

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-77-79

Цитирование: Измайлов Т. Р. Стандарты лучевого лечения глиобластом. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 77–79.

СТАНДАРТЫ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОБЛАСТОМ

Т. Р. Измайлов

ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: izmaylovtr@pirogov-center.ru

В настоящее время с учетом развития молекулярной генетики стала более понятной роль радиотерапии и химиотерапии в лечении пациентов с первичными злокачественными глиомами различной степени злокачественности. Отмечается повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости у пациентов с данной патологией. Благодаря наличию современного аппаратного оснащения отделений радиотерапии РФ проведение специального лечения больных с злокачественными новообразованиями головного мозга не представляется сложным. Однако в ряде случаев остается актуальным вопрос оптимальных методик лучевой терапии. Стандартным методом служит дистанционная фотонная лучевая терапия, при этом, данные молекулярного статуса злокачественной глиомы дает возможность назначить химио-таргетное лечение. В данной работе приводятся некоторые сравнительные характеристики проведения дистанционной лучевой терапии у пациентов с глиомой высокой степени злокачественности (глиобластомой) (WHO Grade IV). Так, приводятся особенности дозиметрического распределения дозы в тканях и критических структурах, приведены данные исследований, показывающих различия ранней и поздней лучевой токсичности, возникающей при лучевой терапии.

Ключевые слова: лучевая терапия, радиотерапия, опухоли головного мозга, глиобластома

Заболееваемость первичными опухолями ЦНС имеет высокий уровень, а прогноз выживаемости: показатель смертности близок к показателю заболеваемости [1, 2].

Стандартизованные по возрасту уровни заболеваемости ПОГМ в развитых индустриальных странах, согласно официальной статистике, наиболее высоки [3].

Опухоли головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) составляют приблизительно 1% от всех вновь выявленных случаев онкологических заболеваний и 2% от всех случаев смерти от онкологических заболеваний в США [4, 5].

Значимая тенденция к возрастанию уровней заболеваемости опухолями ЦНС (C71–72) отмечена и в Российской Федерации. В период с 2000 по 2010 г. стандартизованный показатель заболеваемости вырос с 3,2 на 100 тыс. населения до 4,2 на 100 тыс. [2].

Опухоли головного мозга встречаются в любом возрасте. Более того, в структуре заболеваемости детского населения опухоли головного мозга и других отделов нервной системы находятся на втором месте после злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани [1].

Опухоли головного мозга у детей и взрослых, при одинаковой локализации и сходстве клинических проявлений, различаются по биологическим свойствам. Выявление цитогенетических aberrаций, таких как амплификации онкогенов EGFR, PDGFR, MYC и MYCN, гомозиготная делеция гена CDKN2A и делеция гена PTEN существенно

отличается в возрастных группах, что говорит о вовлечении различных молекулярных путей в развитие этих опухолей [6, 7, 8, 9].

Глиомы являются первичными (нейроэктодермальными) опухолями ЦНС, исходно возникающими из клеток глии. Глиомы составляют 26,6% от всех опухолей головного мозга. Классифицируются глиомы на астроцитомы (включая глиобластомы), олигодендроглиомы, смешанные глиомы, как правило, глиомы возникают в долях полушарий головного мозга, при этом небольшой процент может появляться в стволе головного мозга, мозжечке и спинном мозге [4].

Глиомы высокой степени злокачественности (Grade III–IV) составляют 80% от всех злокачественных опухолей ЦНС и более 95% от общего количества выявляемых глиальных опухолей [4].

Общая выживаемость в основном зависит от степени злокачественности опухоли, а также от молекулярно-генетического статуса. Для глиом WHO Grade I общая 5-летняя выживаемость оценивается показателем более 95%, в то время как медиана выживаемости для опухолей Grade IV измеряется месяцами [10, 11].

Показатели общей выживаемости у пациентов с глиобластомой Grade IV составляют 37,4% за год и 4,9% за 5 лет. Отмечено, что годовичная выживаемость несколько хуже у женщин — 35,8%, в то время как у мужчин этот показатель приближается к 38,6%. Показатели общей 5-летней выживаемости составляют 5% и 4,9% соответственно [12].

Снижение показателей общей выживаемости наблюдается у пациентов, чей возраст превышает 40 лет, и составляют 35,4% за год и 3,8% за 5 лет наблюдения. Лучшие показатели общей выживаемости достигаются в группе пациентов от 15 до 39 лет и составляют 72,4% за год и 22,1% за 5 лет [12].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое удаление глиом головного мозга является первым этапом комплексного/комбинированного лечения. Стоит отметить, что при тотальном удалении опухоли и гистологическом подтверждении степени злокачественности Grade I–II дальнейшее лечение не проводится. При субтотальном удалении опухоли в качестве дальнейшей тактики в ряде случаев пациент динамически наблюдается или проводят радиотерапию при наличии неврологического дефекта, значительного остатка резидуальной опухоли. При лечении глиом высокой степени злокачественности (Grade III–IV) в обязательном порядке применяют комплексные схемы лечения [13].

В настоящее время пациентов с глиомами ЦНС облучают на высокоэнергетических медицинских линейных ускорителей электронов, при этом применяется режим классического фракционирования с использованием разовой очаговой дозой 1,8–2 Гр. Суммарная очаговая доза зависит от степени злокачественности глиом. Глиомы с низкой степенью злокачественности Grade I–II облучаются до СОД 50,4–54 Гр, высокозлокачественные (глиобластома) Grade III–IV — до СОД 60 Гр [13].

На втором этапе лечения проводится системная лекарственная терапия, при этом благодаря развитию молекулярной генетики позволило идентифицировать дополнительные прогностические/предиктивные мутации и эпигенетические нарушения, такие как мутация изоцитрат дегидрогеназы (IDH), делеция хромосомы 1p/19q и гиперметилование O-4-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы (MGMT). Эти прогностические биомаркеры помогли лучше понять роль адъювантной лучевой терапии и химиотерапии для глиом WHO Grade II–IV [11, 14, 15, 16, 17].

Применение лекарственной терапии и радиотерапии в два раза увеличивает медиану общей выживаемости, по сравнению с лучевой терапией [18].

Учитывая высокую продолжительность жизни пациентов, в настоящее время необходимо снижать явления поздней токсичности. Стоит отметить, что лучевая терапия может вызвать гипоталамо-гипофизарно аксиальную дисфункцию, нейрокогнитивные изменения и увеличить риск развития вторичных злокачественных новообразований [19].

В сравнении применения фотонного и протонного облучения в исследовании J. Jhaver et al. продемонстрировано, что в целом протонная терапия ассоциирована с увеличением общей 5-летней выживаемости по сравнению с конвенциональной фотонной терапией у пациентов

с глиомами низкой степени злокачественности (WHO Grade I–II) — 46,1% против 35,5% соответственно ($p = 0,009$). В то же время протонная терапия связана с повышением выживаемости при сравнении с такими методами фотонной терапии, как 3D-CRT и IMRT.

Однако, у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности выраженных различий в показателях общей выживаемости не выявлено, вероятно, это связано с относительно низкими показателями данных выживаемости у этой группы больных [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимальная нагрузка дозы облучения на здоровые органы и ткани является одним из основных задач радиотерапии. Способность уменьшать дозу радиации на здоровые органы и ткани существенно улучшилась в настоящее время: от лечения целых долей или гемисфер головного мозга до освоения компьютерной и магнитно-резонансной томографий (КТ и МРТ) для точного оконтуривания таргетных объемов и применение стандартных методов IMRT и VMAT, где распределение потока фотонов позволяет создавать оптимальное конформное распределение доз в объеме мишени и минимизировать дозу, подводимую к здоровым, прилежащим тканям. Дозиметрическое превосходство высокотехнологической радиотерапии при лечении глиом головного мозга являлось объектом многих исследований и неоднократно обсуждалось прежде, данные дозиметрии ассоциированы с клинически значимым уменьшением токсичности, и соответственно, потенциальная выгода в увеличении показателей общей выживаемости и снижение токсичности в настоящее время является несомненным преимуществом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2011. 260 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М. 2021. 250 с.
3. Дяченко А.А., Субботина А.В., Измайлов Т.Р., Красильников А.В., Вальков М.Ю. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга: (обзор литературы). Вестник российского научного центра рентгенодиагностики. 2013; 13 (1) : 1–37. [Dyachenko A.A., Subbotina A.V., Izmailov T.R., Krasilnikov A.V., Valkov M.Y. Epidemiology of primary brain tumors: (overview). Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2013; 13 (1) : 1–37. (in Russian).
4. Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval T., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report : Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. Neuro Oncol. 2017 Nov 6; 19 (suppl_5) : v1v88. doi: 10.1093/neuonc/nox158.

5. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan; 67 (1): 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
6. Sun-ju Byeon, Jae Kyung Myung, Se Hoon KimSeung-Ki Kim., et al. *Distinct genetic alterations in pediatric glioblastomas. Child's Nervous System, July 2012, Volume 28, Issue 7, pp 1025–1032, DOI: 10.1007/s00381-012-1773-1.*
7. Macy M.E., 2012; Macy M.E., Birks D.K., Barton V.N. et al. *Clinical and molecular characteristics of congenital glioblastoma. Neuro Oncol* 2012; 14: 7: 931–941. DOI: 10.1093/neuonc/nos125,
8. Ohgaki H., Kleihues P. *Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. Am J Pathol* 2007; 170: 5: 1445–1453. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070011,
9. Rickert C.H., Strater R., Kaatsch P. et al. *Pediatric high-grade astrocytomas show chromosomal imbalances distinct from adult cases. Am J Pathol* 2001; 158: 4: 1525–1532.
10. Brown P.D., Buckner J.C., O'Fallon J.R., Iturria N.L., Brown C.A., O'Neill B.P., Scheithauer B.W., Dinapoli R.P., Arusell R.M., Abrams R.A., Curran W.J., Shaw E.G.; North Central Cancer Treatment Group; Mayo Clinic. *Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: a prospective multicenter clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 15; 58 (4): 1153–60. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.020.
11. Stupp R., Taillibert S., Kanner A.A., Kesari S., Steinberg D.M., Toms S.A., Taylor L.P., Lieberman F., Silvani A., Fink K.L., Barnett G.H., Zhu J.J., Henson J.W., Engelhard H.H., Chen T.C., Tran D.D., Sroubek J., Tran N.D., Hottinger A.F., Landolfi J., Desai R., Caroli M., Kew Y., Honnorat J., Idbaih A., Kirson E.D., Weinberg U., Palti Y., Hegi M.E., Ram Z. *Maintenance Therapy With Tumor-Treating Fields Plus Temozolomide vs Temozolomide Alone for Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. JAMA*. 2015 Dec 15; 314 (23): 2535–43. doi: 10.1001/jama.2015.16669.
12. Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T., Cote D. *Epidemiology of Brain Tumors. Neurol Clin*. 2018 Aug; 36 (3): 395–419. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.001.
13. NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Central Nervous System Cancers. J Natl Compr Cancer Netw*. 2020; Version 3. doi: 10.6004/jnccn.2008.0037.
14. Buckner J.C., Shaw E.G., Pugh S.L., Chakravarti A., Gilbert M.R., Barger G.R., Coons S., Riccio P., Bullard D., Brown P.D., Stelzer K., Brachman D., Suh J.H., Schultz C.J., Bahary J.P., Fisher B.J., Kim H., Murtha A.D., Bell E.H., Won M., Mehta M.P., Curran W.J.Jr. *Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374 (14): 1344–55. doi: 10.1056/NEJMoa1500925.;
15. Cairncross G., Wang M., Shaw E., Jenkins R., Brachman D., Buckner J., Fink K., Souhami L., Laperriere N., Curran W., Mehta M. *Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. J Clin Oncol*. 2013; 31 (3): 337–43. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2674.
16. Измайлов Т.Р., Снигирева Г.П., Шишкина Л.В., Солодкий В.А., Паньшин Г.А. Голанов А.В., Сотников В.М. Генетические нарушения при первичных глиобластомах головного мозга // Вопросы онкологии. – 2016. – № 4. – Т62. – С. 471–478,
17. Обнаружен биомаркер резистентности метастазов к облучению всего головного мозга 15 июня 2022 Фонд «Вместе против рака» <https://protiv-raka.ru/obnaryzhen-biomarker-rezistentnosti-metastazov-k-oblucheniuyu-vsego-golovnogo-mozga/> [Ссылка на цитирование: <https://protiv-raka.ru/upominaniya-v-statyah/?id=8205>].
18. Непосредственные и отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения опухолей ствола головного мозга у взрослых // Солодкий В.А., Вожинская Н.С., Паньшин Г.А., Измайлов Т.Р. // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66. № 2. С. 173–180.
19. Greenberger B.A., Pulsifer M.B., Ebb D.H., MacDonald S.M., Jones R.M., Butler W.E., Huang M.S., Marcus K.J., Oberg J.A., Tarbell N.J., Yock T.I. *Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Aug 1; 89 (5): 1060–1068. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.04.053.
20. Jhaveri J., Cheng E., Tian S., Buchwald Z., Chowdhary M., Liu Y., Gillespie T.W., Olson J.J., Diaz A.Z., Voloschin A., Eaton B.R., Crocker I.R., McDonald M.W., Curran W.J., Patel K.R. *Proton vs. Photon Radiation Therapy for Primary Gliomas: An Analysis of the National Cancer Data Base. Front Oncol*. 2018 Nov 28; 8: 440. doi:10.3389/fonc.2018.00440.