
ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИМОЗГОВЫХ СУПРАТЕНТОРИАЛЬНЫХ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ГЛИОМ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (GRADE II) У ВЗРОСЛЫХ

С.М. Милюков¹, Н.В. Харченко¹, М.А. Кунда¹,
З.С. Цаллагова², Г.М. Запиров¹, А.А. Моргунов²,
Т.Р. Измайлов²

¹Кафедра онкологии и рентгенодиагностики медицинского института
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Россия, 117198

²Российский научный центр рентгенодиагностики
ул. Профсоюзная, 86, Москва, Россия, 117997

Статья содержит результаты анализа значимых публикаций и исследовательских работ за последние 20 лет, посвященных значению лучевой терапии при лечении глиом низкой степени злокачественности. В данном литературном обзоре отражены роль и место лучевой терапии на сегодняшний день в лечении пациентов данной нозологической группы согласно последним результатам исследований и современным стандартам лечения, разработанными наиболее авторитетными научными учреждениями и международными исследовательскими группами.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности (grade II), лучевая терапия, комплексное лечение, прогностические факторы, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость.

До середины прошлого столетия основным методом лечения внутримозговых глиом головного мозга была хирургическая операция, а успех лечения во многом определялся степенью резектабельности опухолевого процесса. В настоящее время значение хирургического вмешательства по-прежнему достаточно велико, однако внедрение в практику современных радиотерапевтических установок, новых химиотерапевтических препаратов и схем химиотерапии существенно расширили возможности эффективного противоопухолевого лечения, что позволило увеличить величину показателей безрецидивной и общей выживаемости среди пациентов с внутримозговыми инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ).

При этом, безусловно, большую роль сыграло все большее использование в рутинной практике современных диагностических методов нейровизуализации (МРТ, КТ, ПЭТ), что позволило на более ранних этапах диагностировать опухолевые заболевания головного мозга и повысить выявляемость среди обследуемых пациентов внутримозговых глиом головного мозга низкой степени злокачественности [3]. Так, согласно опубликованным первым результатам «Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом» диагноз «астроцитомы» (grade II) был подтвержден в 10,4% случаев среди всех пациентов общей группы с глиальными опухолями, что является 3 результатом по заболеваемости после глиобластомы (69%) и анапластической астроцитомы (14,2%) [7].

В тоже время необходимо отметить, что медиана выживаемости у пациентов с диагнозом «астроцитомы» (grade II) составляет 7—10 лет, в то время как медиана выживаемости у пациентов с подтвержденным диагнозом анапластической олигодендроглиомы (grade III) (относится к глиомам высокой степени злокачественности) составляет более 10 лет [13].

По современным представлениям группа внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности включает в себя астроцитому (фибрилярная, гемистиоцитарная, протоплазматическая), олигодендроглиому и олигоастроцитому, имеющих согласно морфологической классификации ВОЗ 2007 г. степень злокачественности grade II [9].

Прогностические факторы, определяющие прогноз и выбор тактики лечения. К прогностическим значимым факторам, выделенным в результате проспективных рандомизированных исследований, в настоящее время относят неврологический дефицит, функциональное состояние пациента, возраст больного, размеры опухоли, переход опухолевого процесса через среднюю линию полушарий головного мозга, гистологическое строение опухоли [2; 4—6; 10; 12; 13], а также некоторые генетические особенности выявленных опухолевых образований, такие как мутация генов IDH1/IDH2, делеция 1p/19q [10, 12] и некоторые другие генетические aberrации (например, делеция 9p, делеция PTEN, амплификация EGFR) [1], которые в настоящее время в стандарты диагностики и лечения не включены. При этом к неблагоприятным прогностическим факторам, значение которых определяется на момент постановки диагноза или до начала лечения, отнесены Индекс Карновского (функциональное состояние) < 70% (или наличие неврологического дефицита), возраст < 40 лет, максимальные линейные размеры опухоли ≥ 6 см, наличие перехода опухолевого процесса через среднюю линию, отсутствие олигодендроглиального компонента (чистая астроцитомы) [2; 4—6; 10; 12; 13]. В стандарты National Comprehensive Cancer Network (NCCN), а также в совместно опубликованные рекомендации по лечению ГНСЗ European Association for Neuro-Oncology (EANO) и European Federation of Neurological Societies (EFNS) в качестве прогностически неблагоприятных признаков включены отсутствие делеции 1p/19q (для олигодендроглиом) и отсутствие мутации генов IDH1/IDH2 (для астроцитом) [10; 12].

С учетом набора тех или иных прогностических признаков каждый пациент может быть зачислен в благоприятную или неблагоприятную прогностическую группу.

Как правило, за наличие одного неблагоприятного прогностического фактора пациенту начисляется один балл, далее подсчитывается общая сумма баллов путем простого арифметического сложения, при этом пациенты с суммой баллов ≤ 2 (или ≤ 3) попадают в благоприятную прогностическую группу, а пациенты с суммой баллов > 2 (или > 3) — в неблагоприятную прогностическую группу. Принадлежность больного к той или иной прогностической группе учитывается при выборе тактики лечения [2; 5; 6; 10].

Общие принципы лечения внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности (grade II). Несмотря на неагрессивное течение опухолевого процесса и относи-

тельно большие значения медианы общей выживаемости (7—10 лет и более) при отсутствии радикально выполненной хирургической операции прогноз для жизни остается неблагоприятным. Поэтому существующие стандарты рекомендуют на первом этапе комплексного лечения проводить максимально возможную резекцию объемного образования, при этом, если это невозможно даже при принадлежности пациентка к неблагоприятной прогностической группе, лечение начинают с частичной (субтотальной) резекции опухоли или проведения открытой/стереотаксической биопсии (с целью морфологической верификации диагноза) [2; 4—6; 10; 12; 13].

Для случаев минимального проявления клинической симптоматики и практически полного отсутствия неблагоприятных прогностических факторов (≤ 1), при условии, что существует возможность радикального удаления опухолевого образования, нет утвержденных стандартов ведения таких пациентов.

В подобной клинической ситуации возможно проведение активного наблюдения (без проведения биопсии) с регулярным контролем процесса (каждые 3—6 месяцев) при помощи методов нейровизуализации (МРТ, ПЭТ/КТ) до наступления прогрессирования заболевания, после чего начинают лечение [2; 4; 5]. NCCN рекомендует проводить активное наблюдение без лечения в единичных случаях у больных с благоприятным прогнозом заболевания [10].

Проведение лучевого этапа лечения или химиотерапии не начинают без данных гистологии [2; 4—6; 10; 12; 13]. У пациентов с радикально удаленной опухолью при их принадлежности к благоприятной прогностической группе дальнейшее лечение не проводят, а рекомендует активное наблюдение с регулярным контролем процесса (каждые 3—6 месяцев) при помощи МРТ и/или ПЭТ/КТ. Те пациенты, которые принадлежат к неблагоприятной прогностической группе даже при наличии тотальной резекции образования на 1 этапе лечения, в дальнейшем получают лучевую терапию и/или химиотерапию. В группе больных, у которых невозможно выполнение полного удаления опухолевого процесса, независимо от принадлежности к прогностической группе проводятся следующие этапы лечения (радиотерапия, химиотерапия) [2; 5; 6; 10]. Пациентам с олигодендроглиомой и олигоastroцитомой чаще рекомендуют химиотерапию, т.к. данные подтипы опухоли более чувствительны к этому виду лечения за счет олигодендроглиального компонента (в олигодендроглиомах чаще присутствует коделеция 1p/19q) [2; 5; 6; 10; 12]. При лечении пациентов с ГНСЗ (первичная опухоль) используются несколько схем химиотерапии, а именно: PCV (ломустин + прокарбазин + винкристин), фотемустин (монотерапия), темозоломид (монотерапия) [2; 5; 6; 10; 12; 13], а при прогрессировании опухолевого процесса помимо вышеприведенных схем рекомендовано также применять ломустин или кармустин (монотерапия), схемы химиотерапии с включением препаратов платины (карбоплатин, тенипозид, цисплатин, эпопозид) [10]. Радиотерапия при ГНСЗ независимо от гистологических и генетических особенностей опухоли чаще проводится на 2 этапе лечения после хирургического вмешательства ввиду наибольшей эффективности по сравнению с химиотерапией [2; 4—6; 10; 12] или при прогрессировании опухолевого процесса [2; 4—6; 10; 12; 13].

Радиотерапия при лечении внутримозговых супратенториальных инфильтративных глиом головного мозга низкой степени злокачественности (grade II). Современные стандарты лечения рекомендуют проводить лучевую терапию до суммарной очаговой дозы (СОД) 50—54Гр [2; 4—6; 12] или 45—54Гр [10] с подводимой дозой за одну фракцию 1,8—2Гр [2; 4—6; 10; 12] при ритме облучения 5 раз в неделю ежедневно с 2-дневным перерывом после 5 фракций.

При этом наилучшим вариантом проведения лучевой терапии, позволяющим избежать нежелательных побочных явлений (острых и поздних радиационных повреждений), является CRT (конформная лучевая терапия) или IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности) [12]. В объем облучения необходимо включать остаточную опухоль (GTV) (или ложе опухоли) и зону субклинического возможного распространения опухолевого процесса (CTV), которая, как правило, формируется за счет отступа к наружной границе GTV на 1—2 см [10].

Необходимо отметить, что влиянию радиотерапии на эффективность комплексного лечения были посвящены несколько крупных проспективных рандомизированных исследований, итоговые результаты которых были не так однозначны.

Две исследовательские работы (EORTC 22844 и NCCTG/RTOG/ECOG) были посвящены изучению влияния СОД на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с ГНСЗ. В исследовании EORTC 22844 после выявления опухолевого образования выполнялось хирургическое вмешательство, в дальнейшем проводилась лучевая терапия с СОД 45Гр и 59,4Гр, а в исследовании NCCTG/RTOG/ECOG при лечении первичной опухоли после хирургического лечения проводили лучевую терапию с итоговой СОД 50,4Гр и 64,8Гр (в обоих исследовательских работах доза за фракцию составила 1,8Гр, ритм облучения 5 дней в неделю).

Согласно представленным результатам достоверно значимых различий для 5-летней безрецидивной и 5-летней общей выживаемости получено не было [8; 11]. В исследовании 22845 оценивалось время проведения радиотерапии при лечении больных с ГНСЗ. Так, в одну группу были помещены больные, у которых после хирургического лечения не было лучевой терапии или химиотерапии до наступления прогрессирования (лучевая терапия проводилась после выявления рецидива или продолженного роста опухоли), а в другую пациенты, которые после хирургической операции получали лучевую терапию. И в одной, и в другой группе пациенты получали одинаковое лучевое лечение (СОД 54Гр, доза за фракцию 1,8Гр, ритм облучения 5 дней в неделю). Согласно итоговым результатам лучевая терапия, проведенная после операции, улучшала значение показателя 5-летней безрецидивной выживаемости, но не оказала значимого влияния на показатель 5-летней общей выживаемости [15]. В 2014 г. были представлены 12-летние результаты исследования RTOG 9802, в котором оценивалось значение химиолучевого лечения.

В начале исследования пациенты были рандомизированы на две группы. В первую группу вошли больные, получившие при лечении первичной опухоли хирургическое лечение с последующей лучевой терапией и химиотерапией, а во вторую группу — больные только с хирургическим вмешательством и последующей лучевой терапией. При этом нужно отметить, что все пациенты, у кото-

рых оценивалось влияние химиолучевого лечения или только лучевой терапии после операции, относились к прогностически неблагоприятной группе. Лучевая терапия проводилась согласно существующим стандартам (СОД 54Гр, доза за фракцию 1,8Гр), а в качестве химиотерапии была использована схема PCV (ломустин + прокарбазин + винкристин) (6 курсов).

Согласно представленным данным значение показателя 12-летней выживаемости достоверно лучше в группе, где проводились химиотерапия и лучевая терапия, по сравнению с группой, где была использована в качестве адьювантного лечения только лучевая терапия. Важно отметить, что улучшение результатов общей 12-летней выживаемости отмечалось во всех гистологических подтипах инфильтративных супратенториальных глиом низкой степени злокачественности [14].

Заключение. Проведенный анализ доступной информации позволяет констатировать, что в настоящее время наряду с хирургическим вмешательством лучевая терапия и химиолучевое лечение оказывают значимое влияние на результат лечения. Проведение лучевой терапии на первичную опухоль увеличивает продолжительность времени до начала прогрессирования процесса. Использование же комбинации химиотерапии и лучевой терапии в качестве адьювантного послеоперационного лечения оказывает достоверное значимое влияние на продолжительность жизни пациентов с подтвержденным диагнозом внутримозговой инфильтративной глиомы низкой степени злокачественности. Последние результаты исследований свидетельствуют о необходимости более широкого использования лучевой терапии и химиотерапии в рамках комплексного лечения глиом низкой степени злокачественности с учетом не только клинических и морфологических прогностических факторов, но и ряда генетических особенностей данных опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Абсалямова О.В. Клиническое значение генетических характеристик олигодендроглиальных опухолей: дисс. ... канд. мед. наук / ГУ «Российский онкологический научный центр РАМН». М., 2009.
- [2] Ассоциация нейрохирургов России. Клинические рекомендации по лечению первичных опухолей центральной нервной системы. М., 2013. URL: <http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/tumors.pdf>.
- [3] Измаилов Т.Р., Паньшин Г.А., Даценко П.В. Опухоли головного мозга. Общие принципы современной диагностики и лечения // Поволжский онкологический вестник. 2010. № 3. С. 9—14.
- [4] Лучевая терапия в онкологии: руководство / Эрик К. Хансен, Мэк Роач III; пер. с англ. под ред. А.В. Черниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- [5] Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с первичными опухолями головного мозга. М., 2014. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/32vz-rek.pdf>.
- [6] Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSCCO) / под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2014. С. 48—74.

- [7] Смолин А.В., Бекяшев А.Х., Кобяков Г.Л. и др. Первые результаты Российского много-центрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом // Современная онкология. 2014; 02: 50—55.
- [8] Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R. et al. 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.
- [9] Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon, 2007.
- [10] National Comprehensive Cancer Network Guidelines / version 1.2015 // 2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
- [11] Shaw E., Arusell R., Scheithauer B. et al. 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.
- [12] Soffietti R., Baumert B.G., Bello L. et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force // *Eur J Neurol* 2010; 17: 1124—33.
- [13] Stupp G., Brada M., van den Bent M.J. et al. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3: iii93—101.
- [14] Van den Bent M.J. Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma // *Neuro Oncol.* 2014 Dec;16(12):1570—4.
- [15] Van den Bent M.J., Afra D., de Witte O. et al. 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.

RADIOTHERAPY AS A PART OF MULTI-MODALITY TREATMENT OF SUPRATENTORIAL INFILTRATIVE LOW-GRADE CEREBRAL GLIOMAS (GRADE II) IN ADULTS. LONG-TERM RESULTS

**S.M. Milyukov¹, N.V. Kharchenko¹, M.A. Kunda¹,
Z.S. Tsallagova², G.M. Zapirov¹, A.A. Morgunov²,
T.R. Izmailov²**

¹Department of oncology and roentgenoradiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

²Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia
Profsoyuznaya str., 86, Moscow, Russia, 117997

The article presents the results of analysis of the relevant publications and research works over the last 20 years, devoted to the value of radiation therapy in the treatment of low-grade gliomas. This literature review reflects the role and place of radiation therapy in the treatment of such patients according to the latest research data and modern standards of treatment developed by the most authoritative scientific institutes and international research groups.

Key words: low-grade cerebral gliomas (Grade II), radiation therapy, multi-modality treatment, prognostic factors, progression-free survival, overall survival.

REFERENCES

- [1] *Absalyamova O.V.* Clinical value of the genetic features of oligodendroglial tumors: PhD dissert ... Med Sci. GU "the Russian oncological scientific center, RAMS". Moscow, 2009.
- [2] The Association of neurosurgeons of Russia. Clinical practice guidelines for the treatment of primary tumors of the central nervous system. Moscow, 2013. URL: <http://ruans.org/Files/Pdf/Guidelines/tumors.pdf>.
- [3] *Izmailov T.R., Pan'shin G.A., Datsenko P.V.* Brain Tumors. General principles of modern diagnostics and treatment. *Volga journal of Cancer*, 2010. № 3. P. 9—14.
- [4] Radiation therapy in Oncology: manual / Eric K. Hansen, Mack Roach III. Transl. from English. Ed. A.C. Chernichenko. M.: GEOTAR-Media, 2014.
- [5] All-Russian Union of public associations "Association of Russian oncologists". Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with primary brain tumors. Moscow, 2014. URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/32vz-rek.pdf>.
- [6] Practical recommendations for drug treatment of malignant tumors (RUSCCO). Ed. V.M. Moiseenko. M.: Society of oncologists-chemotherapists, 2014. P. 48—74.
- [7] *Smolin A.V., Bekyashev A.Kh., Kobayakov G.L. et al.* First results of the Russian multicenter study on epidemiology of malignant gliomas. *Modern Oncology*. 2014. № 2. P. 50—55.
- [8] *Karim A.B., Maat B., Hatlevoll R. et al.* 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.
- [9] *Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al.* WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon, 2007.
- [10] National Comprehensive Cancer Network Guidelines. version 1.2015. 2015. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
- [11] *Shaw E., Arusell R., Scheithauer B. et al.* 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.
- [12] *Soffiatti R., Baumert B.G., Bello L. et al.* Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1124—33.
- [13] *Stupp G., Brada M., van den Bent M.J. et al.* High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3: iii93—101.
- [14] *Van den Bent M.J.* Practice changing mature results of RTOG study 9802: another positive PCV trial makes adjuvant chemotherapy part of standard of care in low-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2014 Dec;16(12):1570—4.
- [15] *Van den Bent M.J., Afra D., de Witte O. et al.* 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.