

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-11-18

УДК: 616.831-006.484-08:615.849.1

Для цитирования: Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Милуков С.М., Измайлов Т.Р. Оценка влияния различных параметров радиотерапии на результаты лечения инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности WHO GRADE II. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 11–18. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-11-18.

For citation: Solodkiy V.A., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Tsallagova Z.S., Milyukov S.M., Izmailov T.R. Assessment of the effect of different parameters of radiotherapy on treatment outcomes of infiltrative low-grade glioma (Grade II). Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 11–18. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-11-18.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПАРАМЕТРОВ РАДИОТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ WHO GRADE II

В.А. Солодкий<sup>1</sup>, Г.А. Паньшин<sup>1</sup>, Н.В. Харченко<sup>2</sup>, З.С. Цаллагова<sup>1</sup>, С.М. Милуков<sup>2</sup>, Т.Р. Измайлов<sup>1</sup>

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии», г. Москва, Россия<sup>1</sup>

117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86<sup>1</sup>

ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия<sup>2</sup>

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. E-mail: docsemi@yandex.ru<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – разработка новых эффективных режимов фракционирования и программ радиотерапии, направленных на повышение эффективности результатов комбинированного лечения больных с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II. **Материал и методы.** В исследование включены 53 пациента с морфологически верифицированной астроцитомой (66 %), олигодендроглиомой (21 %) и олигоастроцитомой (13 %) WHO Grade II головного мозга. **Результаты.** Статистически значимо влияли на показатели общей выживаемости (ОВ) такие параметры радиотерапии, как режим фракционирования ( $p=0,000$ ) и методики радиотерапии ( $p=0,023$ ). Уровень суммарной очаговой дозы (СОД) оказал влияние на показатели ОВ, близкие к статистически значимому ( $p=0,068$ ). Группы прогноза, предложенные ассоциацией онкологов России (АОР) ( $p=0,947$ ), и степень хирургической резекции ( $p=0,423$ ) значимо не влияли на показатели ОВ. **Заключение.** Проведение радиотерапии в режиме гипофракционирования ухудшает результаты лечения по сравнению со стандартным режимом фракционирования. Значение  $\alpha/\beta=6,8$  Гр может быть использовано для расчета уровня СОД при помощи LQ-модели в клинической практике.

**Ключевые слова:** глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ), модель время–доза–фракционирование (ВДФ), линейно-квадратичная модель (ЛКМ),  $\alpha/\beta$ , гипофракционирование.

В современных российских и международных стандартах при инфильтративных глиомах низкой степени злокачественности WHO Grade II рекомендуется проведение радиотерапии в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2,0 Гр и суммарной очаговой дозой 45–54 Гр [1–4] или 50–54 Гр [1, 3, 5–9] на 2-м этапе комбинированного лечения больных с неблагоприятным прогнозом и/или нерадикально удаленной опухолью. Данные рекомендации основываются, прежде всего, на немногочисленных проспективных рандомизированных иссле-

дованиях, посвященных изучению радиотерапии при данной онкологической патологии. Так, в исследовании EORTC 22845 оценивались показатели беспрогрессивной и общей выживаемости взрослых пациентов с астроцитомами и олигодендроглиомами низкой степени злокачественности в зависимости от времени начала проведения курса радиотерапии после хирургического лечения. При этом среди пациентов, прошедших курс радиотерапевтического лечения до прогрессирования опухолевого процесса, отмечались более высокие показатели 5-летней беспрогрессивной выживаемости.

 Солодкий Владимир Алексеевич, [director@ncrr.ru](mailto:director@ncrr.ru)

мости по сравнению с группой пациентов, у которых лучевое лечение проводилось после выявления рецидива – 55 и 35 % соответственно ( $p < 0,0001$ ). В то же время статистически достоверных различий по показателю общей выживаемости (ОВ) выявлено не было [10].

В проспективных рандомизированных исследованиях EORTC 22844 и NCCTG 86-72-51 изучалось влияние уровней суммарной очаговой дозы на результат комбинированного лечения, включавшего в себя хирургическое вмешательство на первом этапе и проведение радиотерапии на втором. В работе EORTC 22844 проводилось сравнение СОД 45,0 Гр и 59,4 Гр, в NCCTG 86-72-51 – СОД 50,4 Гр и 64,8 Гр соответственно. Несмотря на то, что СОД в сравниваемых группах пациентов отличалась более чем на 10,0 Гр, значимых различий по показателям 5-летней беспродвинутой и общей выживаемости получено не было [11–13].

Необходимо отметить, что во всех приведенных выше исследованиях радиотерапевтическое лечение проводилось в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8 Гр [10–13]. В то же время проспективных рандомизированных исследований, посвященных изучению радиотерапии в режиме гиподифракционирования при лечении первичных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II, не проводилось. Более того, нам представляется, что одним из существенных недостатков EORTC 22844, EORTC 22845 и NCCTG 86-72-51 явилась рандомизация пациентов только по уровню СОД и срокам проведения облучения после окончания хирургического лечения и отсутствие при этом рандомизации по группам прогноза, что, безусловно, могло повлиять на итоговые результаты данных исследовательских работ.

В целом, на основании изучения доступной литературы судить об эффективности специального лечения, в частности, при эскалации СОД при радиотерапии у пациентов с инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности преждевременно. С нашей точки зрения, данный вопрос требует дальнейшего изучения, причем с учетом наиболее значимых прогностических факторов. При этом именно оценка применения радиотерапии в режиме гиподифракционирования с использованием современных конформных методик облучения может явиться одним из перспективных направлений поиска повышения эффективности лучевого лечения данной нозологической группы злокачественных опухолей.

**Цель исследования** – разработать новые эффективные режимы фракционирования и программы радиотерапии, направленные на повышение эффективности результатов комбинированного лечения больных с супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности WHO Grade II.

## Материал и методы

В Российском научном центре рентгенодиагностики (ФГБУ РНЦРР МЗ РФ) с 2000 по 2012 г. проведено лечение 53 пациентов с морфологически подтвержденными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности (WHO Grade II) с супратенториальной локализацией опухоли. По результатам гистологического исследования у 35 (66 %) пациентов была выявлена диффузная астроцитомы, у 11 (21 %) – олигодендроглиома, у 7 (13 %) – олигоастроцитомы. Среди 53 пациентов было 23 (43 %) женщины и 30 (57 %) мужчин. Средний возраст пациентов составил  $39,5 \pm 12$  лет. В соответствии с рекомендациями по лечению первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II у всех пациентов до начала лечения оценивались следующие прогностически значимые факторы: гистологическая структура опухоли, выраженность неврологического дефицита, размеры опухоли (по данным МРТ головного мозга, режим T2-, FLAIR), наличие смещения срединных структур головного мозга (МРТ: T2-, FLAIR), а также возраст пациентов на момент морфологической верификации диагноза [1, 3, 5–9, 13, 14].

Возраст менее 40 лет был у 30 (57 %) пациентов, 40 лет и старше – у 23 (43 %) больных. Максимальный линейный размер опухоли менее 6 см зафиксирован у 21 (40 %) пациента, 6 см и более – у 32 (60 %) больных. Смещение срединных структур головного мозга было отмечено у 15 (28 %) пациентов, отсутствие смещения – у 38 (72 %) больных. При оценке общего уровня неврологического дефицита до начала лечения минимальные нарушения были выявлены у 33 (62 %) пациентов, умеренные или выраженные – у 20 (38 %) больных.

Все больные распределялись по группам благоприятного и неблагоприятного прогноза согласно рекомендациям Ассоциации онкологов России (АОР). К группе неблагоприятного прогноза были отнесены пациенты с 2 и более неблагоприятными прогностическими факторами – 32 (60 %) больных, к благоприятной группе прогноза – 21 (40 %) пациент с отсутствием или наличием лишь одного фактора риска.

Всем больным на I этапе специального лечения выполнялось нейрохирургическое вмешательство: 11 (22 %) больным, по данным контрольного обследования (КТ головного мозга с контрастным усилением), опухоль была резецирована тотально (ТР), 21 (39 %) пациенту выполнено субтотальное удаление опухоли (СТР), 21 (39 %) больному проведена стереотаксическая биопсия (СТБ). На II этапе комбинированного лечения после хирургического вмешательства всем больным проводился радикальный курс дистанционной радиотерапии. Перед началом облучения все пациенты проходили МРТ головного мозга (T1-, T1- с контрастом, T2-, FLAIR). Объемное (3D) и плоскостное (2D)

дозиметрическое планирование радиотерапии проводилось после предварительно выполненной топометрии на компьютерном томографе с совмещением полученных изображений с данными МРТ-исследования головного мозга, выполненного непосредственно перед радиотерапией (технология Fusion).

Объем облучаемых тканей включал или ложе опухоли, или остаточную/первичную опухоль с учетом зоны возможного субклинического распространения опухолевого процесса (отступ 1–2 см от края зоны резекции или солидного компонента опухоли с учетом отека ткани головного мозга, определяемого по FLAIR). Разовая очаговая доза у 29 (55 %) пациентов составила 1,8–2,0 Гр, у 24 (45 %) пациентов – 3,0 Гр. У всех больных, независимо от величины РОД, радиотерапия проводилась ежедневно (1 раз в день) 5 дней в неделю. Расчет уровня эквивалентной суммарной очаговой дозы проводился как по модели ВДФ (время-доза-фракционирование) [2, 14, 15], так и по линейно-квадратичной модели (LQ-модель) [4, 16–18]. По нашим данным (Milyukov S. et al., 2016), для режима стандартного фракционирования с РОД 2 Гр значение  $\alpha/\beta$  в формуле LQ-модели для расчета уровня СОД составило 6,8 Гр [17].

При облучении к очагу-мишени подводился стандартный радикальный уровень СОД (45,0–54,0 Гр) или проводилась эскалация уровня СОД до 64,0 Гр. Распределение пациентов между группами со стандартным уровнем СОД и эскалацией дозы несколько изменялось в зависимости от модели, при помощи которой проводилась оценка эквивалентной суммарной очаговой дозы. При оценке дозы по ВДФ у 17 (32 %) пациентов эквивалентная СОД составила 45,0–54,0 Гр, у 68 % больных – более 54,0 Гр. В то же время при использовании LQ-модели уровень эквивалентной СОД 45,0–54,0 Гр был зафиксирован у 24 (45 %) больных, а более 54,0 Гр – у 29 (55 %) пациентов.

Общая выживаемость больных рассчитывалась методом Каплан – Майера, начиная от даты проведения хирургического вмешательства. Для сравнения показателей ОБ в группах больных при проведении однофакторного анализа применялся статистический критерий log rank, а при многофакторном анализе использовался регрессионный анализ Кокса. Вычисление непосредственных результатов выполнялось с помощью специализированного программного обеспечения IBM SPSS Statistics 2.0.

### Результаты и обсуждение

#### Общая выживаемость пациентов в зависимости от параметров и факторов радиотерапии по данным однофакторного анализа

*Прогностические группы (AOP).* При сравнении показателей общей выживаемости пациентов благоприятной и неблагоприятной групп прогноза получены статистически значимые различия (табл. 1). При этом за весь период наблюдения у пациентов с благоприятным прогнозом не зафиксировано ни одного летального исхода, в то время как показатели 2-летней и 5-летней ОБ в группе пациентов с неблагоприятным прогнозом составили 68 % и 55 % соответственно.

*Степень хирургической резекции.* Значимых различий ( $p=0,586$ ) между показателем общей выживаемости у пациентов с радикально удаленной опухолью и с нерадикальным хирургическим вмешательством выявлено не было (табл. 2).

*Режим фракционирования.* У пациентов, прошедших радиотерапию в стандартном режиме фракционирования, отмечались более высокие показатели общей выживаемости ( $p=0,001$ ) по сравнению с пациентами, у которых радиотерапия была проведена в режиме гипофракционирования с РОД 3,0 Гр (табл. 3).

*СОД (ВДФ).* Уровень суммарной очаговой дозы, рассчитанный по модели ВДФ, не оказал значимого

Таблица 1

#### Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от групп прогноза

Группы прогноза AOP	Показатели 2-летней ОБ	Показатели 5-летней ОБ	Средняя ОБ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОБ, лет (95 % ДИ)	P
Благоприятный прогноз (n=21)	100 %	100 %	6,34 (5,16–7,52)	5,55 (4,77–7,78)	0,001
Неблагоприятный прогноз (n=32)	68 %	55 %	3,52 (2,71–4,54)	2,53 (1,99–3,98)	

Таблица 2

#### Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от степени хирургической резекции

Объем выполненной операции	Показатели 2-летней ОБ	Показатели 5-летней ОБ	Средняя ОБ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОБ, лет (95 % ДИ)	P
СТР + СТБ (n=42)	81 %	72 %	4,66 (3,74–5,65)	4,04 (2,58–4,76)	0,586
ТР (n=11)	82 %	82 %	4,55 (3,31–5,85)	4,89 (2,29–6,31)	

Таблица 3

**Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от РОД**

Разовая очаговая доза	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	Р
РОД 1,8–2 Гр (n=29)	100 %	96 %	5,69 (4,66–6,88)	4,89 (4,02–6,66)	0,000
РОД 3 Гр (n=24)	58 %	47 %	3,36 (2,37–4,40)	2,44 (1,64–3,88)	

Таблица 4

**Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от СОД (ВДФ)**

СОД (ВДФ)	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	Р
<56Гр (n=17)	82 %	82 %	4,64 (3,47–5,85)	4,43 (2,80–5,89)	0,445
≥56Гр (n=36)	80 %	69 %	4,63 (3,67–5,68)	3,56 (2,48–5,37)	

Таблица 5

**Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от СОД (LQ-модель)**

СОД (LQ-модель)	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	Р
<56Гр (n=27)	78 %	68 %	4,03 (3,11–4,98)	3,67 (2,42–4,74)	0,366
≥56Гр (n=26)	84 %	79 %	5,26 (4,12–6,58)	4,63 (3,08–6,11)	

Таблица 6

**Общая выживаемость пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ в зависимости от методики радиотерапии**

Методики радиотерапии	Показатели 2-летней ОВ	Показатели 5-летней ОВ	Средняя ОВ, лет (95 % ДИ)	Медиана ОВ, лет (95 % ДИ)	Р
2D (n=37)	73 %	66 %	4,05 (3,29–4,89)	3,44 (2,35–4,56)	0,048
3D (n=16)	100 %	93 %	5,98 (4,42–7,50)	5,55 (3,65–7,38)	

влияния на результаты лечения (p=0,445), несмотря на то, что показатели общей выживаемости были несколько выше у пациентов с СОД 56,0 Гр и более (табл. 4).

*СОД (LQ-модель).* При оценке СОД по LQ-модели (табл. 5) также не было выявлено значимых различий между группами пациентов с различными величинами СОД (p=0,366).

*Методика радиотерапии.* Методика радиотерапии оказала значимое влияние на показатель общей выживаемости (p=0,048). При этом у пациентов с 3D-радиотерапией медиана ОВ была более чем в 1,5 раза больше, чем медиана ОВ у пациентов с 2D-радиотерапией (табл. 6).

**Многофакторный анализ параметров и факторов радиотерапии по показателю общей выживаемости (табл. 7, 8)**

При регрессионном анализе параметров и факторов радиотерапии уровень СОД, рассчитанный по ВДФ и LQ-модели, включался в анализ поочередно. Установлено, что значимое влияние на показатель общей выживаемости оказал режим фракционирования радиотерапии. При этом вероятность летального исхода была статистически значимо

выше среди пациентов, прошедших радиотерапию в режиме гипофракционирования, по сравнению с пациентами, которым проводился курс радиотерапии в стандартном режиме фракционирования. В то же время незначимое влияние на результаты лечения, по данным многофакторного анализа, оказали прогностические группы (АОР) и степень хирургической резекции опухоли. Уровень подведенной суммарной очаговой дозы, рассчитанный как по модели ВДФ, так и по LQ-модели, статистически достоверно не повлиял на показатели ОВ. В то же время при включении уровня СОД (LQ-модель) в многофакторный анализ было отмечено, что влияние этого параметра было близко к достоверному (p=0,067), а вероятность летального исхода в группе пациентов с уровнем СОД 56,0 Гр и более была в 3,8 раза меньше по сравнению с группой пациентов, у которых уровень СОД был менее 56,0 Гр. Также необходимо отметить, что с включением СОД (LQ-модель) в многофакторный анализ достоверно значимое влияние на показатель общей выживаемости оказала методика радиотерапии, что не отмечалось при оценке уровня СОД по ВДФ. При этом 3D-радиотерапия значимо уменьшала вероятность наступления летального исхода (p=0,023).

Таблица 7

**Многофакторный анализ параметров и факторов РТ (СОД по ВДФ) по показателю ОВ пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ**

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0 % ДИ		p
			Нижняя	Верхняя	
Группы прогноза (АОР)	Неблагоприятный прогноз	1	–	–	0,951
	Благоприятный прогноз	0,000	0,000	+∞	
Хирургическое лечение	СТР + СТБ	1	–	–	0,904
	ТР	0,893	0,144	5,553	
Режим фракционирования	Стандартный	1	–	–	0,001
	Гипофракционирование	4,953	1,867	13,141	
СОД (ВДФ)	< 56,0 Гр	1	–	–	0,607
	≥ 56,0 Гр	1,473	0,336	6,450	
Методики радиотерапии	2D	1	–	–	0,067
	3D	0,143	0,018	1,149	

Таблица 8

**Многофакторный анализ параметров и факторов РТ (СОД по LQ-модели) по показателю ОВ пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными ГНСЗ**

Параметры и факторы РТ	Группы сравнения	Hazard Ratio	95,0 % ДИ		p
			Нижняя	Верхняя	
Группы прогноза (АОР)	Неблагоприятный прогноз	1	–	–	0,947
	Благоприятный прогноз	0,000	0,000	+∞	
Хирургическое лечение	СТР + СТБ	1	–	–	0,423
	ТР	0,469	0,073	2,996	
Режим фракционирования	Стандартный	1	–	–	0,000
	Гипофракционирование	7,828	2,480	24,704	
СОД (ВДФ)	< 56,0 Гр	1	–	–	0,068
	≥ 56,0 Гр	0,262	0,062	1,106	
Методики радиотерапии	2D	1	–	–	0,023
	3D	0,072	0,007	0,696	

**Заключение**

Таким образом, на основании полученных данных можно констатировать тот факт, что одним из наиболее важных параметров при проведении радиотерапии инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II является режим фракционирования, при котором применение гипофракционирования ухудшает результаты лечения, в то время как стандартный режим является более предпочтительным. Результаты однофакторного и многофакторного статистического анализа показали, что значимое влияние на показатели общей выживаемости оказала методика радиотерапии. При этом современные методики облучения с проведением объемного (3D) дозиметрического планирования позволяют улучшить результаты лечения по сравнению с 2D радиотерапией, что, возможно, связано с морфологической гетерогенностью этих опухолей, а также с однородным распределением дозы облучения при 3D радиотерапии.

В то же время мы считаем, что уровень суммарной очаговой дозы предпочтительнее оценивать по LQ-модели, позволяющей более точно оценить радиобиологический эффект лучевого лечения, по сравнению с моделью ВДФ. При этом, с нашей точки зрения, несмотря на отсутствие в доступной литературе экспериментальных данных по определению радиобиологических параметров инфильтративных глиом низкой степени злокачественности WHO Grade II, полученное S. Milyukov et al. (2016) в результате теоретических расчетов значение коэффициента  $\alpha/\beta=6,8$  Гр [17] может быть использовано в дальнейшей клинической практике при лучевой терапии данной формы злокачественных глиом головного мозга. Данная методика позволяет определить эффективность уровня суммарной очаговой дозы с применением различных режимов фракционирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Милоков С.М. Диагностика и лечение инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (обзор литературы). Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2016; 16 (2). URL: <http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v16/v16.htm> (дата обращения 05.05.2016).
2. Милоков С.М., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Цаллагова З.С., Шишкина Л.В., Кунда М.А., Запиров Г.М., Измайлов Т.П. Многофакторный анализ наиболее значимых параметров и факторов радиотерапии супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности. Трудный пациент. 2016; 14 (1): 25–28.
3. Милоков С.М., Харченко Н.В., Кунда М.А., Цаллагова З.С., Запиров Г.М., Моргунов А.А., Измайлов Т.П. Влияние лучевой терапии на результаты комплексного лечения внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (Grade II) у взрослых. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015; 4: 55–61.
4. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf) (дата обращения 05.05.2016).
5. Абсаямова О.В., Анিকেева О.Ю., Голанов А.В., Кобяков Г.Л., Коновалов А.Н., Корниченко В.Н., Рыжова М.В. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. 2013.
6. Кобяков Г.Л., Абсаямова О.В., Анিকেева О.Ю., Бекашев А.Х., Голанов А.В., Коновалов А.Н., Кривошапкин А.Л., Олюшин В.Е., Потапов А.А., Пронин И.Н., Рыжова М.В., Смолин А.В., Танышин С.В., Трунин Ю.Ю., Улитин А.Ю., Шишкина Л.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли. 2015; 4 (Спецвыпуск): 55–79. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79.
7. Амралиев А.М., Багрова С.Г., Бойко А.В., Болотина Л.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Коломейцева А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. 2014.
8. Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., Deimling A., Duffau H., Frenay M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegal T., Smits A., Stupp R., Wick W. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. Eur J Neurol. 2010 Sep; 17 (9): 1124–33. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.
9. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., Tonn J.C., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii93–101. doi: 10.1093/annonc/mdu050.
10. Van den Bent M.J., Afra D., de Witte O., Ben Hassel M., Schraub S., Hoang-Xuan K., Malmström P.O., Collette L., Piérart M., Mirimanoff R., Karim A.B.; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. Lancet. 2005 Sep 17–23; 366 (9490): 985–90.
11. Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E.H., Thomas D.G., Mascarenhas F., Horiot J.C., Parvinen L.M., van Reijn M., Jager J.J., Fabrini M.G., van Alphen A.M., Hamers H.P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Oct 1; 36 (3): 549–56.
12. Shaw E., Arusell R., Scheithauer B., O'Fallon J., O'Neill B., Dinapoli R., Nelson D., Earle J., Jones C., Cascino T., Nichols D., Ivnik R., Hellman R., Curran W., Abrams R. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2002 May 1; 20 (9): 2267–76.
13. Prabhu V.C., Khaldi A., Barton K.P., Melian E., Schneck M.J., Primeau M.J., Lee J.M. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. Neurol Clin. 2010 Nov; 28 (4): 1037–59. doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.022.
14. Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Харченко Н.В., Милоков С.М., Измайлов Т.П. Прогностические факторы при лечении супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности. Вопросы онкологии. 2016; 62 (5): 643–648.
15. Измайлов Т.П., Паньшин Г.А., Милоков С.М., Даценко П.В. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время–доза–фракционирование). Вопросы онкологии. 2013; 59 (5): 629–635.
16. Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol. 1989 Aug; 62 (740): 679–94.
17. Milyukov S., Lysak Yu., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Izmailov T. Clinical radiobiology of infiltrative low grade gliomas (grade II). Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Book of abstracts. Niš. 2016; 361.
18. Pedicini P., Fiorentino A., Simeon V., Tini P., Chiumento C., Pirtoli L., Salvatore M., Storto G. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. Strahlenther Onkol. 2014 Oct; 190 (10): 925–32. doi: 10.1007/s00066-014-0638-9.

Поступила 28.02.17  
Принята в печать 26.06.17

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Солодкий Владимир Алексеевич**, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: [director@ncrr.ru](mailto:director@ncrr.ru). SPIN-код: 9556-6556.

**Паньшин Георгий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: [g.a.panshin@mail.ru](mailto:g.a.panshin@mail.ru). SPIN-код: 3159-5642.

**Харченко Наталья Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии и рентгенорадиологии, ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» МОиН РФ (г. Москва, Россия). E-mail: [docsemi@yandex.ru](mailto:docsemi@yandex.ru). SPIN-код: 1647-8322.

**Цаллагова Земфира Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, ученый секретарь диссертационного совета ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: [tsallagova@ncrr.ru](mailto:tsallagova@ncrr.ru). SPIN-код: 2242-2327.

**Милоков Сергей Михайлович**, аспирант кафедры онкологии и рентгенорадиологии, ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» МОиН РФ (г. Москва, Россия). E-mail: [docsemi@yandex.ru](mailto:docsemi@yandex.ru). SPIN-код: 2987-9042.

**Измайлов Тимур Раисович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевой терапии, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ (г. Москва, Россия). E-mail: [T-izm@mail.ru](mailto:T-izm@mail.ru). SPIN-код: 4799-8640.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## ASSESSMENT OF THE EFFECT OF DIFFERENT PARAMETERS OF RADIOTHERAPY ON TREATMENT OUTCOMES OF INFILTRATIVE LOW-GRADE GLIOMA (GRADE II)

V.A. Solodkiy<sup>1</sup>, G.A. Panshin<sup>1</sup>, N.V. Kharchenko<sup>2</sup>, Z.S. Tsallagova<sup>1</sup>, S.M. Milyukov<sup>2</sup>, T.R. Izmailov<sup>1</sup>

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russia<sup>1</sup>

86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia. E-mail: T-izm@mail.ru<sup>1</sup>

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow-Russia<sup>2</sup>

6, Miklukho-Maklaya Street, 117198-Moscow, Russia. E-mail: docsemi@yandex.ru<sup>2</sup>

### Abstract

**The purpose of the study** was to develop more effective fractionation regimens and radiation therapy programs in the treatment of infiltrative low-grade gliomas (WHO grade II). **Material and methods.** The study included 53 patients with morphologically verified supratentorial infiltrative low-grade gliomas (WHO grade II). Diffuse astrocytoma was diagnosed in 35 (66 %) patients, oligoastrocytoma in 7 (13 %) patients and oligodendroglioma in 11 (21 %) patients. **Results.** The overall survival (OS) was influenced by fractionated radiotherapy regimens (conventionally fractionated versus hypofractionated radiotherapy) ( $p=0.000$ ) and type of radiotherapy (3D conformal versus 2D radiotherapy) ( $p=0.023$ ). Multivariate analysis showed a statistically significant difference between the equivalent total dose (LQ-model) and OS ( $p=0.068$ ). Risk factors proposed by the Association of Russian oncologists ( $p=0.947$ ) and the extent of surgical excision ( $p=0.423$ ) had no significant impact on the overall survival. **Conclusion.** Conventionally fractionated radiation therapy (2 Gy per fraction daily) significantly improved the OS compared to hypofractionated radiotherapy (3 Gy per fraction daily). The value of  $\alpha/\beta$  ratio=6.8 Gy can be used to calculate the total dose using a linear-quadratic model.

**Key words:** low-grade gliomas (LGG), model of TDF (time-dose-fractionation), linear-quadratic model (LQ-model),  $\alpha/\beta$  ratio, hypofractionated radiotherapy.

### REFERENCES

- Milyukov S.M. Diagnosis and treatment of primary infiltrative low-grade gliomas (review). *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii*. 2016; 16 (2). [cited 29.06.2016]. URL: <http://vestnik.mccr.ru/vestnik/v16/docs/Milukov2.pdf>. [in Russian]
- Milyukov S.M., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Tsallagova Z.S., Shishkina L.V., Kunda M.A., Zapiro G.M., Izmailov T.R. Multivariate analysis of the most important parameters and factors of radiotherapy for supratentorial infiltrative low-grade gliomas. *Difficult patient*. 2016; 14 (1): 25–28. [in Russian]
- Milyukov S.M., Kharchenko N.V., Kunda M.A., Tsallagova Z.S., Zapiro G.M., Morgunov A.A., Izmailov T.R. Radiotherapy as a part of multi-modality treatment of supratentorial infiltrative low-grade gliomas (grade II) in adults. Long-term results. *Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine*. Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Medicine. 2015; 4: 55–61. [in Russian]
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cns.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf) (дата обращения 05.05.2016).
- Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu., Golanov A.V., Kobayakov G.L., Konovalov A.N., Kornienko V.N., Ryzhova M.V. Clinical guidelines for the treatment of primary tumors of the central nervous system. 2013. [cited 05.06.2015]. URL: <http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/tumors.pdf>. [in Russian]
- Kobayakov G.L., Absalyamova O.V., Anikeeva O.Yu., Bekyashev A.Kh., Golanov A.V., Konovalov A.N., Krivoshepkin A.L., Olyushin V.E., Potapov A.A., Pronin I.N., Ryzhova M.V., Smolin A.V., Tanyashin S.V., Trunin Yu. Yu., Ulitin A.Yu., Shishkina L.V. Practical recommendations on the drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant tumors*. 2015; 4 (Suppl.): 55–79. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-55-79. [in Russian]
- Amiraliev A.M., Bagrova S.G., Boiko A.V., Bolotina L.V., Borisova T.N., Breder V.V., Kolomeitseva A.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with primary brain tumors. 2014. [cited 05.06.2015]. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/32vz-rek.pdf>. [in Russian]
- Soffietti R., Baumert B.G., Bello L., Deimling A., Duffau H., Frenay M., Grisold W., Grant R., Graus F., Hoang-Xuan K., Klein M., Melin B., Rees J., Siegal T., Smits A., Stupp R., Wick W. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010 Sep; 17 (9): 1124–33. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03151.x.
- Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., Tonn J.C., Pentheroudakis G.; ESMO Guidelines Working Group. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii93–101. doi: 10.1093/annonc/mdl050.
- Van den Bent M.J., Afra D., de Witte O., Ben Hassel M., Schraub S., Hoang-Xuan K., Malmström P.O., Collette L., Piérart M., Mirimanoff R., Karim A.B.; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005 Sep 17–23; 366 (9490): 985–90.
- Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R., Menten J., Rutten E.H., Thomas D.G., Mascarenhas F., Horiot J.C., Parvinen L.M., van Reijn M., Jager J.J., Fabrini M.G., van Alphen A.M., Hamers H.P., Gaspar L., Noordman E., Pierart M., van Glabbeke M. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Oct 1; 36 (3): 549–56.
- Shaw E., Arusell R., Scheithauer B., O'Fallon J., O'Neill B., DiNapoli R., Nelson D., Earle J., Jones C., Cascino T., Nichols D., Ivnik R., Hellman R., Curran W., Abrams R. Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002 May 1; 20 (9): 2267–76.
- Prabhu V.C., Khaldi A., Barton K.P., Melian E., Schneck M.J., Primeau M.J., Lee J.M. Management of diffuse low-grade cerebral gliomas. *Neurol Clin*. 2010 Nov; 28 (4): 1037–59. doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.022.
- Solodkiy V.A., Panshin G.A., Kharchenko N.V., Milyukov S.M., Izmailov T.R. Prognostic factors in the treatment of supratentorial cerebral infiltrative gliomas of a low degree of malignancy. *Problems in oncology*. 2016; 62 (5): 643–648. [in Russian]
- Izmailov T.R., Panshin G.A., Milyukov S.M., Datsenko P.V. Evaluation of the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF (time – dose – fractionation). *Problems in oncology*. 2013; 59 (5): 629–635. [in Russian]
- Fowler J.F. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*. 1989 Aug; 62 (740): 679–94.

17. Milyukov S., Lysak Yu., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Izmailov T. Clinical radiobiology of infiltrative low grade gliomas (grade II). Fourth International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research. Book of abstracts. Niš. 2016; 361.

18. Pedicini P., Fiorentino A., Simeon V., Tini P., Chiumento C., Pirtoli L., Salvatore M., Storto G. Clinical radiobiology of glioblastoma multi-forme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. *Strahlenther Onkol.* 2014 Oct; 190 (10): 925–32. doi: 10.1007/s00066-014-0638-9.

Received 28.02.17

Accepted 26.06.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Solodkiy Vladimir A.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: director@rncrr.ru. SPIN-code: 9556-6556.

**Panshin Georgy A.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Innovative Radiotherapy Technologies and Chemoradiotherapy (Moscow, Russia). E-mail: g.a.panshin@mail.ru. SPIN-code: 3159-5642.

**Kharchenko Natalia V.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Roentgenoradiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-code: 1647-8322.

**Tsallagova Zemfira S.**, MD, DSc, Professor, Scientific Secretary of the Academic Council, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: tsallagova@rncrr.ru. SPIN-code: 2242-2327.

**Milyukov Sergey M.**, postgraduate, Department of Oncology and Roentgenoradiology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: docsemi@yandex.ru. SPIN-code: 2987-9042.

**Izmailov Timur R.**, MD, PhD, Leading Researcher, Department of the External Beam Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia (Moscow, Russia). E-mail: T-izm@mail.ru. SPIN-code: 4799-8640.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**