

ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЕ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ

HYPOFRACTIONATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS

**M. Skorina
M. Chernykh
D. Romanov
V. Ivanov**

Summary. Glioblastoma is the most common and aggressive type of primary malignant formation in the brain, accounting for up to 50 % of all cases of gliomas. These tumors have a variety of genetic and epigenetic characteristics, which creates barriers to effective treatment. The modern classification of this pathology, based on molecular profiling, reflects a deeper understanding of its pathogenesis and offers new approaches to therapy. The study of this type of tumor revealed promising immunotherapeutic methods, including checkpoint inhibitors, vaccines, CAR-T cell therapy and viral therapy, although their effectiveness is still questionable.

Despite advances in the development of treatment methods, including surgical interventions, radiation and pharmacological therapy, the median survival rate varies from 14.6 to 20.5 months. In this situation, the search for new therapeutic and diagnostic approaches based on In this situation, the search for new therapeutic and diagnostic approaches aimed at reducing the treatment time without loss of effectiveness or increase in toxicity becomes particularly relevant. The standard method of treatment is surgery, after which a course of chemo and radiotherapy is performed (classical fractionation with a total dose of 60 Gray and a single dose of 2 Gray in combination with the use of temozolomide). This is 30 fractions carried out on working days, which is almost 10 % of the remaining life time of the patient. Recent studies focus on the possibility of shortening the exposure period for elderly patients and those with concomitant diseases, while maintaining efficacy and acceptable levels of toxicity. Hypofraction radiotherapy involves a decrease in the number of fractions with an increase in a single dose. Combination therapy, including hypofraction radiotherapy and temozolomide, can improve the prognosis of survival in certain groups of patients with glioblastoma.

Keywords: glioblastoma, radiation therapy, overall survival, hypofractionation.

Скорина Маргарита Олеговна

Аспирант отделения лучевой терапии
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина
m.tereshina@inbox.ru

Черных Марина Васильевна

Кандидат медицинских наук, Заведующая отделения
радиотерапии НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина

Романов Денис Сергеевич

Кандидат медицинских наук,
Заведующий отделения радиотерапии,
Медицинская клиника Российских железных дорог

Иванов Валерий Анатольевич

Кандидат медицинских наук, Старший научный
сотрудник отделения радиотерапии,
врач радиотерапевт НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина

Аннотация. Глиобластома — наиболее часто встречающийся и агрессивный тип первичного злокачественного образования в головном мозге, составляющий до 50 % всех случаев глиом. Эти опухоли обладают разнообразными генетическими и эпигенетическими характеристиками, что создает преграды для эффективного лечения. Современная классификация этой патологии, опирающаяся на молекулярное профилирование, отражает более глубокое понимание ее патогенеза и предлагает новые подходы к терапии. В ходе исследования этого типа опухоли выявлены перспективные иммунотерапевтические методы, включая ингибиторы контрольных точек, вакцины, CAR-T клеточную терапию и вирусную терапию, хотя их эффективность все еще под вопросом.

Несмотря на достижения в разработке методов лечения, включая хирургические вмешательства, радиационную и фармакологическую терапию, медианный показатель выживаемости варьируется от 14,6 до 20,5 месяцев. В данной ситуации особо актуальным становится поиск новых терапевтических и диагностических подходов, направленных на уменьшение времени лечения без потери эффективности или увеличения токсичности. Стандартным методом лечения служит хирургия, после которой проводится курс химио- и радиотерапии (классическое фракционирование с суммарной дозой 60 Грей и однократной дозой 2 Грей в сочетании с применением темозоломида). Это 30 фракций, проводимых в рабочие дни, что составляет почти 10 % оставшегося времени жизни пациента. Недавние исследования фокусируются на возможности сокращения периода облучения для пожилых пациентов и тех, у кого есть сопутствующие заболевания, при сохранении эффективности и допустимого уровня токсичности. Гипофракционная радиотерапия предполагает уменьшение числа фракций с повышением однократной дозы. Комбинированная терапия, включающая гипофракционную радиотерапию и темозоломид, позволяет улучшить прогноз выживаемости в отдельных группах пациентов с глиобластомой. Этот аспект активно изучается онкологами и специалистами в области радиотерапии.

Ключевые слова: глиобластома, лучевая терапия, общая выживаемость, гипофракционирование.

Глиобластома — наиболее часто встречающийся и агрессивный тип первичного злокачественного образования в головном мозге, составляющий до 50 % всех случаев глиом. Эти опухоли обладают разнообразными генетическими и эпигенетическими характеристиками, что создает преграды для эффективного лечения. Современная классификация этой патологии, опирающаяся на молекулярное профилирование, отражает более глубокое понимание ее патогенеза и предлагает новые подходы к терапии. В ходе исследования этого типа опухоли выявлены перспективные иммунотерапевтические методы, включая ингибиторы контрольных точек, вакцины, CAR-T клеточную терапию и вирусную терапию, хотя их эффективность все еще под вопросом [1].

Несмотря на достижения в разработке методов лечения, включая хирургические вмешательства, радиационную и фармакологическую терапию, медианный показатель выживаемости варьируется от 14,6 до 20,5 месяцев. В данной ситуации особо актуальным становится поиск новых терапевтических и диагностических подходов, направленных на уменьшение времени лечения без потери эффективности или увеличения токсичности. Стандартным методом лечения служит хирургия, после которой проводится курс химио- и радиотерапии (классическое фракционирование с суммарной дозой 60 Грей и однократной дозой 2 Грей в сочетании с применением темозоломида). Это 30 фракций, проводимых в рабочие дни, что составляет почти 10 % оставшегося времени жизни пациента. Недавние исследования фокусируются на возможности сокращения периода облучения для пожилых пациентов и тех, у кого есть сопутствующие заболевания, при сохранении эффективности и допустимого уровня токсичности. Гипофракционная радиотерапия предполагает уменьшение числа фракций с повышением однократной дозы. Комбинированная терапия, включающая гипофракционную радиотерапию и темозоломид, позволяет улучшить прогноз выживаемости в отдельных группах пациентов с глиобластомой. Этот аспект активно изучается онкологами и специалистами в области радиотерапии [2].

В 1996 году было выполнено исследование, которое показало, что первичные и вторичные глиобластомы отличаются на генетическом уровне [3].

В частности, мутации TP53 редко обнаруживались в первичных глиобластомах, но часто во вторичных. Сверхэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) была типична для первичных глиобластом, но не для вторичных [4].

Это исследование стало отправной точкой для дальнейших исследований, подтвердивших разные генетические пути развития первичных и вторичных глиобластом. Первичные чаще характеризуются амплификацией

EGFR, мутацией гена PTEN и потерей хромосомы 10. Вторичные чаще имеют мутации TP53 и потерю 19q. Однако, до обнаружения мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1), точное разделение этих подтипов было затруднительным [5].

Классификация глиом по ВОЗ, последнее обновление которой было произведено в 2016 году, основывается на гистопатологических критериях и степени злокачественности опухоли [6].

В этой классификации представлены четыре ключевых типа глиобластомы: Глиобластома с IDH дикого типа, которая составляет 90 % всех случаев и чаще всего развивается у лиц в возрасте около 60 лет; Глиобластома с IDH-мутацией, занимает около 10 % случаев и чаще встречается у молодых пациентов с глиомами более высокого уровня дифференциации, существенно отличаясь лучшим прогнозом выживания; Глиобластома без дополнительных уточнений (БДУ; NOS) — случаи, в которых статус мутации IDH не может быть определен из-за отсутствия необходимого материала для гистологического или молекулярного анализа; Глиобластома, не укладывающаяся в другие категории (NEC) — это новая категория, введенная в последние годы. Она включает в себя опухоли, которые не соответствуют ни одному из вышеуказанных типов, даже после проведения всех необходимых тестов. Стоит подчеркнуть, что обновленная классификация 2016 года учитывает не только гистологические параметры опухоли, но и ее молекулярные характеристики, что делает диагностику и прогнозирование более точными [7].

Новые стандарты и терминология, утверждённые Всемирной организацией здравоохранения в 2021 году, акцентируют внимание на значимости молекулярной генетики для диагностики глиобластом [8]. Теперь опухоли с мутацией IDH, которые раньше классифицировались разнообразно, признаются единым типом IDH-мутантной астроцитомы II, III или IV стадии. Более того, классификация таких астроцитарных опухолей больше не ограничивается только гистологией. Она также основывается на присутствии гомозиготной делеционной мутации в генах CDKN2A/B, что автоматически относит данную опухоль к IV стадии по критериям ВОЗ, даже если отсутствует микроваскулярная пролиферация или некроз [9].

В классификацию включены также мутации в промоторе TERT и амплификации гена EGFR, что соответствует критериям диагностики глиобластомы с диким типом IDH.

Система оценки степени злокачественности, или «Grade», варьирует от I до IV и обозначается римскими цифрами 10 В опухолях с Grade I отсутствуют признаки

агрессивного роста. Опухоли с Grade II обычно обнаруживают один злокачественный признак, как правило, клеточную атипию. Опухоли с Grade III имеют два из четырех признаков, исключая некроз. Опухоли с Grade IV характеризуются наличием всех упомянутых выше признаков, включая обязательный некроз [10].

С точки зрения молекулярной характеристики, первичные глиобластомы обычно имеют ряд специфических особенностей. Например, они могут характеризоваться амплификацией гена в 40 % случаев и/или его избыточной экспрессией в 60 % случаев, мутацией в гене PTEN (фосфатаза и тензин гомолог) в 30 % случаев, делецией гена p16INK4a, который регулирует клеточный цикл, в 30–40 % случаев, и амплификацией и/или избыточной экспрессией гена MDM2, ингибитора белка P53, в различных процентных соотношениях. Таким образом, эти молекулярные маркеры также служат важными параметрами для диагностики и прогнозирования [11].

Вторичные глиобластомы возникают как прогрессирующее уже существующих глиальных опухолей низкого или среднего уровня злокачественности, таких как астроцитомы II или III степени. Пациенты, сталкивающиеся с этим типом опухолей, обычно младше — средний возраст около 40 лет. Эти опухоли имеют свои уникальные молекулярные особенности: мутации в белке P53 обнаруживаются в 60 % случаев, а статус MGMT (O-6-Methylguanine-DNA Methyltransferase) чаще встречается при вторичных глиобластомах — в 90 % случаев. Кроме того, секвенирование генов показывает, что мутации IDH1 и IDH2 присутствуют в 5 % случаев при первичных глиобластомах и в 60–90 % случаев при вторичных [12].

Ген MGMT, кодирующий фермент Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу, играет ключевую роль в репарации ДНК [13]. Метилирование промотора этого гена является положительным прогностическим фактором и может усиливать эффективность химиотерапии темозоломидом. Статус метилирования MGMT может быть определен с помощью ПЦР, специфичной для метилирования, что позволяет выбирать наиболее эффективную стратегию лечения.

В целом, мутация IDH и метилирование промотора MGMT служат надежными прогностическими биомаркерами в случае диффузных глиом различных стадий. Эти молекулярные маркеры предоставляют ценную информацию для выбора стратегий лечения и прогнозирования исхода заболевания [14].

Самые эффективные результаты в лечении этого типа опухолей достигаются через комбинацию полной хирургической резекции, последующей лучевой и химиотерапии. В отсутствие лечения ожидаемая продолжительность жизни после диагностики не превышает трех месяцев [15].

Процесс планирования лучевой терапии включает в себя слияние данных послеоперационной МРТ (с последовательностями T1CE и T2-FLAIR) с топометрической КТ. Это позволяет точно определить области T2-FLAIR аномалии и остаточной опухолевой ткани. Несмотря на наличие установленных принципов планирования, как RTOG (25) и EORTC (26), наблюдаются различия в подходах различных врачей. Однако использование послеоперационной МРТ для определения целевых областей и рисков зон является неотъемлемым этапом.

Подготовка плана для лучевой терапии один из ключевых этапов в лечебном процессе. Макроскопический целевой объем, или Gross Target Volume (GTV), определяется как область с повышенным сигналом на МРТ в режиме T2-взвешенных изображений или на FLAIR, а также как соответствующая гиподенсная область на КТ. После хирургического лечения GTV должен включать в себя как послеоперационную полость, так и любую остаточную опухоль, если таковая присутствует.

Клинический целевой объем (Clinical Target Volume, CTV) рассматривается как расширение GTV с учетом вероятного микроскопического распространения опухоли. Для глиом низкой степени злокачественности CTV равен GTV плюс 1,0–1,5 см, а для глиом высокой степени — GTV плюс 2–3 см. Расширение CTV на противоположную полусферу мозга происходит только если опухоль, видимая на T2-взвешенной МРТ, пересекает срединные структуры мозга [16].

Планирование объема облучения (Planning Target Volume, PTV) определяется исходя из конкретных параметров лечения и методологии (толщина срезов в КТ, методы иммобилизации и так далее). Обычно к CTV добавляется 0,5–0,7 см. Ключевая задача при планировании объема — обеспечение такого распределения доз, чтобы PTV был охвачен высокой и равномерной дозой. Геометрия терапевтической изодозы должна точно повторять контуры PTV. Следует учесть, что конформная лучевая терапия не включает использование узких, малых полей облучения и требует точного совпадения дозы с контурами PTV. Рентгеновская визуализация проводится с частотой 1–2 сеанса облучения, что позволяет корректировать возможные ошибки в позиционировании пациента [17].

В настоящее время стандартом в лучевой терапии после хирургического вмешательства считается классическое фракционирование с разовой очаговой дозой (РОД) в диапазоне 1,8–2,0 Грей. Общий курс включает 33–30 фракций и сочетается с химиотерапией. Различные международные исследования показывают схожесть результатов при использовании как низких (45 и 50,4 Гр), так и высоких (60,4 и 64,8 Гр) доз облучения. Лучевая терапия обычно комбинируется с темозоломидом по стандартному протоколу.

Темозоломид, пероральный алкилирующий агент, был впервые отмечен как противоопухолевый препарат в 1987 году [18]. С 2005 года, когда FDA подтвердило его эффективность, он стал ключевым элементом в лечении глиобластомы. Препарат может проникать через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на опухоли через метилирование ДНК. Этот процесс приводит к нарушениям в клеточной репликации и последующему апоптозу [19].

Для пожилых пациентов с глиобластомой комбинация темозоломида с краткосрочной лучевой терапией показала лучшие результаты по выживаемости, чем монотерапия [20].

Для определения оптимальных суммарных доз облучения (в диапазоне от 45 до 60 Грей) проводились рандомизированные исследования, такие как BTSG 66–01, BTSG 69–01 и BTSG 72–01 [21]. В результате, суммарная очаговая доза (СОД) в 60 Грей стала стандартной методикой и отправной точкой для последующих исследований. Исследование от Medical Research Council подтвердило, что увеличение дозы с 45 до 60 Грей приводит к улучшению медианы выживаемости с 9 до 12 месяцев. Попытки Мичиганского университета по эскалации дозы до 70–90 Грей не дали ожидаемого результата в увеличении продолжительности жизни пациентов [22].

Дизайн исследования

На базе отделения радиотерапии НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина проведен анализ 180 пациентов с диагнозом Глиобластома G 4, различной локализации, которым в период 2013 г по 2022 г было проведено комплексное лечение, включающее в себя хирургическое лечение R 0,R 1, также включались пациенты с зафиксированным продолженным ростом после проведенного хирургического лечения.

В зависимости от возраста пациента, состояния (ECOG), RPA класса, сопутствующей патологии пациенты распределялись в протоколы химиолучевой терапии:

РОД 2 Гр, СОД 60 ГР + Темозоламид 75 мг/м² р.о в дни ЛТ;
РОД 3 Гр, СОД 45 ГР (55 и Гр) + Темозоламид 75 мг/м² р.о в дни ЛТ.

Всем пациентам до начала лечения проводилось МРТ ГМ с контрастированием для оценки эффекта проведенного хирургического лечения, выявления остаточной опухоли и зоны послеоперационного отека. С 2016 г появилась опция определения мутации BRAF, IDH1, IDH2, Метилирование гена MGMT, делеция 1q и 19 q. С 2019 г данная опция стада рутинной.

По результатам проведенного лечения оценивалось общая выживаемость, выживаемость без прогресси-

рования, общее состояние, нейрокогнитивный статус, а также проводилась оценка общей выживаемости и выживаемость без прогрессирования у пациентов с наличием мутаций BRAF, IDH1, IDH2, Метилирование гена MGMT, делеция 1q и 19 q.

82 пациента были включены в протокол облучения 3/45, медиана возраста пациентов в этом протоколе составила 63 года (от 25 до 77 лет), в протокол 2/60 включено 93 пациента, медиана возраста составила 55 лет (от 24 до 83 лет).

Значимая сопутствующая патология отмечалась у 39 пациентов (что составило 48 %) в протоколе облучения 3/45, и у 39 пациентов (что составило 42 %) в протоколе облучения 2\60.

После проведенного хирургического лечения, по данным контрольной МРТ ГМ с контрастом, при включении в протокол 3/45: зарегистрировано без прогрессирования процесса — 27 пациентов (33 %), остаточная опухоль обнаружена у 34 пациентов (41 %), прогрессирование процесса у 22 пациентов (26 %); в протоколе 2/60 зарегистрировано без прогрессирования процесса 41 пациент (44 %), остаточная опухоль обнаружена у 41 пациента (44 %), прогрессирование процесса у 11 пациентов (12 %).

По иммуногистохимическим характеристикам, которые были оценены не у всех больных, ввиду сроков введения данных исследований в клиническую практику, BRAF мутация выявлена у 1 из 77 пациентов в протоколе 3/45, и не была выявлена ни у одного пациента в протоколе облучения 2\60; IDH1 мутация выявлена у 5 из 77 (7 %) пациентов в протоколе 3/45, в группе облучения 2/60 у 7 из 51 (14 %) пациентов. Делеция 1q и 19 q была выявлена только у 2 пациентов в группе протокола 3/45, и у 1 пациента из протокола 2\60. IDH2 мутация выявлена у 2 (3 %) пациентов в группе облучения 3/45, и у 1 пациента в группе облучения 2/60 (2 %).

Метилирование гена MGMT выявлено у 29 из 77 пациентов в группе облучения 3/45, что составило 38 %, а в группе облучения 2/60 у 32 из 60 пациентов, что составило 53 %.

Таким образом в протоколе облучения 2/60 были изначально включены более сохранные пациенты, с благоприятным прогностическим потенциалом.

Общая выживаемость оценивалась с учетом результата проведенного хирургического лечения для обеих исследуемых групп (рис. 2), наилучший результат достигнут у пациентов без прогрессирования процесса на момент начала этапа химиолучевой терапии, что составило 36 месяцев. У пациентов с остаточной опухолевой

Клинический статус на момент начала лучевой терапии

	облучение 3/45 (N=82)	облучение 2/60 (N=93)	p
Возраст, медиана диапазон	63 (25-77)	55 (24-83)	<<0,0001
Пол (М/Ж)	43/40 (52%/48%)	41/52 (44%/56%)	0,31
Наличие значимой сопутствующей патологии	39 (48%)	39 (42%)	0,41
Клинический статус после операции			
без прогрессии	27 (33%)	41 (44%)	0,037
остаточная опухоль	34 (41%)	41 (44%)	
прогрессия	22 (26%)	11 (12%)	
ECOG статус (3-4) на момент начала ЛТ	1 (1%)	4(4%)	0,21
Локализация			
лобная	28 (34%)	28 (30%)	0,83
теменная	17 (20%)	21 (23%)	
затылочная	3 (4%)	3 (3%)	
височная	27 (33%)	27 (29%)	
сочетанное	8 (10%)	14 (15%)	
BRAF	1/77 (1%)	0/50	0,42
IDH1	5/77 (7%)	7/51 (14%)	0,29
делеция 1q и 19 q	2/12 (16%)	1/9 (11%)	0,61
IDH2	2/76 (3%)	1/51 (2%)	0,69
Метилирование гена MGMT	29/77 (38%)	32/60 (53%)	0,067

На момент начала ЛТ в прогрессии на протоколе "3/45" - 26% пациентов, на протоколе "2/60" -11% пациентов

На момент начала ЛТ старше 60 на протоколе "3/45" - 72% пациентов, на протоколе "2/60" -23% пациентов

Рис. 1. Клинический статус на момент начала лучевой терапии

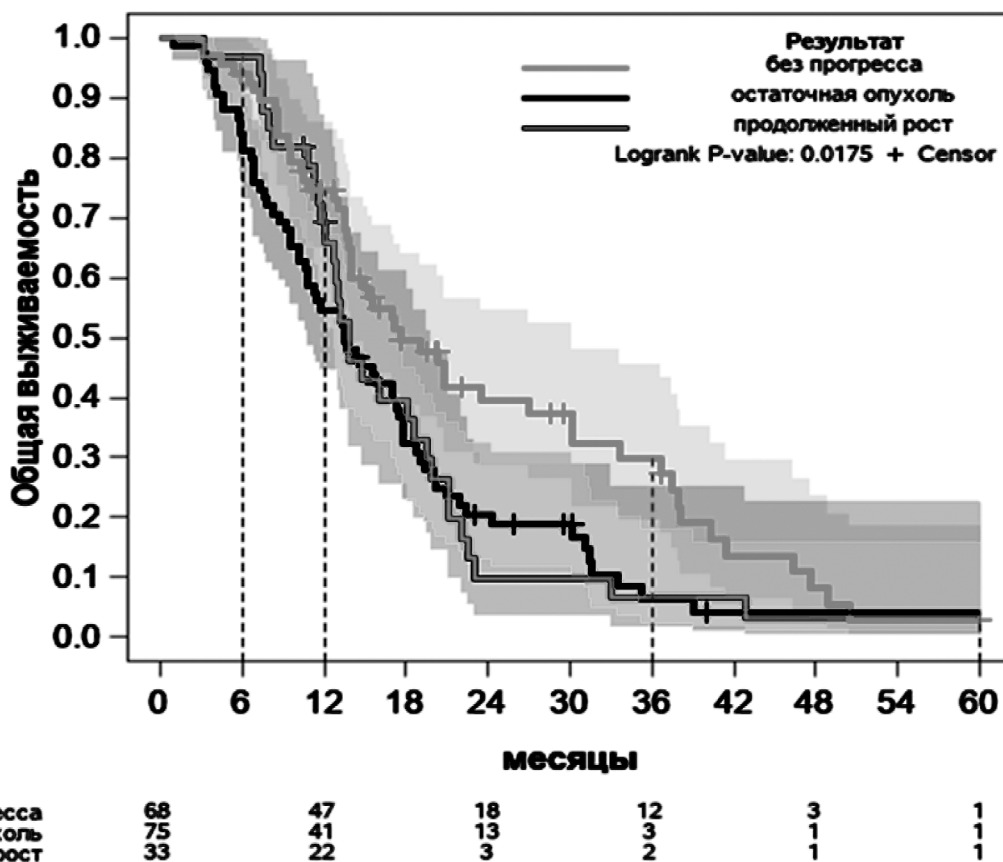


Рис. 2. Оценка общей выживаемости в зависимости от результата хирургического лечения

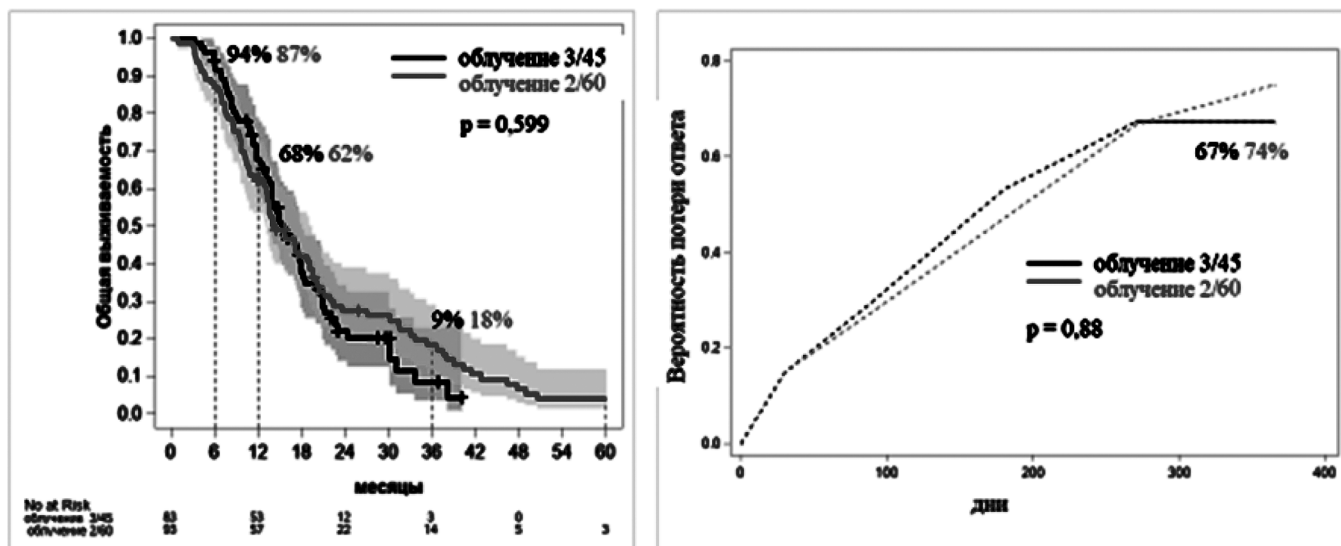
тканью на момент начала этапа химиолучевой терапии, общая выживаемость не превышала 12 месяцев, для пациентов с зарегистрированным продолженным ростом, общая выживаемость составила 6 и менее месяцев.

В процессе анализа статистических данных (рис. 3), не обнаружено статистически достоверных отличий

в вероятности прогрессии в зависимости от протокола терапии ($p=0,88$), вероятность прогрессии к 12 месяцам составляет 67 % на протоколе "3/45" и 74% на протоколе "2/60".

При оценке общей выживаемости не обнаружено достоверных различий общей выживаемости, с коррек-

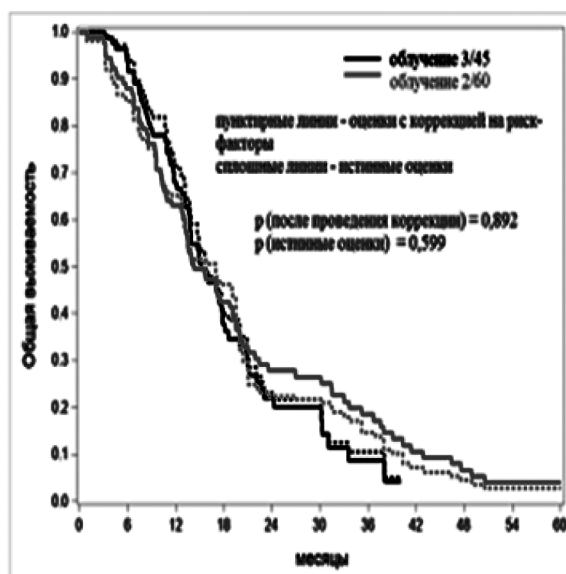
Общая выживаемость и вероятность потери ответа (ответ - остаточная опухоль или без прогресса) в зависимости от протокола ЛТ



Не смотря на несбалансированность по факторам риска мы не увидели существенных различий общей выживаемости и вероятности потери ответа в зависимости от протокола терапии

Рис. 3. Оценка общей выживаемости и вероятности потери ответа в зависимости от протокола лучевой терапии

Общая выживаемость с коррекцией на несбалансированность по основным риск-факторам (возраст, статус заболевания на момент начала ЛТ)



Статистически достоверных различий ОВ после коррекции на основные риск-факторы не обнаружено

Рис. 4. Оценка общей выживаемости с коррекцией на несбалансированность по риск-факторам

Изменения соматического статуса за первые 6 месяцев от начала терапии и осложнения в процессе проведения терапии

	облучение 3/45 (N=82)	облучение 2/60 (N=93)	p
Возникновение парезов	9 (11%)	6 (6%)	0,29
Снижение памяти	19 (23%)	26 (28%)	0,49
Усиление головной боли	18 (22%)	29 (33%)	0,17
Ухудшение внимания	22 (27%)	30 (32%)	0,43
Усиление степени головокружения	16 (20%)	19 (20%)	0,88
Снижение остроты зрения	20 (24%)	28 (30%)	0,4
Ухудшение ECOG статуса	12 (15%)	23 (25%)	0,1
Тромбоцитопения	9 (11%)	26 (28%)	0,0045
Анемия	4 (5%)	2 (2%)	0,32
Лейкопения	5 (6%)	8 (9%)	0,53
Тромбоцитопения из 2 столбика	11 (13%)	14 (15%)	0,76
Нейтропения	6 (7%)	10 (11%)	0,43
Тошнота	14 (17%)	18 (19%)	0,7
Рвота	9 (11%)	12 (13%)	0,7
Лихорадка	2 (2%)	3 (3%)	0,76
Потеря веса	5 (6%)	3 (3%)	0,36

Не смотря на отсутствие статистической значимости мы наблюдаем некоторую тенденцию к увеличению частот ухудшения соматического статуса по большинству показателей на протоколе "2/60".

Рис. 5. Изменение соматического статуса пациента в первые 6 месяцев от начала лучевой терапии

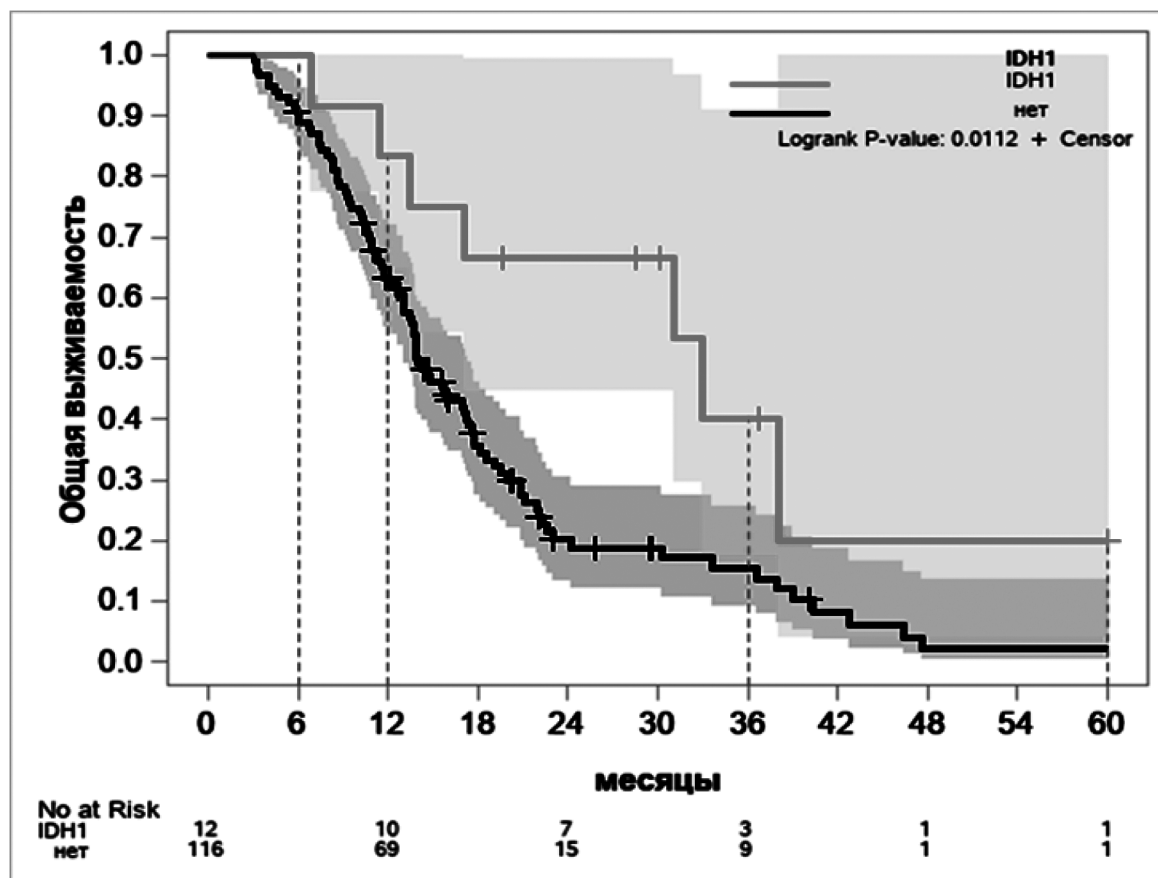


Рис. 6. Общая выживаемость в зависимости от генетических мутаций — IDH1 мутация

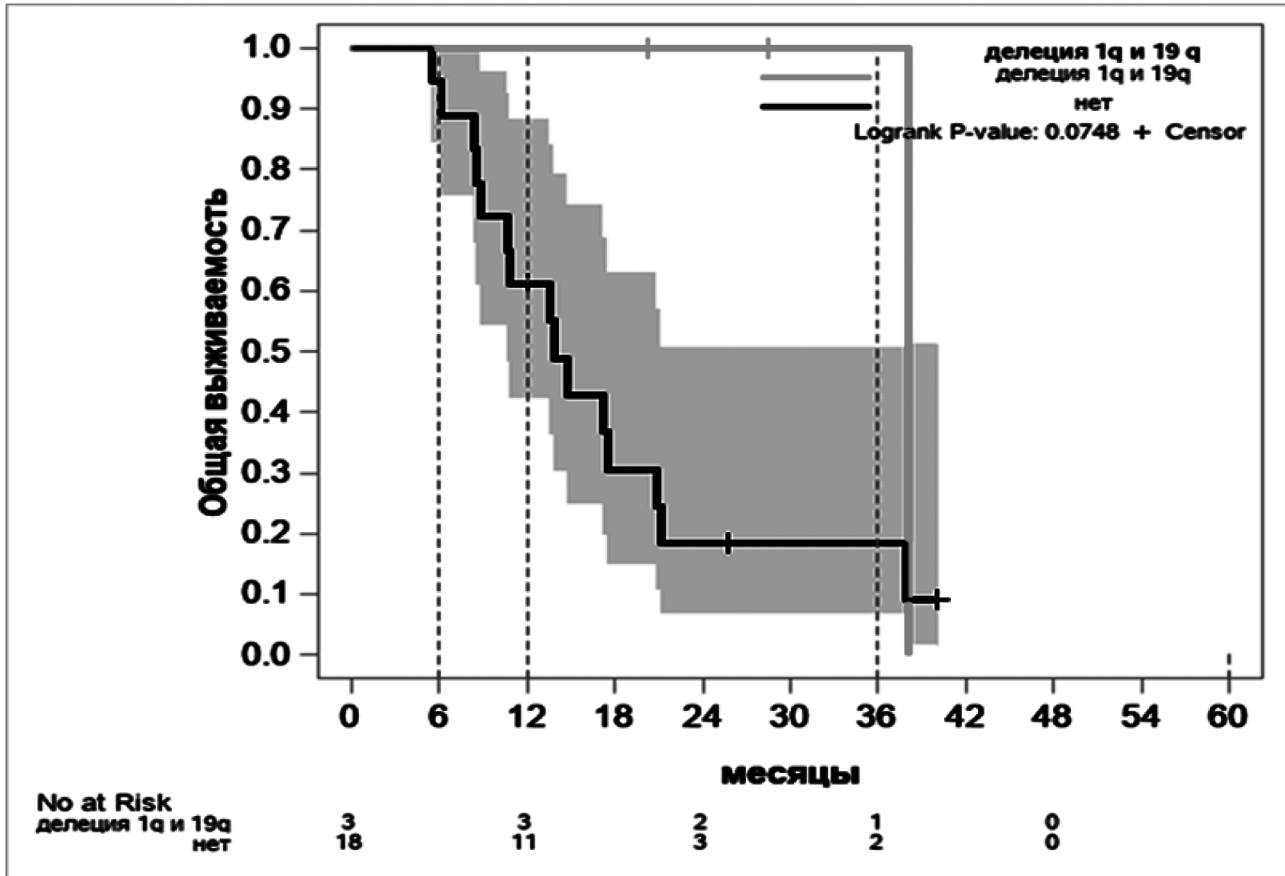


Рис. 7. Общая выживаемость в зависимости от генетических мутаций — делецией 1q и 19q

цией на несбалансированность по основным риск факторам (возраст пациента, статус заболевания на момент начала лучевой терапии, сопутствующая патология, соматический статус пациента). (рис. 4)

Стоит отметить, что на протоколе “3/45” пациенты старше (медиана возраста 63 года), чем на протоколе “2/60” (медиана возраста 55 лет), среди пациентов на протоколе “3/45” выше доля пациентов с прогрессией после проведения операции (26 %) по сравнению с протоколом “2/60” (12 %). Но даже не смотря на разбалансировку по факторам риска, мы не увидели существенных различий общей выживаемости и вероятности прогрессии между двумя терапевтическими протоколами.

Далее мы оценили изменение клинического статуса по ECOG. Из-за серьезной временной селекции (летальность в течение первого года) нам не удалось проанализировать индивидуальные динамики и усреднённые временные зависимости изменения статуса по ECOG. (рис. 5).

По результатам проведенного анализа по всем заданным параметрам (снижение памяти, усиление головной боли, снижение внимания, усиление степени головокружения, снижение остроты зрения, снижение ECOG статуса, гематологические осложнения, (в том числе глубокая

тромбоцитопения, нейтропения 3 ст, лихорадка), а также гастроинтестинальная токсичность, потеря веса) были более выражены в группе протокола 2/60, что достоверно подтверждает меньшую токсичность в группе облучения пациентов на протоколе 3/45.

Единственным показателем, уступающим по результатам оценки изменения соматического статуса пациентов в протоколе 3/45 — отмечено более частое возникновение парезов у 9 пациентов (11 %) против 6 (6 %) в группе протокола облучения 2/60, однако данная симптоматика сопровождала прогрессирование болезни, и оценивалась в общей выживаемости.

Отмечена существенная разница в общей выживаемости в зависимости от наличия генетических мутаций, вне зависимости от результата хирургического лечения, соматического статуса пациента и протокола лучевой терапии. (рис. 6). При наличии IDH1 мутации общая выживаемость составила 36 месяцев. У больных с выявленной Делецией 1q и 19q общая выживаемость составила от 22 до 36 месяцев. (рис. 7).

Выводы

— Проведение курса ХЛТ у пациентов по поводу глиобластомы Gr IV в режиме гипофракционирования (3/45) достоверно не ухудшает показатели об-

- щей и безрецидивной выживаемости в сравнении с курсом стандартного фракционирования (2/60).
- Проведение курса ХЛТ у пациентов по поводу глиобластомы Gr IV в режиме гипофракционирования ассоциировано с меньшим профилем токсичности.
- Режим гипофракционирования более оптимален для пациентов старшей возрастной группы (возраст более 60 лет, статус ECOG \geq 2, выраженные сопутствующие заболевания, неврологические осложнения после проведенного хирургического лечения).

- В совокупности экономия времени и сниженный профиль токсичности потенциально повышают уровень качества жизни пациентов
- Повышение койко-оборота отделения.
- Для пациентов с мутациями вопрос о режиме фракционирования до конца не решен, но можно предположить, что эта группа пациентов имеет лучший прогноз и возможно для них нецелесообразно проводить гипофракционный курс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koshy, M.; Villano, J.L.; Dolecek, T.A.; Howard, A.; Mahmood, U.; Chmura, S.J.; Weichselbaum, R.R.; McCarthy, B.J. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J. Neurooncol.* 2012, 107, 207–212.
2. Peiffer, J, and P Kleihues. «Hans-Joachim Scherer (1906–1945), pioneer in glioma research». *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* vol. 9,2 (1999): 241–5. doi:10.1111/j.1750-3639.1999.tb00222
3. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* vol. 6,3 (1996): 217–23; discussion 23–4. doi:10.1111/j.1750-3639.1996.tb00848.x
4. Watanabe, K et al. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas *Brain pathology (Zurich, Switzerland)* vol. 6,3 (1996): 250–253; discussion 23–4. doi:10.1111/j.1750-3639.1996.tb00848.x
5. Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, Colella S, Yonekawa Y, Kleihues P, et al Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas. *Lab Invest* 2000;80:65–72.
6. D.N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; von Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W.K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O.D.; Kleihues, P.; Ellison, D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016, 131, 803–820.
7. Louis, D.N.; Perry, A.; Reifenberger, G.; von Deimling, A.; Figarella-Branger, D.; Cavenee, W.K.; Ohgaki, H.; Wiestler, O.D.; Kleihues, P.; Ellison, D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A summary. *Acta Neuropathol.* 2016, 131, 803–820
8. Louis, David N et al. «The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary». *Neuro-oncology* vol. 23,8 (2021): 1231–1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
9. Johnson DR, Fogh SE, Giannini C, Kaufmann TJ, Raghunathan A, Theodosopoulos PV, Clarke JL. Case-based review: Newly diagnosed glioblastoma. *Neuro-Oncology Practice.* 2015;2:106–121. doi: 10.1093/nop/npv020.
10. Perry, Arie, and Pieter Wesseling. «Histologic classification of gliomas». *Handbook of clinical neurology* vol. 134 (2016): 71-95. doi:10.1016/B978-0-12-802997-8.00005-0.
11. Brito, C.; Azevedo, A.; Esteves, S.; Marques, A.R.; Martins, C.; Costa, I.; Mafra, M.; Bravo Marques, J.M.; Roque, L.; Pojo, M. Clinical insights gained by refining the 2016 WHO classification of diffuse gliomas with: EGFR amplification, TERT mutations, PTEN deletion and MGMT methylation. *BMC Cancer* 2019, 19, 968
12. Cai J, Yang P, Zhang C, Zhang W, Liu Y, Bao Z, Liu X, Du W, Wang H, Jiang T, Jiang C. ATRX mRNA expression combined with IDH1/2 mutational status and Ki-67 expression refines the molecular classification of astrocytic tumors: evidence from the whole transcriptome sequencing of 169 samples. *Oncotarget.* 2014;5:2551–2561.
13. Hegi, M.E.; Diserens, A.-C.; Gorlia, T.; Hamou, M.-F.; de Tribolet, N.; Weller, M.; Kros, J.M.; Hainfellner, J.A.; Mason, W.; Mariani, L.; et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 997–1003.
14. Brito, C.; Azevedo, A.; Esteves, S.; Marques, A.R.; Martins, C.; Costa, I.; Mafra, M.; Bravo Marques, J.M.; Roque, L.; Pojo, M. Clinical insights gained by refining the 2016 WHO classification of diffuse gliomas with: EGFR amplification, TERT mutations, PTEN deletion and MGMT methylation. *BMC Cancer* 2019, 19, 968
15. Fernandes C., Costa A., Osorio L., Costa Lago R., Linhares P., Carvalho B., Caeiro C. Chapter 11 Current Standards of Care in Glioblastoma Therapy. *Codon Publications; Brisbane, Australia: 2017.*
16. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy by Nancy Y. Lee 2020,20,96
17. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy by Nancy Y. Lee 2020,20,115 17
18. Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, et al.: Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 47: 5846–5852, 1987
19. Schreck, Karisa C, and Stuart A Grossman. «Role of Temozolomide in the Treatment of Cancers Involving the Central Nervous System». *Oncology (Williston Park, N.Y.)* vol. 32,11 (2018): 555-60, 569.
20. Perry, James R et al. «Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma». *The New England journal of medicine* vol. 376,11 (2017): 1027-1037. doi:10.1056/NEJMoa1611977
21. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5(10):1725–1731
22. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004;64:6892–6899.