

На правах рукописи

Шевченко Татьяна Алексеевна

**ДИСТАНЦИОННАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С
ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ЭЛЕКТРОТЕРАПИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ГЛИОМАМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ**

14.01.12 - Онкология

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

академик РАН, профессор **Солодкий Владимир Алексеевич**
доктор медицинских наук **Измайлов Тимур Раисович**

Официальные оппоненты:

- доктор медицинских наук **Даценко Павел Владимирович**, Московский научно- исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нейрорадиологии, заведующий отделением
- доктор медицинских наук, профессор **Карахан Владислав Борисович**, ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, нейрохирургическое отделение, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 25 » апреля 2022 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета Д.208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте www.rncrr.ru

Автореферат разослан « » марта 2022г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

В последние годы отмечается явная тенденция к увеличению заболеваемости первичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) (в среднем в 1.5 раза за десятилетие), предположительно, по мере роста продолжительности жизни населения эти цифры будут только возрастать [Каприн А.Д. и соавт., 2019; Ostrom Q. T. et al., 2018]. Из общего числа всех первичных опухолей ЦНС глиомы высокой степени злокачественности (ВСЗ) составляют 42% [Измайлов Т.Р., 2016].

Современный подход в лечении глиом ВСЗ предусматривает хирургическое лечение на первом этапе с последующей адъювантной химиолучевой терапией [Абсалямова О.В. и соавт., 2013, Солодкий и соавт., 2021; Oronsky V. Et al. 2021; Johnson D. R. et al., 2012]. Однако, невзирая на множественные попытки мирового научного сообщества по разработке оптимальной программы лечения у данной категории больных, достичь обнадеживающих результатов не удается. В частности, при наиболее распространенной глиоме Grade III (анапластической астроцитоме) средняя продолжительность жизни после установки диагноза составляет 2-3 года [Fisher JP et al., 2021], а при глиомах Grade IV (глиобластоме) - 14,6 месяцев [Reulen H. et. al., 2021; Ostrom Q. T. et al., 2018; Adams H. et al., 2013].

В связи с инфильтративным характером роста глиом ВСЗ, а также трудностями в визуальном определении точных границ опухоли, выполнение тотального удаления опухоли сложно выполнимо, а наличие после операции остаточной опухолевой ткани или даже единичных клеток станет причиной развития неминуемого прогрессирования заболевания [Duffau H. et al., 2016; Young R. M. et al., 2015; Wilson T. A. et al., 2014]. Актуальным вопросом также является поиск новых методик повышения чувствительности опухоли к радиотерапевтическому и химиорадиотерапевтическому лечению. Усовершенствованная технология гипертермии, называемая онкотермией (гипертермической электротерапией) обладает вполне приемлемым профилем

токсичности, в отличие от своего метода-предшественника (гипертермии), не вызывает отек головного мозга и не ухудшает качество жизни онкологических пациентов, не требует инвазивной термометрии [Русаков С.В. и соавт., 2011; Hegyi G. et al., 2013]. В основе онкотермии (ОТ) лежит воздействие модулированного электрического поля, а гипертермия отвечает всего за 25% общей эффективности [Prasad B. et al. 2018; Szasz O. et al., 2019]. Сочетание онкотермии с радиотерапией (РТ) и химиотерапией (ХТ) представляется перспективной терапевтической стратегией адъювантного лечения глиом ВСЗ. При этом, рандомизированных исследований, посвящённых применению ОТ при первичных глиомах ВСЗ в схеме адъювантного химиорадиотерапевтического лечения, нами не найдено.

С целью снижения вероятности лучевых повреждений здоровых тканей мозга ряд авторов предлагает проводить РТ с применением технологии последовательного буста, уменьшая объем облучения после суммарной очаговой дозы (СОД) 46Гр [Minniti G. et al., 2010; McDonald M. W. et al., 2011]. Использование методики последовательного сокращения объема облучения при проведении адъювантного курса радиотерапии у пациентов с глиомами ВСЗ позволяет значительно уменьшить объем нормальной ткани головного мозга, подвергающейся радиационному воздействию, без значительного увеличения риска краевых рецидивов [Dobelbower M. C. et al., 2011; Lee S. W. et al., 1999; McDonald M. W. et al., 2011]. Однако определение объема облучения при планировании радиотерапии с применением методики последовательного буста является дискуссионным вопросом. В связи с вышесказанным усовершенствование и оптимизация программы дистанционной радиотерапии в сочетании с применением гипертермической электротерапии в лечении первичных глиом головного мозга высокой степени злокачественности представляется актуальным.

Цель исследования

Оценить эффективность адъювантной конформной дистанционной радиотерапии с применением последовательного буста в сочетании с

гипертермической электротерапией у пациентов с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

Задачи исследования

1. Уточнить методику применения последовательного буста при проведении дистанционной радиотерапии у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ (РОД 2Гр до СОД 46Гр и буст до СОД 60Гр).
2. Обосновать целесообразность применения гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии по методике последовательного буста для лечения пациентов с глиомами высокой степени злокачественности.
3. Провести анализ результатов радиотерапии пациентов с глиомами высокой степени злокачественности в стандартном режиме, с применением последовательного буста в самостоятельном режиме и в сочетании с гипертермической электротерапией.
4. Оценить токсичность и изучить переносимость пациентами с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности адъювантной гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии.
5. Разработать оптимальный алгоритм адъювантного лечения больных с глиомами головного мозга высокой степени злокачественности.

Научная новизна

Разработана и клинически апробирована защищенная патентом новая методика проведения онкотермии в сочетании с конформной дистанционной радиотерапией у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ. Детализирована и адаптирована к применению в клинической практике методика оконтуривания при проведении радиотерапии с последовательным бустом у пациентов с первичными глиомами ВСЗ.

Впервые применена комплексная методика лечения первичных глиом головного мозга ВСЗ, включающая адъювантный курс химиолучевой терапии с последовательным бустом на фоне гипертермической электротерапии. Разработана собственная шкала оценки токсичности проводимого лечения для изучения переносимости пациентами с глиомами головного мозга ВСЗ

адьювантной гипертермической электротерапии в схеме дистанционной радиотерапии с использованием последовательного буста.

Практическая значимость

Алгоритм комплексного лечения глиом головного мозга ВСЗ, предусматривающий применение онкотермии на фоне дистанционной радиотерапии с последовательным сокращением объема облучения, может быть рекомендован к практическому применению в онкологических учреждениях в составе адьювантного лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ без смещения его срединных структур и распространения на них опухолевого процесса.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методика последовательного сокращения объема облучения при проведении дистанционной радиотерапии не увеличивает частоту рецидивов у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности по сравнению со стандартной методикой облучения.
2. Применение дистанционной радиотерапии с использованием методики последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией позволяет улучшить отдаленные результаты лечения больных первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности по сравнению с проведением радиотерапии в стандартном режиме.

Внедрение результатов исследования в клиническую практику

Предложенная методика внедрена в клиническую практику ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 3 печатные работы в ведущих научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, в том числе 1 работа в журнале, индексируемом в системе Scopus.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации представлены на научно – практической

конференции в рамках IV Конгресса Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, 21-25 сентября 2020 года), на научно – практической конференции ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, научно – практическая конференция в рамках V Конгресса Российской Ассоциации терапевтических радиационных онкологов (Москва, 19-21 сентября 2021 года). Аprobация диссертации состоялась 8 декабря 2021 года на совместном заседании научно-практической конференции и совета по обсуждению кандидатских диссертаций ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из списка сокращений, введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 172 источника, из них 18 отечественных и 154 иностранных. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 37 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

Проанализированы результаты лечения 158 пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ, которым в ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ в период с 2008 по 2021г. г. проводился курс адьювантной химиолучевой терапии по поводу глиом головного мозга ВСЗ.

Критерии включения пациентов в исследование: морфологически верифицированные глиомы головного мозга ВСЗ (WHO Grade III-IV), после хирургического лечения на 1 этапе, индекс Карновского $\geq 60\%$. Все пациенты получали темозоломид в дозировке 75 мг/м² в дни радиотерапии, далее после завершения РТ МХТ темозоломидом в дозировке 150-200 мг/м² с 1-го по 5-й дни 28-дневного цикла до выявления прогрессирования или развития неприемлемого уровня токсичности.

В зависимости от методики проведенного лечения больные были разделены на 3 группы.

В I группу (контрольная, ретроспективная) вошли 76 пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ, которым с 2008 по 2019 г. г. в РНЦРР проводилась адъювантная дистанционная конформная радиотерапия в стандартном режиме.

Во II группу (исследовательская, проспективная) вошли 44 пациента, которым проводилась адъювантная дистанционная конформная радиотерапия (РОД 2 Гр) на фоне приема темозоломида с применением последовательной boost-технологии, уменьшая объем облучения после достижения СОД 46Гр (РОД 2Гр) до окончательного в последующем подведения СОД, равной 60Гр (РОД 2Гр).

В III группу (исследовательская, проспективная) включены 38 пациентов, которым проводилась адъювантная дистанционная конформная радиотерапия с применением последовательной boost-технологии в сочетании с модулированной гипертермической электротерапией (онкотермией).

При сравнении пациентов ретроспективной контрольной и проспективных исследовательских групп по их основным клинико-демографическим характеристикам, а именно: полу, возрасту, объему проведенного хирургического лечения, морфологии опухоли (Grade согласно классификации WHO), функциональному статусу, - статистически значимых различий выявлено не было, что свидетельствовало о сопоставимости исследуемых групп и позволило, в конечном итоге, провести сравнительный анализ результатов лечения (табл. 1).

При формировании объемов облучения во II и III исследовательских группах использовались режимы послеоперационной МРТ T2/FLAIR и T1 с контрастным усилением. Объем GTV46 определялся как ложе удаленной опухоли и зона измененного сигнала на режимах T2/FLAIR. Для формирования клинического целевого объема (CTV46) осуществлялся симметричный отступ от GTV46 во все стороны на 0,5-0,7 см. Изменения на МРТ в режиме T1 до и после контрастирования использовались для определения зоны резекции как самой опухоли, так и любой остаточной ее части, и обозначались как “бустерная”

GTV60, создаваемая путем симметричного отступа 0,5-0,7см во все стороны от GTV60.

Таблица 1. Характеристика больных с глиомами ВСЗ, вошедших в исследование.

Группы Показатель	I. Контрольная (ретроспективная) (n=76)	II проспективная (n=44)	III проспективная (n=38)	P
Пол	50 мужчин (66%) 26 женщин (34%)	16 мужчин (36%) 28 женщин(64%)	20 мужчин (53%) 18 женщин (47%)	#*p=0,339 #^p=0,310 *^p=0,141
Возраст	Медиана – 49,8 лет Средний возраст – 49,4 года	Медиана – 60 лет Средний возраст – 56,3 года	Медиана – 54,4 лет средний возраст – 51,5 года	#*p=0,097 #^p=0,459 *^p=0,160
Объем проведенного хирургического вмешательства	СТБ – 9 (12%) Субтот- 57 (75%) Тотал – 10 (13%)	СТБ – 1 (2%) Субтот- 38(86%) Тотал – 5 (12%)	СТБ - 2 (5%) Субтот- 28 (74%) Тотал – 8 (21%)	#*p=0,387 #^p=0,142 *^p=0,419
Степень злокачественно сти опухоли (grade III/IV)	Grade IV- 56 (74%) Grade III – 20 (26%)	GradeIV-35(80%) GradeIII –9(20%)	Grade IV-27 (71%) Grade III–11 (29%)	#*p=0,51 #^p=0,773 *^p=0,410
Индекс Карновского на момент начала РТ	80-100% - 49 (65%) 60-70% – 27 (35%)	80-100%-9(66%) 60-70%–15(34%)	80-100% -24 (63%) 60-70% – 14 (37%)	#*p=0,928 #^p=0,866 *^p=0,820

Дистанционная радиотерапия проводилась в режиме стандартного фракционирования с РОД 2 Гр до СОД 46Гр (на объем СТ_V 46), далее последовательно применялся буст на объем СТ_V60 (7 фракций). Объемное дозиметрическое планирование радиотерапии проводилось в программе Eclipse v13.0. Все больные получали лучевое лечение на линейных ускорителях с применением статических и динамических полей облучения (3DCRT, IMRT и VMAT).

В III исследовательской группе на фоне лучевого лечения, начиная со 2-3 сеанса радиотерапии, с использованием среднего электрода, больным проводилась гипертермическая электротерапия (онкотермия), воздействующая модулированным высокочастотным электрическим полем низкой мощности 13,56 МГц (система OncoTherm ЕНУ 2000, СЕ0123). Онкотермия (ОТ) назначалась 2 раза в неделю за 30 минут до сеанса радиотерапии, первый сеанс ОТ длился в течение 10 минут при минимальной мощности 30 Вт, а с каждым последующим сеансом мощность электрического поля постепенно повышалась на 10 Вт, а время его воздействия - на 10 минут, достигая, в конечном итоге рекомендуемых максимальных значений мощности 80 Вт и времени воздействия 60 минут. Предложенная методика проведения онкотермии защищена патентом (RU 2692985 С2 за 2019 г.). Учитывая отсутствие клинического опыта применения онкотермии в сочетании с радиотерапией при первичных глиомах головного мозга ВСЗ и, исходя из принципа разумной осторожности, в III исследовательскую группу не были включены пациенты с распространением опухоли на срединные структуры головного мозга и с их смещением.

Для анализа переносимости проводимого лечения использовались шкалы лучевых повреждений RTOG, оценка функционального статуса по шкале Карновского проводилась в динамике.

База данных пациентов была сформирована с помощью «Microsoft Excel», статистический анализ результатов лечения пациентов проводился с использованием программ «Statistica for Windows» v.13.0, StatSoft Inc.

Для оценки токсичности предлагаемой методики лучевого лечения во II и III проспективных исследовательских группах была создана собственная шкала (табл. 2).

Для оценки отдаленных результатов проведенного специального лечения использовались показатели: общая выживаемость (промежуток времени от начала лечения до смерти от любой причины), безрецидивная выживаемость (промежуток времени от начала лечения до момента развития рецидива). Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана-Майера.

Таблица 2. Шкала, разработанная для оценки токсичности лечения пациентов II и III исследовательских групп.

Вопрос и Оценка Блок	Вопрос	Баллы	Оценка
Ориентация	Какая сейчас дата?	да (1) нет (0)	
	Где вы находитесь?	да (1) нет (0)	
	В каком вы городе сейчас?	да (1) нет (0)	
Память	Повторите за мной в той же последовательности 3 слова	да (3) частично (1-2) нет (0)	
Функциональный статус	Есть ли у вас нарушение движения?	да (0-2) нет (3)	
	Можете ли вы себя обслуживать?	да, полностью (3) да, частично (1-2) нет (0)	
	Нуждаетесь ли вы в постоянной мед помощи?	да (0) нет (1)	
ВСЕГО:			

Результаты собственных исследований

В проведенном исследовании медиана общей выживаемости всех обследованных 158 пациентов составила 20 мес.

При сравнительном анализе отдаленных результатов лечения между группами исследования выявлено статистически значимое ($p=0,0002$) увеличение общей выживаемости в группе с последовательным уменьшением объема облучения после 46Гр (II группа) и в группе с последовательным уменьшением объема облучения после 46Гр и применением гипертермической электротерапии (III группа) с сравнении с контрольной (табл. 3 и рис. 1).

Таблица 3. Общая выживаемость больных с глиомами ВСЗ в сравниваемых исследовательских группах

Группы сравнения	Показатели выживаемости	Общая выживаемость			P
		Медиана (месяцы)	1-летняя	2-х летняя	
I. Группа контрольная (n=76)		15,9	78,1%	22,5%	P = 0,0002*
II. Группа исследовательская (n=44)		25,2	86,1%	60,6%	
III. Группа исследовательская (n=38)		не достигнута	88,9%	79,1%	

Примечание: * отличия достоверны в группах сравнения

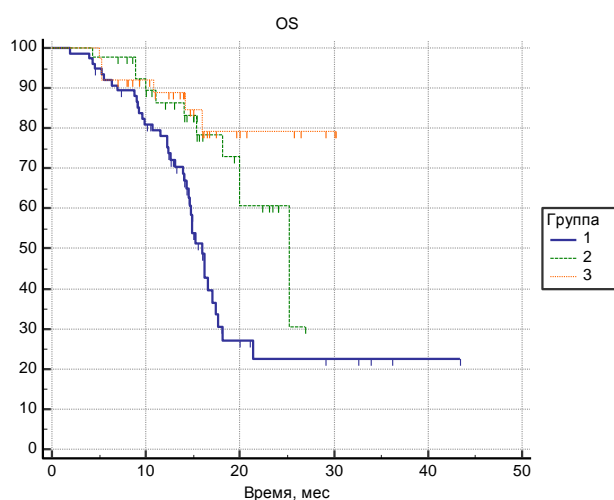


Рисунок 1. Общая кумулятивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в сравниваемых группах (метод Каплан-Майера).

Поскольку уменьшенный краевой отступ на СТВ (0.5-0.7) см и, соответственно, последовательное сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр применялись только у пациентов во II и III проспективных исследовательских группах, то с целью оценки влияния именно boost-технологии (сокращения объема облучения после достижения 46 Гр) как отдельного фактора на показатель общей выживаемости, был проведен сравнительный анализ между контрольной ретроспективной и проспективными исследовательскими группами в целом (II+III). При этом, отмечено статистически достоверное увеличение общей выживаемости ($p=0,0001$ Log

Rank (Mantel-Cox) у пациентов во II и III исследовательских группах в целом, по сравнению с больными I группы (рис. 2).

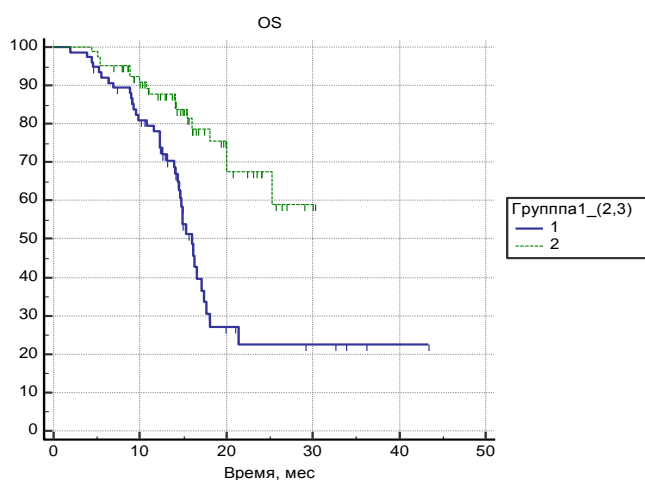


Рисунок 2. Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в контрольной и исследовательских (II + III) группах в целом (метод Каплан-Майера).

При сравнительном анализе показателей ОВ пациентов II и III групп статистически достоверных различий не выявлено, однако наблюдалась тенденция к повышению общей выживаемости в III группе больных, у которых в программу лечения включена онкотермия (рис.3). При этом следует отметить, что во все сроки наблюдения общая выживаемость пациентов с онкотермией (III группа) была выше. Так, однолетняя выживаемость больных II группы составила 86,14 %, а пациентов III группы (с последовательным сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр) - 88,9%, 2-летняя выживаемость в этих группах – 60,6% и 79,1%, соответственно. Предположительно отсутствие статистической значимости по показателю ОВ между II и III исследовательскими группами, может быть, в конечном итоге, связано с небольшим объемом выборки и необходимостью большего периода наблюдения.

При этом, увеличение продолжительности жизни пациентов, которым радиотерапия проводилась с меньшим краевым отступом и сокращением объема облучения после достижения СОД 46Гр, объясняется, скорее всего, меньшей токсичностью лучевого лечения и снижением частоты и интенсивности проявлений лучевых повреждений и осложнений.

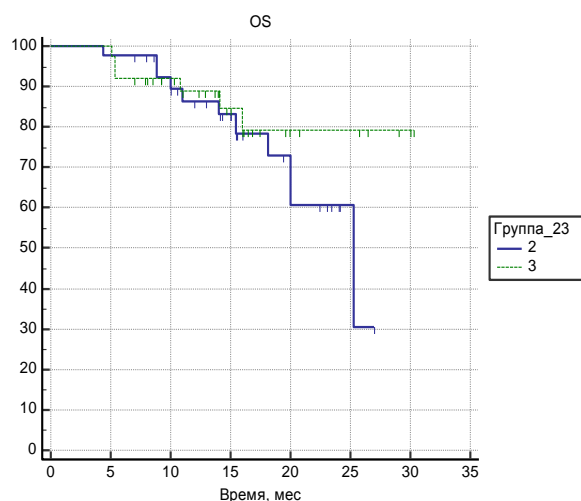


Рисунок 3. Общая выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ во II и III группах (метод Каплан-Майера).

Медиана безрецидивной выживаемости в общей группе пациентов (n=158) составила 13,043 месяцев (ДИ 95% от 11,3 до 15,1 мес.).

Сравнительный анализ показателей медианы безрецидивной выживаемости пациентов I, II и III групп (рис. 3) выявил, что сокращение объема облучения после подведения СОД 46Гр позволяет увеличить медиану безрецидивной выживаемости до 18,1 месяцев (ДИ 95% от 13,0 до 23,7) у больных II группы, а включение онкотермии в схему адьювантного курса химиолучевого лечения больных III группы, у которых последовательное сокращение объема облучения сочеталось с онкотермией - до 22,5 месяцев (ДИ 95% от 8,6 до 25,6 мес.) по сравнению с 11,8 месяцев в контрольной группе (ДИ 95% от 10,1 до 15,9 месяцев), различия статистически значимы ($p = 0,0003$ Log Rank (Mantel-Cox)).

При оценке 2-летней безрецидивной выживаемости установлено, что если у всех пациентов I группы рецидив наступил в период до 17 месяцев – (2-летняя БРВ 0%), то у больных II и III групп БРВ за исследуемое время составила 22,5% и 43,5% соответственно (табл. 4).

Увеличение БРВ во II и III группах, вероятно, связано с увеличением прецизионности радиотерапии за счет использования визуализации СВСТ, а также в связи с широким применением для улучшения качества визуализации перфузионных методик и ПЭТ-КТ с аминокислотами, что позволило снизить число ложноположительных рецидивов.

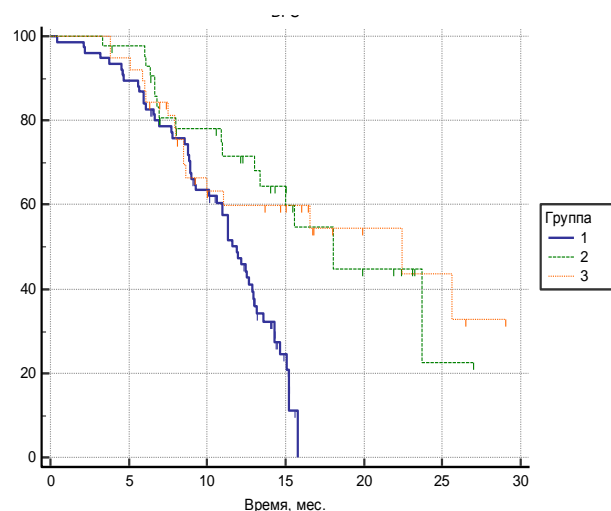


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в сравниваемых группах (метод Каплан-Майера).

Таблица 4. Безрецидивная выживаемость больных с глиомами ВСЗ в сравниваемых группах

Показатель выживаемости	Безрецидивная выживаемость			P
	Медиана (месяцы)	1-летняя	2-х летняя	
Группы сравнения				
I. группа контрольная (n=76)	11,8	47,34%	0%	P=0,0003*
II. группа исследовательская (n=44)	18,07	71,53%	22,49%	
III. группа исследовательская (n=38)	22,4	59,81%	43,54%	

Примечание: * отличия достоверны в группах сравнения

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости пациентов контрольной группы (рис. 4), у которых радиотерапия проводилась с применением стандартного отступа на CTV +2 см, и исследовательскими группами в целом (II+III) с краевым отступом на CTV 0.5-0.7 см с последовательным сокращением объема после подведения СОД 46Гр, было отмечено статистически достоверное увеличение безрецидивной выживаемости (p=0,0003 Log Rank (Mantel-Cox)). Таким образом в нашем исследовании установлено, что уменьшение краевого отступа при формировании CTV по

предлагаемой нами методике, а также сокращение объема облучения после достижения СОД 46Гр не влечет за собой увеличения частоты рецидивов в исследуемых проспективных группах пациентов.

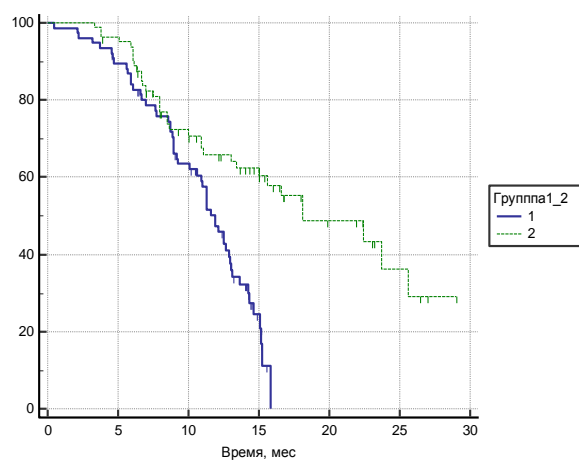


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ контрольной и исследовательских групп (II+III) в целом (метод Каплан-Майера).

При сравнительном анализе безрецидивной выживаемости между II и III группами больных достоверных различий по данному показателю не выявлено ($p > 0,05$). При этом, медиана БРВ в III группе была существенно выше, чем во II группе - 22,5 (ДИ 95% от 8,6 до 25,6 мес.) и 18,07 (ДИ 95% от 13,0 до 23,7 мес.) месяцев соответственно (рис. 5).

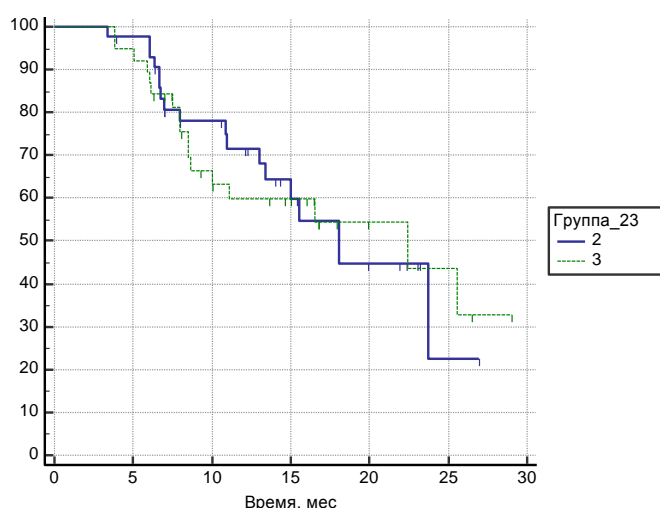


Рисунок 5. Безрецидивная выживаемость больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ во II и III группах (метод Каплан-Майера).

Тенденция к увеличению БРВ в группе пациентов с онкотермией в сравнении с II исследовательской группой, по нашему мнению, связана с повышением

радиочувствительности первичных глиом головного мозга ВСЗ под воздействием гипертермической электротерапии.

С целью определения факторов прогноза различных видов выживаемости всех больных с первичными глиомами головного мозга ВСЗ, включенных в исследование, проведен однофакторный и многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса.

При однофакторном регрессионном анализе общей выживаемости всех 158 пациентов выявлены следующие статистически значимые факторы прогноза: возраст пациентов, индекс Карновского на момент начала лечения, объем хирургического лечения, степень злокачественности опухоли, применение методики последовательного буста, включение онкотермии в схему адъювантного химиолучевого лечения. При многофакторном регрессионном анализе статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости остались возраст, индекс Карновского на момент начала лечения, степень злокачественности опухоли, проведение онкотермии (табл. 5).

Таблица 5. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа общей выживаемости 158 пациентов с глиомами ВСЗ.

Фактор прогноза	Общая выживаемость	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	p=0,259	-
Возраст	p=0,001	p=0,000
Индекс Карновского	p=0,000	p=0,006
Объем хирургического лечения	p=0,013	-
Степень злокачественности	p=0,002	p=0,015
Последовательный буст	p=0,000	-
Онкотермия	p=0,007	p=0,037

При анализе безрецидивной выживаемости возраст, степень злокачественности, применение методики последовательного буста, включение онкотермии в схему адъювантного химиолучевого лечения также явились статистически значимыми факторами прогноза при однофакторном регрессионном анализе, а степень

злокачественности ($p=0,040$) и проведение онкотермии ($p=0,047$) – при многофакторном регрессионном анализе (табл. 6).

Таблица 6. Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа безрецидивной выживаемости 158 пациентов с глиомами ВСЗ.

Фактор прогноза	Безрецидивная выживаемость	
	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
Пол	$p=0,674$	-
Возраст	$p=0,002$	-
Индекс Карновского	$p=0,489$	-
Объем хирургического лечения	$p=0,477$	-
Степень злокачественности	$p=0,000$	$p=0,040$
Последовательный буст	$p=0,000$	
Онкотермия	$p=0,005$	$p=0,047$

Следует отметить, что в отличие от статистически значимых факторов прогноза при анализе общей выживаемости, объем хирургического лечения и уровень исходного функционального статуса пациента теряют свою прогностическую значимость при анализе безрецидивной выживаемости. Это можно объяснить эффектом повышения радиочувствительности опухоли при проведении онкотермии, которая, в конечном итоге, способствует повышению общей выживаемости пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ.

Переносимость применения последовательного буста, в том числе в сочетании с онкотермией, изучалась на основании оценки динамики функционального и неврологического статуса пациентов и сравнительной оценки частоты и тяжести лучевых повреждений, а также по результатам анкетирования пациентов.

Всем больным II и III исследовательских групп, которым проводился адьювантный курс химиолучевой терапии, лечение было проведено в полном объеме. Ни у одного пациента курс химиолучевой терапии не был прерван по причине нарастания неврологической симптоматики или иным причинам.

Острые лучевые повреждения ЦНС Grade I-II RTOG в контрольной группе

наблюдались у 21% пациентов, во 2 группе и 3 группах – в 15% и 17% случаев, соответственно. В то же время, острых лучевых повреждений Grade III-IV в контрольной и исследуемых группах не зарегистрировано.

В целом, переносимость адъювантного курса химиолучевого лечения в сочетании с онкотермией была удовлетворительной и, при этом, у всех 38 пациентов (III группа) курс радиотерапии не прерывался из-за каких-либо проявлений токсичности проводимого терапевтического воздействия. При оценке местных реакций в зоне приложения детектора при проведении онкотермии у 10 больных (26%) III группы после 5-6 сеансов онкотермии отмечалось локальное покраснение кожи, а у 1 пациента - гиперемия и умеренный отек.

При оценке токсичности предлагаемой методики лучевого лечения с последовательным бустом, в том числе и в сочетании с онкотермией, для целей анкетирования нами была создана собственная шкала (табл. 2). Анкетирование проводилось в исследовательских группах до и после проведения радиотерапии. Полученные в баллах результаты разделялись на 3 категории: 6-8 баллов, 9-10 баллов, 11-13 баллов. Отдельно оценивались результаты во 2 и 3 группе. На представленных диаграммах (рис. 6 и 7) видно, что количество пациентов II и III групп с низким баллом по данным анкетирования уменьшилось после проведения РТ, при этом увеличилось число пациентов в группах с 9-10 и 11-13 баллами.

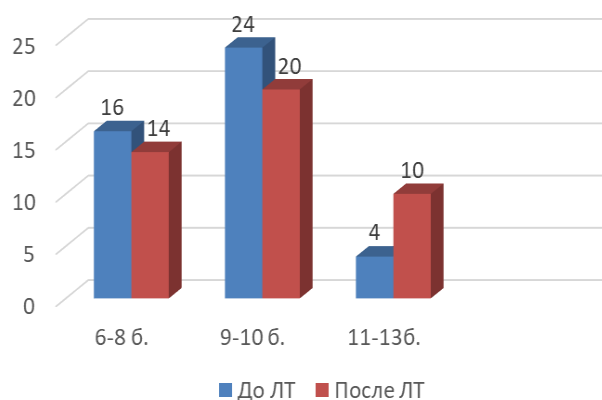


Рисунок 6. Распределение оценки токсичности в баллах у пациентов с глиомами ВСЗ во II группе до и после радиотерапии.

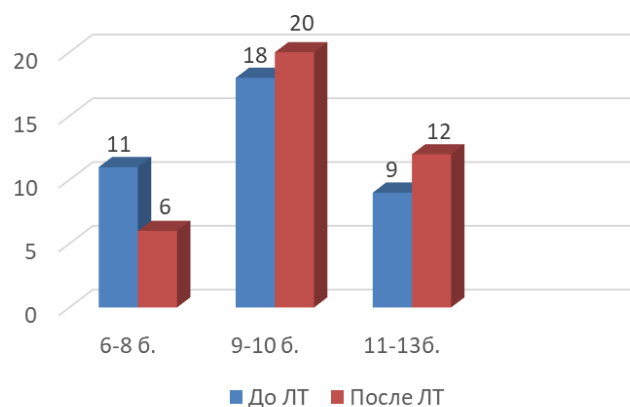


Рисунок 7. Распределение оценки токсичности в баллах у пациентов с глиомами ВСЗ в III группе до и после радиотерапии.

Если суммировать результаты оценки токсичности проведенного лечения во II и III группах больных (рис. 8), то средний балл по данным анкетирования до проведения РТ равнялся 9, а после РТ - 10 баллам ($p=0,001$).

Как видно из данных анализа, последовательное сокращение объема облучения и добавление онкотермии в схему химиолучевого лечения, в целом, не только не ухудшает общей переносимости специального лечения, а, в некоторой степени, даже способствует определенному регрессу неврологической симптоматики и улучшению функционального статуса больных с первичными глиомами головного мозга Grade III-IV.

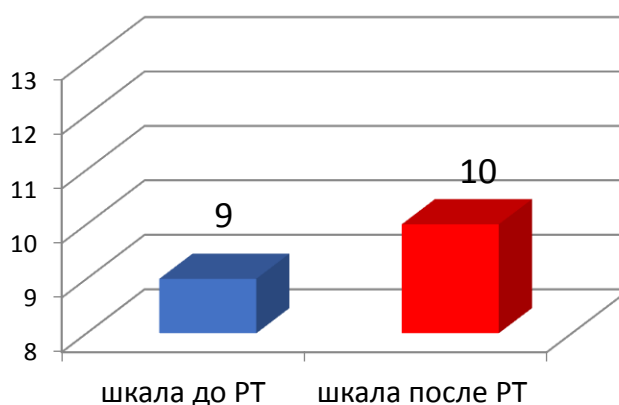
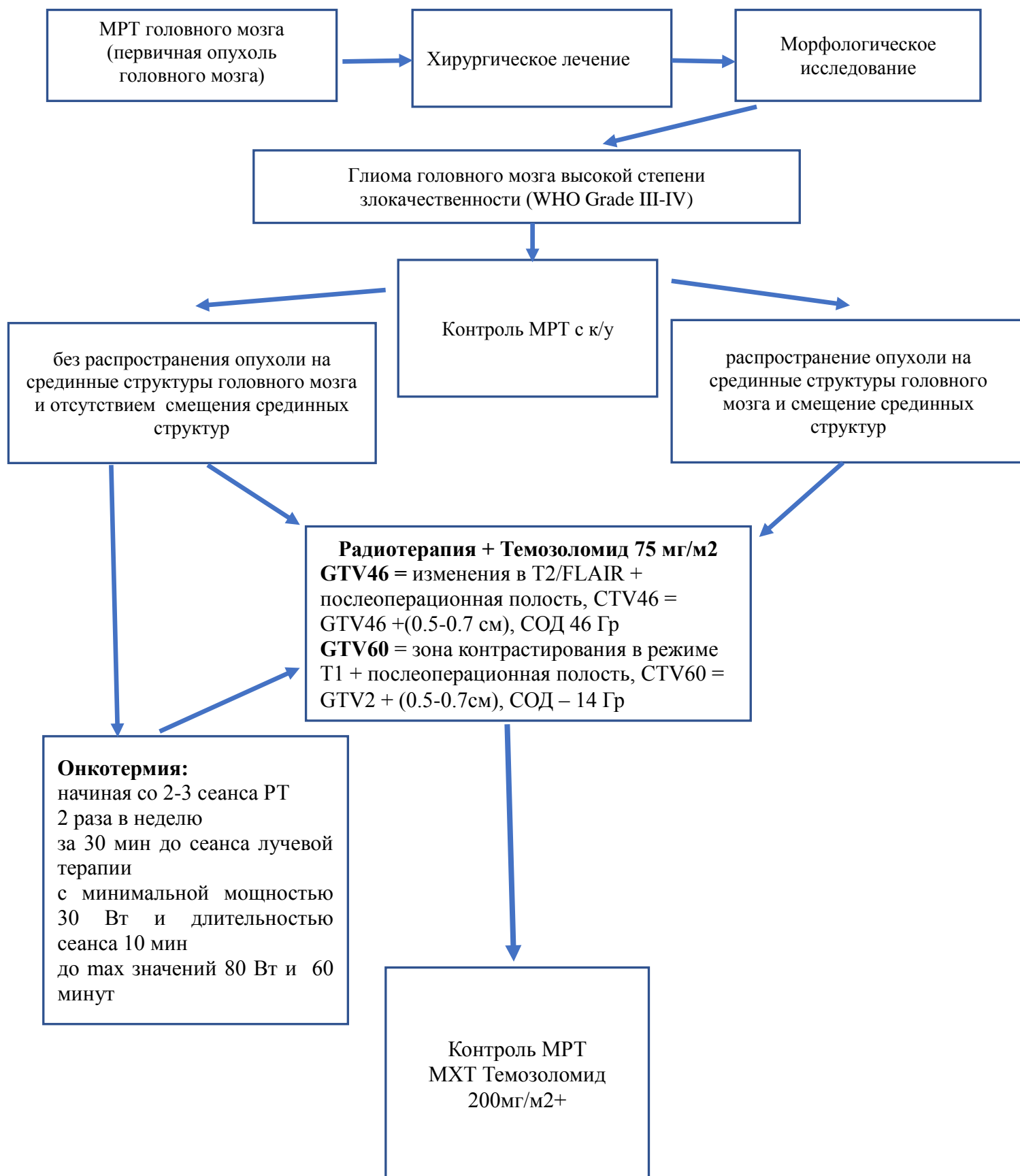


Рисунок 8. Средний балл оценки токсичности у пациентов с глиомами ВСЗ во II и III группах до и после радиотерапии.

На основании анализа токсичности и переносимости лечения, а также показателей общей кумулятивной и безрецидивной выживаемости пациентов с первичными глиомами ВСЗ в контрольной и исследовательских группах был

разработан оптимальный алгоритм адьювантного лечения на основании применения радиотерапии с технологией последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией (блок-схема 1), в первую очередь, для удобства работы клиницистов в плане определения оптимальной тактики ведения данного контингента нейроонкологических больных с целью улучшения результатов их лечения.

Блок-схема 1. Алгоритм адьювантного лечения больных с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности на основании применения последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией)



ВЫВОДЫ

1. Методика применения последовательного буста при проведении радиотерапии у пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ основывается на сокращении стандартного объема облучения после подведения СОД 46 Гр, с дальнейшим применением буста с дополнительным подведением дозы 14 Гр (при этом GTV46 = изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV46 = GTV46 + 0.5-0.7см, а GTV60 = зона контрастирования в режиме T1 + послеоперационная полость, CTV60 = GTV60 + 0.5-0.7см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли).
2. Пациентам с первичными глиомами головного мозга ВСЗ целесообразно применять адьювантную радиотерапию с гипертермической электротерапией (онкотермией) 2 раза в неделю за 30 минут до сеанса радиотерапии, с минимальной мощностью 30 Вт и длительностью сеанса 10 минут с последующим увеличением при каждом сеансе мощности на 10 Вт и времени на 10 минут, достигая максимальных значений 80 Вт и 60 минут.
3. При анализе результатов адьювантного химиолучевого лечения пациентов с первичными глиомами головного мозга ВСЗ в стандартном режиме по сравнению с группами больных с применением последовательного буста и включением онкотермии выявлено достоверное увеличение общей выживаемости (1-летняя ОВ, соответственно, - 78,1%, 86,1% и 88,9%, 2-летняя ОВ, -соответственно, 22,5%, 60,6% и 79,1% ($p=0,0002$) и безрецидивной выживаемости (1-летняя БРВ составила, соответственно, - 47,3%, 71,5% и 59,8%, а 2-летняя БРД, соответственно, -0%, 22,5% и 43,5% ($p=0,0003$)).
4. Проведенное анкетирование пациентов по самооценке их состояния (когнитивных способностей и функционального статуса) показало, что состояние пациентов после проведения радиотерапии улучшилось. При этом, включение онкотермии в схему адьювантной химиолучевой терапии с применением последовательного буста хорошо переносилось больными и значимо не увеличивало токсичность лечения ($p=0,001$).
5. Разработанный оптимальный алгоритм современного адьювантного лечения больных первичными глиомами ВСЗ предусматривает проведение онкотермии одновременно с конформной дистанционной радиотерапией до достижения на первом этапе ее реализации СОД, равной 46 Гр, а на втором этапе - применение методики последовательного буста до окончательной СОД, равной 60 Гр.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с первичными глиомами головного мозга ВСЗ рекомендовано проведение адьювантного курса химиолучевой терапии с применением методики последовательного буста, предполагающей сокращение объема облучения после подведения СОД 46Гр, и далее с использованием буста дополнительно 14Гр.

При формировании объемов облучения GTV46 следует определять как изменения в T2/FLAIR + послеоперационная полость, CTV46 = GTV46 +0.5-0.7см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли, а GTV60 - как зону

контрастирования в режиме T1 + послеоперационная полость, CTV60 = GTV60 + (0.5-0.7см, не пересекая естественные барьеры для роста опухоли).

Пациентам с первичными глиомами головного мозга ВСЗ без распространения опухоли на срединные структуры головного мозга и отсутствии смещения срединных структур целесообразно включение в общую схему адьювантного лечения гипертермической электротерапии (онкотермии), начиная со 2-3 сеанса радиотерапии.

Гипертермическая электротерапия проводится 2 раза в неделю за 30 минут до сеанса радиотерапии, с первоначальными минимальной мощностью 30 Вт и длительностью сеанса 10 минут и с последующим увеличением мощности на 10 Вт и времени на 10 минут при каждом сеансе, достигая максимальных значений 80 Вт и 60 минут.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Солодкий В. А., Паньшин Г. А., Т. А. Шевченко, Измайлов Т. Р. Первый опыт применения дистанционной радиотерапии в сочетании с гипертермической электротерапией (онкотермией) при лечении пациентов с первичными глиомами головного мозга высокой степени злокачественности. // Вопросы онкологии. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 272-277. – DOI 10.37469/0507-3758-2021-67-2-272-277.
2. Шевченко Т.А. Результаты адьювантной конформной дистанционной лучевой терапии с применением последовательного буста в сочетании с гипертермической электротерапией у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. // Вестник РНЦРР. – 2021. – №1 (21). – С. 166-181.
3. Шевченко Т.А. Современные проблемы лечения глиом головного мозга высокой степени злокачественности (краткий обзор литературы) // Вестник РНЦРР. – 2021. – №1 (21). – С. 182-190.

Список сокращений

ВСЗ – высокой степени злокачественности
ДИ – доверительный интервал
МРТ – магнитно-резонансная томография
МХТ – монокимиотерапия
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
ОТ – Онкотермия
РОД – разовая очаговая доза
РТ – радиотерапия
СОД – суммарная очаговая доза
ХТ – химиотерапия
СВСТ – компьютерная томография с коническим пучком
CTV – клинический объем облучения
GTV – объем видимой опухоли
IMRT - радиотерапия с модуляцией интенсивности
VMAT - ротационное объемно-модулированное облучение
3DCRT – 3D- конформная дистанционная радиотерапия