

## АДЪЮВАНТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕМОЗОЛОМИДА (ТЕМОДАЛА) И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В РЕЖИМЕ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.С. Балканов<sup>1</sup>, Н.Н. Петрушкина<sup>1</sup>, Р.Г. Савкова<sup>2</sup>, Р.Г. Дударова<sup>2</sup>, А.М. Киселев<sup>1</sup>, А.В. Рыболовлев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

<sup>2</sup>Московский областной онкологический диспансер

Глиобластома является самой распространенной злокачественной опухолью головного мозга. Результаты лечения глиобластомы после её хирургического удаления с последующим применением лучевой терапии в режиме стандартного фракционирования и химиотерапии темозоломидом (темодалом) остаются малоутешительными. Мы изучили эффективность применения адъювантной лучевой терапии на 59 пациентах в режиме гипofракционирования в самостоятельном режиме и в сочетании с применением темозоломида. Отмечено достоверное увеличение однолетней и двухлетней выживаемости.

**Ключевые слова:** глиобластома, лучевая терапия в режиме гипofракционирования, темозоломид.

### ADJUVANT RADIATION AND TEMOZOLIMIDE (TEMODAL) THERAPY USING HYPOFRACTIONATION SCHEDULE IN PATIENTS WITH CEREBRAL GLIOBLASTOMA

A.S. Balkanov<sup>1</sup>, N.N. Petrushkina<sup>1</sup>, R.G. Savkova<sup>2</sup>, R.G. Dudarova<sup>2</sup>, A.M. Kiseliyov<sup>1</sup>, A.V. Rybolovlev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

<sup>2</sup>Moscow Regional Oncologic Dispensary

Glioblastoma is the most prevalent malignant cerebral tumor. The outcome of its treatment after surgical resection with subsequent radiation using standard fractionation regimen and temozolomide (temodal) chemotherapy schedule remains not very consoling. We investigated the efficiency of adjuvant radiation therapy in 59 patients using its independent hypofractionation schedule and its combination with temozolomide. The reliable increase of a year- and two-year survival was noticed.

**Key words:** glioblastoma, radiation therapy in hypofractionation schedule, temozolomide.

Глиобластома является наиболее часто диагностируемой опухолью центральной нервной системы (ЦНС): она составляет почти половину всех ежегодно выявляемых опухолей головного мозга [1]. До последнего времени золотым стандартом лечения глиобластомы считался комбинированный способ, включающий хирургическое удаление опухоли с последующим адъювантным курсом лучевой терапии (аЛТ) в режиме стандартного фракционирования дозы облучения (РОД – 2 Гр, пять фракций в неделю; СОД – 60 Гр). Продолжительность жизни пациентов с глиобластомой после применения комбинированного лечения в среднем не превышала 12-14 месяцев, а одно- и двухлетняя выживаемость составляла 40 и 12% соответственно [4].

В 1984 г. в Великобритании был впервые предложен химиотерапевтический препарат «Темозоломид» («Темодал»), который оказался эффективным при лечении рецидива глиобластомы [3], возникшего после комбинированного лечения. Позже было установлено, что применение этого препарата во время аЛТ (стандартный режим фракционирования) и/или после её завершения также приводит к существенному росту выживаемости этих больных [10, 11]. Вместе с тем появляются публикации о недостаточной эффективности применения темозоломида у пациентов с глиобластомой, если аЛТ у них осуществлялась в стандартном режиме [5].

Альтернативным способом повышения эффективности лечения опухолей является изменение режима

фракционирования дозы облучения во время проведения аЛТ [2]. Но при глиобластоме пока не удалось получить доказательств тому, что использование режима гипофракционирования дозы облучения в процессе аЛТ приводит к повышению выживаемости таких пациентов даже при условии использования самых последних достижений в планировании облучения [6, 7]. В России мы не встретили публикаций, где были бы изучены результаты применения темозоломида у больных с глиобластомой, которым аЛТ проводилась в режиме гипофракционирования.

В настоящей работе проведен анализ двухлетней выживаемости пациентов с глиобластомой головного мозга, у которых после удаления опухоли был проведен курс аЛТ в режиме гипофракционирования дозы облучения, во время и/или сразу после завершения которого применялся темозоломид.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 59 пациентов, у которых после морфологического исследования удаленной опухоли головного мозга была диагностирована глиобластома. Необходимым условием включения пациентов являлось их хорошее физическое состояние (индекс Карновского более 70%). Лучевое лечение осуществлялось на аппарате дистанционной гамма-терапии РОКУС-АМ, его начинали не ранее чем через четыре недели после хирургического вмешательства.

Предлучевая подготовка осуществлялась по данным МРТ или РКТ, выполненных как до, так и после операции. Границы мишени располагались на расстоянии 1,5-2 см от края послеоперационной кисты. Размеры и количество полей облучения планировали таким образом, чтобы 85-90% изодозная кривая располагалась на границе мишени. У всех пациентов при проведении аЛТ применялся режим гипофракционирования дозы облучения, предусматривающий применение разовой очаговой дозы 2,5 Гр пять раз в неделю. Облучение продолжали до суммарной очаговой дозы 50-55 Гр. Все пациенты во время аЛТ получали дексаметазон внутримышечно однократно в суточной дозе 4-8 мг.

У 34 больных, включенных в 1-ю группу, в процессе и/или сразу после аЛТ применялся темозоломид (в пяти наблюдениях его использовали как одновременно с аЛТ, так и сразу после её завершения; в 29 – только после завершения аЛТ); во время аЛТ ежедневно использовали темозоломид по 75 мг/м<sup>2</sup>; после аЛТ больные получали шесть курсов монотерапии по схеме 200 мг/м<sup>2</sup> ежедневно с первого по пятый день 28-дневного курса. У 25 больных темозоломид в качестве компонента адъювантного лечения не применялся (2-я группа). Эффективность использования препарата оценивали по результатам анализа однолетней и

двухлетней выживаемости с использованием формулы Каплан–Мейера. Статистически значимых различий по полу и возрасту среди пациентов, включенных в 1-ю и 2-ю группы, не было (см. таблицу). Медиана возраста больных в обеих группах составляла 50 лет.

## Сравнительная характеристика пациентов в 1-й и 2-й группах по полу и возрасту

Показатели		1-я группа (n=34)		2-я группа (n=25)	
		абс.	%	абс.	%
Возраст ≥ 60 лет		7	21	6	24
Возраст < 60 лет		27	79	19	76
Пол	мужчины	18	53	16	64
	женщины	16	47	9	36

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа двухлетней выживаемости в группе из 59 больных с глиобластомой, которые получали аЛТ в режиме гипофракционирования, представлены на рис. 1. Установлено, что медиана выживаемости в этой группе составила 13 месяцев. Однолетняя выживаемость равнялась 53%, двухлетняя – 25%.

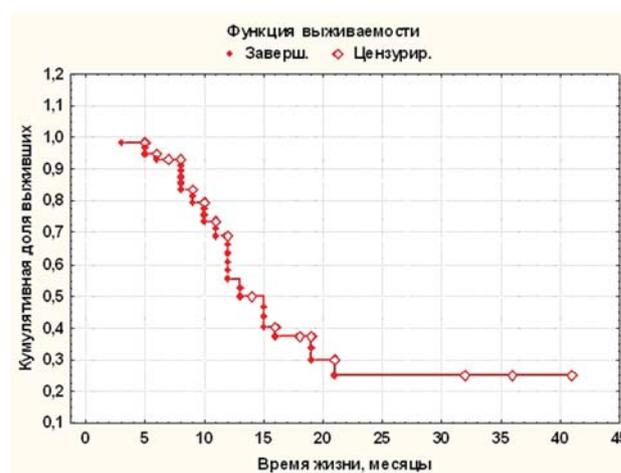
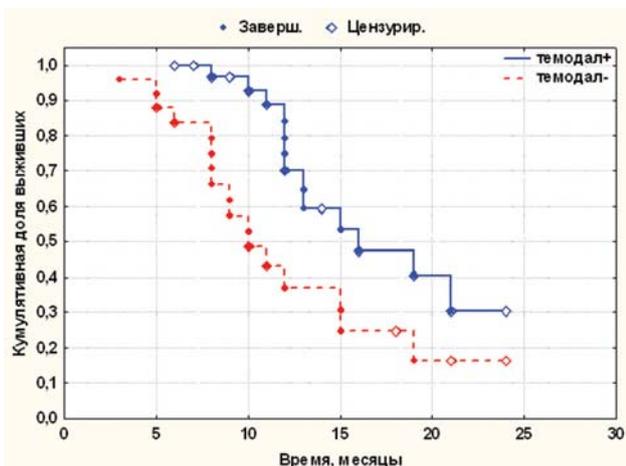


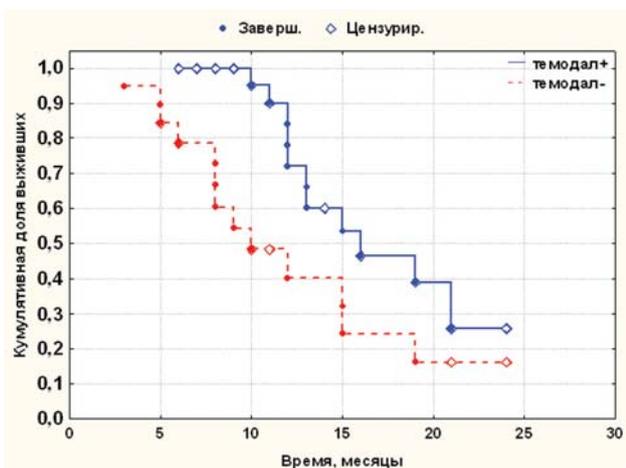
Рис. 1. Двухлетняя выживаемость пациентов с глиобластомой головного мозга, которым проведена адъювантная лучевая терапия в режиме гипофракционирования

Однолетняя выживаемость среди 34 пациентов, у которых в качестве одного из основных компонентов адъювантного лечения использовался темозоломид, составила 65% и оказалась достоверно выше (37%;  $p < 0,003$ ), чем однолетняя выживаемость среди 25 пациентов, у которых этот препарат не использовался (рис. 2). Двухлетняя выживаемость в 1-й группе (30,5%) также оказалась достоверно выше ( $p < 0,008$ ), чем во 2-й (16,4%). Медиана выживаемости в 1-й группе составила 15,6 месяцев, во 2-й – 10.



**Рис. 2.** Однолетняя и двухлетняя выживаемость пациентов с глиобластомой в зависимости от использования темозоломида

Анализ выживаемости в зависимости от применения темозоломида в разных возрастных группах удалось провести только среди пациентов в возрасте до 60 лет (рис. 3), так как среди включенных в данное исследование оказалось всего 13 пожилых больных.



**Рис. 3.** Двухлетняя выживаемость пациентов с глиобластомой в средней возрастной группе в зависимости от применения в качестве компонента адъювантного лечения темозоломида

На рис. 3 видно, что однолетняя выживаемость пациентов среднего возраста в 1-й группе составила 66% и была достоверно ( $p=0,012$ ) выше, чем во 2-й (40%). Двухлетняя выживаемость также была достоверно ( $p=0,028$ ) выше среди больных, у которых в качестве компонента адъювантного лечения использовался темозоломид: в 1-й группе – 26%, во 2-й – 16%. Медиана выживаемости пациентов среднего возраста в 1-й группе составила 15,5 месяцев, во 2-й – 9,7.

До последнего времени повышение эффективности лечения глиобластомы головного мозга, несмотря на совершенствование методик хирургического вме-

шательства, планирования и проведения аЛТ, оставалось самой актуальной проблемой нейроонкологии. Так, например, использование самых последних достижений в нейрохирургии, позволяющих выполнять резекцию до 98% опухоли и значительно улучшать качество жизни пациента, дает возможность увеличить продолжительность жизни лишь с 8,8 месяцев до 13 [9]. Применение при проведении аЛТ более совершенных методик планирования облучения, позволяющих резко снизить повреждение критических зон головного мозга и несколько повысить дозу облучения в резидуальной опухоли [8], не привело к существенному росту продолжительности жизни больных.

Использование темозоломида сначала у пациентов с рецидивом глиобластомы, а затем в виде компонента адъювантного лечения пациентов с первично выявленной глиобластомой впервые за последние годы привело к достоверному росту выживаемости [10, 11]. По результатам уже проведенных исследований установлено, что применение темозоломида в сочетании с адъювантной лучевой терапией в стандартном режиме увеличивает двухлетнюю выживаемость больных до 26,5% (двухлетняя выживаемость у пациентов, не получавших темозоломид, составила 10,4%). В этом исследовании авторы [2] использовали лучевую терапию в режиме стандартного фракционирования дозы облучения, т.е. процедура проводилась 5 раз в неделю по 2 Гр. Известно, что увеличение дозы облучения за фракцию и ассоциированное с этим уменьшение количества фракций (режим гипофракционирования) в ряде случаев приводит к улучшению результатов комплексного лечения у пациентов с так называемыми радиорезистентными опухолями и сокращает сроки пребывания больных в стационаре. Это относится к опухолям, которые способны в короткий срок восстанавливать большую часть повреждений, вызванных облучением, что резко снижает эффективность применения этого вида лечения. Считается, что глиобластома как раз является опухолью с высокой степенью радиорезистентности.

С целью преодоления этого феномена при проведении адъювантного курса лучевой терапии мы использовали режим гипофракционирования, предполагающий увеличение разовой дозы облучения до 2,5 Гр. У 34 пациентов одновременно с аЛТ в режиме гипофракционирования и/или сразу после её завершения применяли темозоломид, что привело к достоверному росту одно- (65%) и двухлетней (35%) выживаемости по сравнению с теми больными, у которых этот препарат не использовался.

Полученные данные со всей очевидностью свидетельствуют о том, что темозоломид является важнейшим компонентом адъювантного лечения у пациентов с глиобластомой головного мозга. Если раньше было доказано, что использование этого препарата способ-

но достоверно повысить эффективность лечения при применении АЛТ в стандартном режиме, то теперь ясно, что и в случае применения режима гипофракционирования при АЛТ сохраняется позитивное влияние на двухлетнюю выживаемость использования темозоломида как компонента адъювантного лечения.

Известно, что возраст больных с глиобластомой является важнейшим фактором, определяющим результаты комплексного лечения, поэтому мы попытались изучить эффективность использования темозоломида у пациентов разных возрастных групп. Однако из-за небольшого числа пожилых больных, включенных в настоящее исследование, нам не удалось провести статистический анализ влияния темозоломида на их выживаемость. Результаты, полученные при анализе выживаемости среди пациентов средней возрастной группы, однозначно показывают, что применение темозоломида приводит к достоверному росту однолетней и двухлетней выживаемости до 66 и 26% соответственно.

Таким образом, использование у пациентов с глиобластомой адъювантного лечения, включающего курс лучевой терапии в режиме гипофракционирования (РОД 2,5 Гр) и применение темозоломида, приводит к значительному росту одно- и двухлетней выживаемости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балканов А.С., Савкова Р.Ф., Дударова Р.Г. и др. Некоторые показатели заболеваемости опухолями ЦНС жителей Московской области с 1998 по 2003 г. // Нейрохирургия. 2007. №3. С.83-86.
2. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практич. онкол. 2003. №1. С.15-24.
3. Brada M., Hoang-Xuan K., Rampling R. et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse // Ann. Oncol. 2001. V.12 No.2 P.149-150.
4. Burger P.C. Malignant astrocytic neoplasms: classification, pathologic anatomy, and response to treatment // Seminars Oncol. 1986. V.13, No.1. P.16-26.
5. Dobeibower M.C., Bernett O.L., Nordal R.A. et al. Patterns of failure for glioblastoma multiforme following concurrent radiation and temozolomide // J. Med. Imag. Radiat. Oncol. 2011. V.55. P.77-81.
6. Gil-Salu J.L., Roman R., Benitez E. et al. Survival analysis following the addition of temozolomide to surgery and radiotherapy in patient with glioblastoma multiforme // Neurocirugia (Astur). 2004. V.15, No.2. P.144-150.
7. Lanzetta G., Campanella C., Rozzi A. et al. Temozolomide in radio-Chemotherapy combined treatment for newly diagnosed glioblastoma multiforme: phase II clinical trial // Anticancer Res. 2003. V.23, No.6D. P.5159-5164.
8. Naravana A., Yamada J., Berry S. et al. Intensity – modulated radiotherapy in high-grade gliomas: clinical and dosimetric results // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. V.64, No.3. P.892-897.
9. Pang B., Wan W., Lee C. et al. The role of surgery in high grade glioma – is surgery resection justified / A review of the current knowledge // Ann. Acad. Med. 2007. V.36, No.5. P.358-362.
10. Stupp R., Mason W.P., Bent M. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // New Engl. J. Med. 2005. V.352, No.10. P.987-996.
11. Stupp R., Tonn J., Brada M. et al. High – grade malignant glioma: clinical practice guidelines for diagnosis? Treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2010. V.21 (Suppl. 5). P.190-193.