, проведенных RTOG с 1974 по 1989 г., были получены данные о 1578 пациентах с анапластическими опухолями (глиобластома, астроцитомы), на основании их анализа создана получившая широкое распространение классификация RPA для опухолей высокой степени злокачественности. В зависимости от принадлежности к выделенному классу RPA медиана выживаемости больных, получивших стандартный курс лучевой терапии с дозой 2 Гр, находилась в диапазоне от 4,6 до 58,6 мес. Двухлетняя общая выживаемость при I классе по RPA составила 76 %, при II классе по RPA – 68 %, III классе по RPA – 35 %, при IV классе по RPA – 15 %, при V классе по RPA – 6 %, при VI классе по RPA – 4 %, различия между классами статистически значимы [5]. В дальнейшем RTOG

опубликовала отдаленные результаты стандартного курса лучевой терапии злокачественных глиом, при этом 3- и 5-летняя общая выживаемость при III классе по RPA составила 20 % и 14 %, при IV классе по RPA – 7 % и 4 %, при V/VI классе по RPA – 1 % и 0 % соответственно [6].

В 2006 г. Европейской организацией по исследованию и лечению рака и Национальным институтом рака Канады (EORTC/NCIC) был предложен адаптированный вариант RPA для больных с глиомами, получавших лечение с темозоломидом. Исследователи пришли к выводу, что RPA сохраняет свою прогностическую значимость у пациентов, получавших традиционную лучевую терапию (ЛТ) с/без темозоломидом (ТМЗ), особенно при III и IV RPA классах. Получены значимые преимущества

по 2-летней общей выживаемости при III классе по RPA в группах ТМЗ + ЛТ перед группой с ЛТ – 43 % и 20 % ($p=0,006$), при IV классе по RPA – 28 % и 11 % ($p=0,0001$) соответственно. Для класса V RPA значимых различий не отмечено – 17 % и 6 % соответственно ($p=0,054$) [4].

На протяжении многих лет в клинике Центра рентгенорадиологии проводится научная программа по изучению выбора режима фракционирования лучевой терапии при глиомах головного мозга в зависимости от степени злокачественности и наличия соответствующих прогностических факторов, получены разрешения Росздравнадзора на применение новых технологий [2, 3]. При различных режимах фракционирования достоверно значимыми оказались прогностические факторы, на которых построена классификация RPA: возраст, уровень индекса Карновского, степень злокачественности [1]. В данном сообщении мы рассмотрим роль функционального состояния пациента и классов RPA при традиционном и среднем фракционировании.

Материалы и методы

В клинике РНЦПР с 2005 по 2011 г. проведено лечение 396 пациентам с верифицированными злокачественными опухолями головного мозга grade 3–4, у которых использовались режимы фракционирования с РОД 2–3 Гр. Все пациенты со злокачественными глиомами разбиты на классы RPA, класс I диагностирован у 64 (16,2 %), класс II – у 19 (4,8 %), класс III – у 12 (3 %), класс IV – у 106 (26,8 %), класс V – у 185 (46,7 %), класс VI – у 10 (2,5 %) больных. Традиционный режим фракционирования с использованием РОД 2 Гр, СОД 60–62 Гр (grade 4) и 54–56 Гр (grade 3) использован у 170 (42,9 %) пациентов, режим среднего фракционирования с РОД 3 Гр, СОД 51–54 Гр (grade 4) и 45–48 Гр (grade 3) – у 226 (57,1 %) больных.

В информационной аналитическо-статистической базе РНЦПР интегрированы более 70 различных параметрических и непараметрических прогностических факторов на каждого пролеченного больного. Для анализа неудач лечения

использовался корреляционный метод, расчеты кумулятивной выживаемости методом Каплан-Майера и многофакторный анализ регрессии Кокса. Вычисление непосредственных результатов по одному из вышеуказанных методов статистической обработки выполнялось с помощью программы StatSoft STATISTICA 8.0.

Результаты и обсуждение

В первую очередь следует отметить, что выявлены определенные различия в корреляционных зависимостях для общей выживаемости при традиционном и среднем режимах фракционирования у пациентов с верифицированной опухолью головного мозга высокой степени злокачественности (табл. 1). При обоих режимах фракционирования достоверно значимым оказался уровень индекса Карновского (ИК), при этом принадлежность к классам RPA для традиционного режима фракционирования оказалась несколько выше ($r=0,39$ и $0,26$ соответственно). По результатам представленного корреляционного анализа информативными факторами риска следует признать функциональный статус и принадлежность к классам RPA.

Общая выживаемость при традиционном (2 Гр) и среднем (3 Гр) режимах фракционирования в зависимости от функционального состояния пациента

При использовании традиционного режима фракционирования у пациентов с ИК 60–100 % из 146 человек умерло 43 (29,4 %), при среднем режиме фракционирования из 207 умерло 64 (30,7 %), различия незначимые. Распределение по режимам фракционирования, медиане наблюдения, числу и проценту летальных исходов представлено в табл. 2.

При использовании традиционного режима фракционирования у пациентов с ИК 30–50 % из 24 человек умерло 17 (70,8 %), при среднем режиме фракционирования из 19 умерло 10 (52,6 %), различия незначимые (табл. 3).

При традиционном режиме фракционирования у пациентов с ИК 60–100 % отмечена значимо большая медиана наблюдения – 1,19 и 0,65 года. В то

Таблица 1

Корреляция прогностических факторов в зависимости от режима фракционирования

Прогностический фактор	РОД 2 Гр (n=170)	РОД 3 Гр (n=226)
Функциональное состояние (ИК)	-0,34 (<0,01)	-0,32 (<0,01)
Классы RPA	+0,39 (<0,01)	+0,26 (<0,01)

Таблица 2

Распределение больных по режиму фракционирования, медиане наблюдения, числу и проценту летальных исходов у пациентов с ИК 60–100 %

Режим фракционирования	Медиана наблюдения (годы)	Умерло
2 Гр (n=146)	1,195890	43 (29,4 %)
3 Гр (n=207)	0,654794	64 (30,7 %)

Таблица 3

Распределение больных по режиму фракционирования, медиане наблюдения, числу и проценту летальных исходов у пациентов в возрасте 60 лет и более

Режим фракционирования	Медиана наблюдения (годы)	Умерло
2 Гр (n=24)	0,754795	17 (70,8 %)
3 Гр (n=19)	0,821918	10 (52,6 %)

Таблица 4

Параметры лучевой терапии при традиционном режиме фракционирования у пациентов с первоначальным ИК 80–100 %

Параметры лучевой терапии	t-value	Exponent Beta	p
Доза менее/более 54 Гр	-0,70532	0,466511	0,480615
Общий уровень СОД	2,36340	1,283687	0,018114
Радикальность СОД	-2,50488	0,082554	0,012254

время как при ИК 30–50 % впервые зафиксирована большая медиана наблюдения для среднего режима фракционирования – 0,82 и 0,75 для режима с РОД 2 Гр. У пациентов с первоначальным ИК 60–100 % зафиксированы очень значимые преимущества в выживаемости при стандартном режиме фракционирования (рис. 1). По данным проведенного анализа, при ИК 60–100% общая 1-летняя выживаемость при традиционном и среднем режиме фракционирования составила 81,7 % и 73,5 %,

2-летняя – 58,9 % и 34,6 %, 3-летняя – 52 % и 23,4 % соответственно ($p < 0,05$). В возрасте 60 лет и более общая 1-летняя выживаемость при традиционном и среднем режиме фракционирования составила 65,2 % и 42,3 %, 2-летняя – 30,7 % и 5,4 %, 3-летняя – 24,5 % и 5,4 % соответственно ($p < 0,05$).

У пациентов с первоначальным ИК 30–50% зафиксированы лучшие, но статистически не значимые преимущества в выживаемости при среднем режиме фракционирования (рис. 2). При ИК 30–50 % общая 1-летняя выживаемость при традиционном и среднем режиме фракционирования составила 44,1 % и 43,7 %, 2-летняя – 10,2 % и 32,8 %, 3-летняя – 10,2 % и 32,8 % соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности при первоначальном ИК 60–100 % значимые преимущества в выживаемости имеют стандартный режим фракционирования, в то время как при первоначальном низком функциональном состоянии (ИК 30–50 %) предпочтительным является режим среднего фракционирования с РОД 3 Гр.

При традиционном режиме фракционирования и первоначальном ИК 80–100 % параметры радикальности и общего уровня СОД оказались наиболее информативными для общей выживаемости ($p = 0,00422$) (табл. 4).

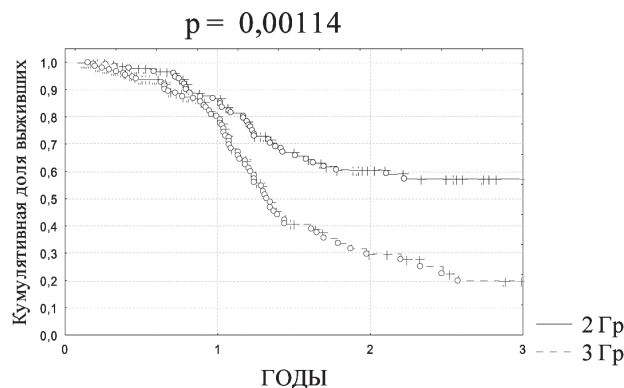


Рис. 1. Общая выживаемость при глиомах grade 3–4 в зависимости от режима фракционирования у пациентов с первоначальным ИК 60–100 %

Таблица 5

Наиболее информативные параметры лучевой терапии при среднем режиме фракционирования и низком уровне ИК (60–70 % и 30–50 %)

Параметры лучевой терапии	t-value	Exponent Beta	p
Доза менее/более 54 Гр	-2,95896	0,098877	0,003089
Общий уровень СОД	1,25532	1,098969	0,209370
Радикальность СОД	-1,45413	0,519366	0,145920

Таблица 6

Показатели общей выживаемости в зависимости от варианта фракционирования и классификации RPA при глиомах grade 3–4

Класс RPA	Традиционное 2 Гр			Среднее 3 Гр			Достоверность
	n	1-летняя	3-летняя	n	1-летняя	3-летняя	
I–III класс	44	97,2 %	93,2 %	51	88,2 %	64,1 %	p=0,065
IV класс	54	83,3 %	35,1 %	52	76,5 %	26,2 %	p=0,385
V класс	68	52,0 %	9,6 %	117	53,2 %	10,9 %	p=0,933
VI класс	4	50,0 %	0 %	6	63,6 %	0 %	p=0,592

При проведении регрессионного анализа в график функции выживания для трех рассмотренных независимых переменных со средними значениями были заданы новые значения параметра радикальности СОД: A=0 (нерадикальная СОД); B=1 (радикальная СОД 60–62 Гр), в результате анализа получены графики выживаемости (рис. 3), на которых видно значимое снижение показателей выживаемости при подведении СОД менее 60 Гр методом традиционного фракционирования.

Для более низких уровней индекса Карновского (60–70 % и 30–50 %) при традиционном режиме фракционирования рассматриваемые параметры лучевой терапии не имели статистической значимости (p=0,91331 и p=0,4233 соответственно). При среднем режиме фракционирования с использованием РОД 3 Гр для низких уровней индекса Карновского (60–70 % и 30–50 %) параметр СОД-эквивалентного режима с дозой менее/более 54 Гр оказался наиболее информативным (p=0,02377) (табл. 5).

При проведении регрессионного анализа в график функции выживания для трех рассмотренных независимых переменных со средними значениями были заданы новые значения параметра СОД-эквивалентного режима: A=0 (СОД-эквивалентная доза менее 54 Гр); B=1 (СОД-эквивалентная доза более 54 Гр), в результате получены графики выживаемости, представленные на рис. 4. Отмечается значимое снижение показателей выживаемости при

подведении СОД-эквивалентной дозы менее 54 Гр методом среднего фракционирования. При среднем режиме фракционирования и первоначальном ИК 80–100 % рассматриваемые параметры лучевой терапии не имели статистической значимости (p=0,08348). Таким образом, доведение СОД до 60–62 Гр при grade 4 и до 54–56 Гр при grade 3 у пациентов с первоначальным ИК 80–100 % является обязательным фактором для повышения показателей общей выживаемости. В то же время для более низких уровней ИК (60–70 % и 30–50 %) достаточно использования СОД-эквивалентного режима с СОД более 54 Гр.

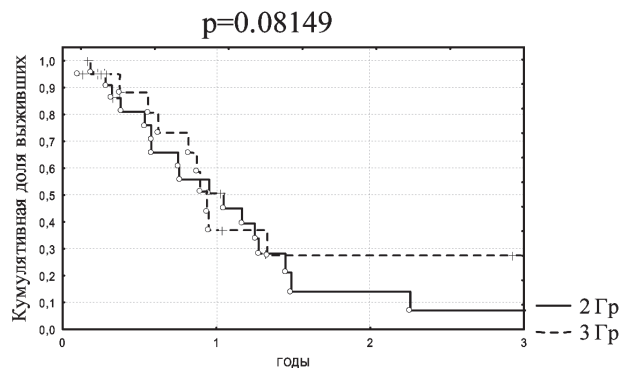


Рис. 2. Общая выживаемость при глиомах grade 3–4 в зависимости от режима фракционирования у пациентов с первоначальным ИК 30–50 %

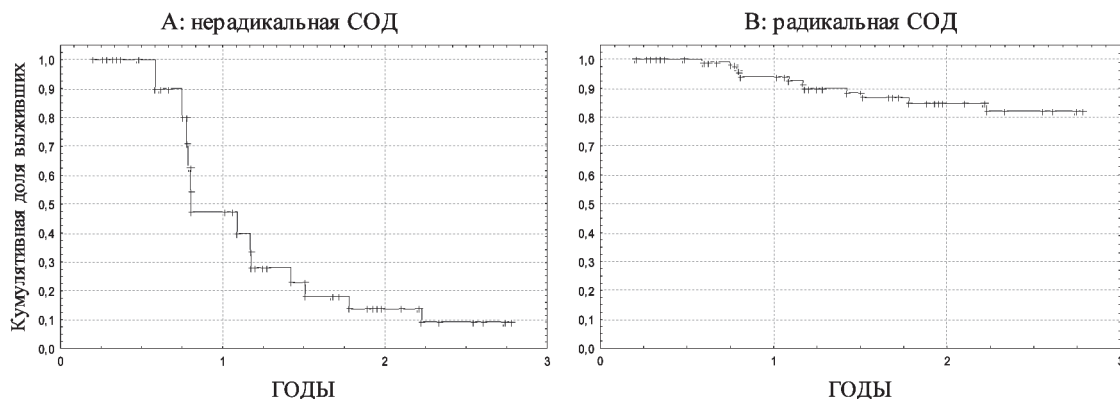


Рис. 3. Графики функции выживания при традиционном режиме фракционирования и ИК 80–100 % для нерадикального (А) и радикального (В) уровней СОД

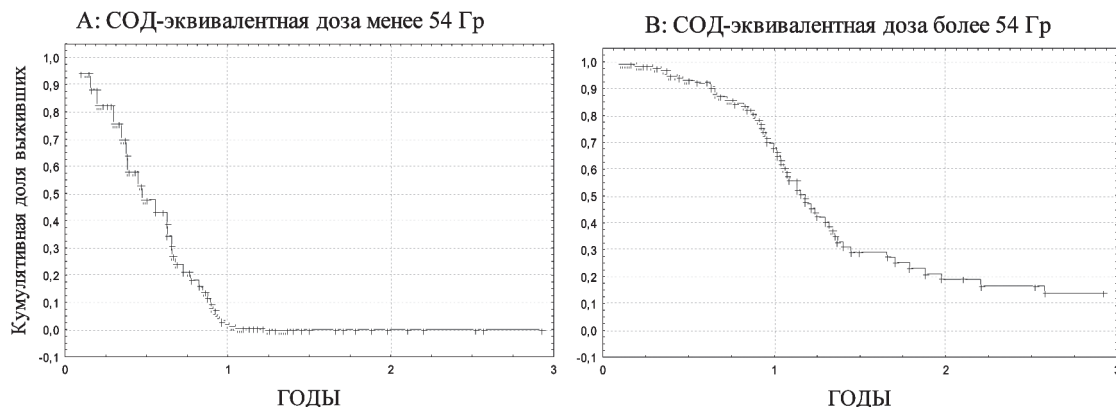


Рис. 4. Графики функции выживания при среднем режиме фракционирования для низких уровней индекса Карновского (60–70 % и 30–50 %) для СОД-эквивалентных режимов с дозой менее (А) и более (В) 54 Гр

Общая выживаемость при традиционном (2 Гр) и среднем (3 Гр) режимах фракционирования в зависимости от класса RPA

К сожалению, принадлежность пациента к классам RPA также не является определяющей в выборе оптимального режима фракционирования при глиомах высокой степени злокачественности. По данным проведенного анализа, при принадлежности к классам I–III RPA наблюдаются различия в выживаемости, близкие к значимым ($p=0,06$): общая 1-летняя выживаемость при традиционном и среднем режиме фракционирования составила 97,2 % и 88,2 %, общая 3-летняя – 93,2 % и 64,1 % соответственно. При принадлежности к классу IV RPA различия в выживаемости не достоверны ($p=0,38$) с некоторой тенденцией к улучшению показателей выживаемости при использовании

стандартного режима фракционирования. При принадлежности к классу V/VI RPA различий в общей выживаемости в зависимости от режима фракционирования нет ($p>0,5$) (табл. 6). Таким образом, традиционный режим фракционирования с РОД 2 Гр, скорее всего, является предпочтительным при принадлежности пациента к классам I–III RPA, при классах IV–VI RPA возможно использование среднего режима фракционирования с РОД 3 Гр.

Заключение

На протяжении нескольких лет в клинике Центра рентгенорадиологии осуществляется научная программа по изучению выбора режима фракционирования лучевой терапии при глиомах головного мозга в зависимости от степени злокачественности и наличия соответствующих прогностических факторов, разработан ряд новых технологий [2, 3]. В

результате разработаны следующие показания для использования традиционного и среднего режимов фракционирования:

– стандартный режим фракционирования с РОД 2 Гр у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности предпочтительнее использовать при первоначальном ИК 60–100 %, при этом подведение радикальных доз (60–62 Гр при grade 4 и 54–56 Гр при grade 3) у пациентов с первоначальным ИК 80–100 % является обязательным условием для повышения показателей общей выживаемости. Кроме того, традиционный режим фракционирования с РОД 2 Гр может быть рекомендован при наличии глиомы grade 3 и при принадлежности пациента к классам I–III RPA:

– средний режим фракционирования с РОД 3 Гр является методом выбора при первоначальном низком функциональном состоянии (ИК 30–50 %), СОД-эквивалентный режим с СОД более 54 Гр полностью адекватен, а также при классах IV–VI RPA.

В дальнейшем, возможно, будут выделены более четкие критерии в выборе оптимального режима

фракционирования при глиомах высокой степени злокачественности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Выбор режима фракционирования при лечении глиом высокой степени злокачественности (часть 1): Возраст и степень злокачественности // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2 (50). С. 11–17.
2. Паньшин Г.А., Даценко П.В., Измайлов Т.Р. Высокодозная лучевая терапия глиом головного мозга / Под ред. член-корр. РАМН, проф. В.А. Солодкого. Рег. удостоверение на медицинскую технологию ФС № 2011/082 от 12.05.11.
3. Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. Новые режимы лучевой терапии злокачественных опухолей головного мозга / Под ред. академика РАМН, проф. В.П. Харченко. Регистрационное удостоверение на медицинскую технологию ФС № 2009/147 от 11.06.09.
4. Mirmanoff R.O., Gorlia T., Mason W. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24 (16). P. 2563–2569.
5. Reifenberger J., Reifenberger G., Liu L. et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p // Am. J. Pathol. 1994. Vol. 145. P. 1175–1190.
6. Shaw E., Seiferheld W., Scott C. et al. Reexamining the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis (RPA) for glioblastoma multiforme (GBM) patients // Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 57. P. 135–136.

Поступила 27.09.11