

- #0034 / M. Al-Sarraf, C.B. Scott, R. Ahmad // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.- 1992.- P. 11.
17. Biakhov M. A randomized phase II trial of Таксотер (TXT) with cisplatin (CDDP) or TXT with 5-fluorouracil (5FU) in patients (pts) with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Biakhov, P. Shah, J. Betka // Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.- 2000.- Vol. 19.- P. 419a.
18. Canetta R. Carboplatin: current status and future prospects / R. Canetta, K. Bragman, L. Smaldone // Cancer Treat. Rev.- 1988.- Vol. 15 (suppl. B).- P. 17.
19. Clavel M. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and vincristine with or without cisplatin in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck / M. Clavel, F. Cognetti, P. Dodian // Cancer.- 1987.- Vol. 60.- P. 1173.
20. Colevas A.D. A phase II trial of palliative docetaxel+5-fluorouracil for squamous-cell cancer of the head and neck / A.D. Colevas, S. Adak, P.C. Amrein // Ann. Oncol.- 2000.- Vol. 11.- P. 535-539.

УДК 616.831-006.494-089.168.1-08-059:615.28.849

© А.Ю. Штефан, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов

А.Ю. Штефан, Д.Д. Сакаева, Ф.Ф. Муфазалов
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕНИПОЗИДА В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ
 ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

С целью повышения эффективности комбинированной терапии больных злокачественными глиомами авторами предложено применение в схемах послеоперационной лучевой терапии цитостатика тенипозид.

Результаты исследования показали, что использование тенипозид в качестве радиомодификатора эффективно, не требует дополнительных затрат и весьма перспективно для дальнейшего изучения. Простота применения цитостатика и низкий профиль его токсичности позволяют проводить лечение в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: злокачественные глиомы, лучевая терапия, химиолучевое лечение, анапластическая олигодендроглиома, анапластическая олигоастроцитомы анапластическая астроцитомы, глиобластома.

A.Y. Shtefan, D.D. Sakaeva, F.F. Mufazalov
**EFFECTIVENESS OF TENYPOSIDE IN CHEMORADIOTHERAPY
 OF MALIGNANT GLIOMA**

Results stay unsatisfactory in spite of modern strategy of patients treatment with malignant supratentorial glioma based on high technology of surgical, radial and also medicinal treatment. Application of tenyposide's cytostatic agent in circuitry of postoperative radiotherapy was suggested by the authors for the purpose of effectiveness increase of patients' combined therapy with malignant glioma.

Findings of investigation showed that use of tenyposide as radiomodifier is effective, safe, well withstood, it doesn't demand any additional spending except the cost of medicine itself and it's highly perspective for further inquiry. Usability of cytostatic agent and low profile of its toxicity allow to carry out out-patient treatment.

Key words: malignant glioma, chemo radiotherapy, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic oligoastrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma, radiotherapy.

Лечение истинно злокачественных глиом (ЗГ) головного мозга остается неблагоприятным делом и очень серьезной проблемой в современной нейроонкологии. Отмечается повсеместная и неуклонная тенденция к увеличению показателей заболеваемости и смертности. В России по некоторым прогнозам заболеваемость в ближайшее время составит 127 тыс. новых случаев в год [3]. Пик заболеваемости приходится на активный работоспособный возраст, а отдаленные результаты лечения по-прежнему весьма удручающие.

Современная стратегия лечения основана на междисциплинарном подходе и включает хирургическое вмешательство, лучевую и лекарственную терапию [3]. Основным методом лечения остается комбинированный, ко-

гда по возможности сочетается максимально радикальная операция и, как правило, лучевая терапия (ЛТ) в радикальных дозах. Средняя продолжительность жизни после комбинированного лечения у пациентов с анапластическими астроцитомами составляет 24 месяца, у пациентов с глиобластомами – 8-10 месяцев [3, 4]. Причины низкой эффективности лечения этой группы опухолей носят двоякий характер. С одной стороны, тотальное удаление глиомы затруднено вследствие глубокой микроинвазии опухоли в жизненно важные центры. С другой стороны, глиомы III-IV степени злокачественности обладают низкой радиочувствительностью, и послеоперационная ЛТ не позволяет добиться летального повреждение клеток, формирующих остаток опухоли

[1, 3]. Поэтому зачастую комбинированный метод дополняется химиотерапией [3].

Одним из наиболее реальных методов повышения эффективности комбинированного лечения ЗГ в ближайшей перспективе является химиолучевое лечение (ХЛЛ) [3]. Наиболее обосновано при этом одновременное химиолучевое воздействие. Теоретические основы одновременного ХЛЛ практически не разработаны, поскольку еще не проведены соответствующие рандомизированные исследования. По этой же причине стандартных программ химиолучевой терапии ЗГ не существует. Вместе с тем ХЛЛ должно решать 3 основные задачи: аддитивность, радиосенсибилизация и обеспечение удовлетворительной переносимости терапии без редукции основного метода – облучения по суммарной дозе и без увеличения общей продолжительности курса лечения. В противном случае (из-за токсичности цитостатиков и/или тяжести лучевых повреждений) при затягивании лечения свыше 6-7 недель становится возможной репопуляция опухолевых клеток, что ведет к снижению эффективности противоопухолевой терапии [5].

Спектр цитостатиков, используемых в качестве радиосенсибилизаторов, достаточно ограничен. Применение производных подофиллотоксина в этом качестве интересно и обосновано. Тенипозид (вумон) обладает высокой проникающей способностью в ткани. Особенно ценным является способность его проникновения через гематоэнцефалический барьер и высокая растворимость препарата, что отличает его от большинства цитостатиков [2].

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности комбинированной терапии больных злокачественными глиомами путем применения в схемах послеоперационной лучевой терапии цитостатика тенипозид.

Материал и методы

В исследование включено 102 пациента с впервые выявленными морфологически верифицированными злокачественными опухолями головного мозга, находившихся на лечении в клинике радиологии Башкирского республиканского клинического онкологического диспансера с 2002 по 2005 гг. Все больные были предварительно оперированы в нейрохирургических стационарах. Объем проведенных операций составил субтотальное удаление опухоли либо биопсию.

Исследование было проспективным и рандомизированным. Отбор больных прово-

дили сплошным методом в достаточно репрезентативные сроки. Рандомизацию проводили слепым методом (случай/контроль).

Критерии включения: первичные больные ЗГ; ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев; обязательная гистологическая верификация опухоли; отсутствие отдаленных метастазов, статус по ECOG \leq 2; отсутствие лучевой или химиотерапии в анамнезе.

Критерии исключения: инфратенториальная локализация глиом; метакронные и синхронные опухоли.

Непосредственные результаты лечения оценивали по показателям местной излеченности в соответствии с критериями ВОЗ и на основании данных КТ, МРТ, критерий Mc Donald и состояния функции нервной системы. Безопасность и переносимость терапии оценивали в соответствии с критериями CTC-NCIC.

Больные были разделены на 2 группы: в **первой** группе (51 больной) проводилась дистанционная гамма-терапия разовой очаговой дозой 2 Гр 5 раз в неделю до 60 Гр (контроль), **во второй** группе (51 больной) аналогичное лучевое лечение дополнялось назначением тенипозид (вумон) в дозе 50 мг/м² внутривенно ежедневно в 1-3 и 20-22-й дни облучения.

Распределение больных в исследуемых группах в соответствии с общим статусом, полом, возрастом, объемом оперативного вмешательства, а также с морфологией опухоли приведено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных злокачественными глиомами в основной и контрольной группах в зависимости от факторов прогноза

Прогностические факторы		Группа	
		основная	контроль
Статус по ECOG	0 баллов	5	4
	1 балл	11	13
	2 балла	35	34
Пол	Мужчин	25	24
	Женщин	26	27
Средний возраст (M \pm m)		42,9 \pm 11,15	43,3 \pm 11,45
Объем операции	Субтотальное удаление	46	48
	Биопсия	5	3
Морфология	Анапл. астроцитома	8	11
	Анапл. олигодендроглиома	1	6
	Анапл. олигоастроцитома	7	3
	Глиобластома	35	31
Всего ...		51	51

Результаты и обсуждение

При оценке непосредственных результатов лечения оказалось, что выраженность клинического эффекта в группе, где применялся радиомодификатор, была достоверно выше. Эффективность терапии зависела и от морфологии опухоли. Наименьший ответ наблюдался у больных с глиобластомой. Пол-

ный эффект (ПЭ) наблюдался преимущественно у пациентов с меньшим размером новообразования и большим объемом удаленной опухоли. В основной группе ПЭ зарегистрирован у 3 (5,8%) пациентов, в контрольной – у 1 (2%) больного (табл. 2). Частичный эффект (ЧЭ) опухоли в основной группе отмечался у 25 (49%) пациентов, в контрольной группе – у 18 (35,2%) пациентов. Без эффекта (БЭ) или стабилизация процесса наблюдались в основной группе у 43,2% пациентов, в контрольной – у 51%; прогрессия заболевания у 2% и 11,7% соответственно. Таким образом, общая эффективность лечения (ПЭ+ЧЭ) в основной группе составила 54,8%, а в контрольной – 37,3% ($p \leq 0,01$).

Таблица 2

Непосредственные результаты лечения больных злокачественными глиомами

Группы исследования	Количество больных	Эффективность лечения			
		ПЭ	ЧЭ	БЭ	Пр.
Основная	51 (100%)	3 (5,8%)	25 (49%)	22 (43,2%)	1 (2%)
Контрольная	51 (100%)	1 (2%)	18 (35,2%)	26 (51%)	6 (11,8%)

Примечание. Здесь и в табл. 3: ПЭ – полный эффект; ЧЭ – частичный эффект; БЭ – без эффекта; Пр. – прогрессирование заболевания.

Дальнейший анализ был проведен с учетом прогноза заболевания в 2 подгруппах: 1-я подгруппа неблагоприятного прогноза – больные глиобластомами (ГБ) головного мозга; 2-я подгруппа благоприятного и промежуточного прогноза – больные анапластическими олигодендроглиомами (АОД), анапластическими астроцитомами (АА) и анапластическими олигоастроцитомами (АОА) головного мозга.

В основной группе 1-й подгруппы больных с глиобластомами пролечено 35, в контрольной – 31. ПЭ лечения был достигнут только в основной группе у 1 больного, ЧЭ наблюдался у 11 (31,4%) пациентов основной группы и 2 (6,5%) контрольной (табл. 3). У большего количества пациентов обеих групп была зарегистрирована стабилизация процесса, причем в контрольной чаще, чем в основной – 24 (77,4%) против 22 (62,9%) $p \leq 0,01$. Прогрессирование заболевания на фоне лечения имело место у 1 больного основной группы и у 5 больных контрольной группы.

Таблица 3

Непосредственные результаты лечения больных глиобластомами

Группы	Эффективность лечения				Всего больных
	ПЭ	ЧЭ	БЭ	Пр.	
Основная	1 (3%)	11 (31,4%)	22 (62,9%)	1 (3%)	35
Контрольная	-	2 (6,5%)	24 (77,4%)	5 (16,3%)	31

Таким образом, у больных с ГБ в основной группе непосредственный эффект лечения оказался выше, чем в контрольной почти в 5 раз. Следовательно, непосредственные результаты химиолучевого лечения больных глиобластомами головного мозга с применением вумона достоверно лучше, чем при стандартной фокальной лучевой терапии.

В подгруппе промежуточного и благоприятного прогнозов основной группы было пролечено 16 больных (8 – с АА, 1 – с АОД и 7 – с АОА), 6% составили опухоли благоприятного прогноза. В контрольной группе промежуточного и благоприятного прогнозов пролечили 20 больных (АА – 11, АОД – 6 и АОА – 3 пациента), 30% больных составили благоприятную прогностическую группу. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее чувствительными к лечению оказались АОД. Общий непосредственный эффект составил 100% в основной и 85% в контрольной группе (табл. 4). ПЭ получен у 1 (6%) больного АОД в основной группе и у 1 (5%) больного АОД в контрольной группе; ЧЭ – у 5 (25%) больных контрольной группы. У 1 (6%) больного с АОА в основной группе получен полный эффект, у 6 (38%) – частичный. В контрольной же группе ПЭ зарегистрировано не было, а ЧЭ отмечен у 3 (15%) больных. Наиболее резистентными к лечению оказались больные с АА. ЧЭ получен у всех 8 (50%) больных основной группы. В контрольной группе из 11 больных у 8 (40%) отмечен ЧЭ, у 2 (12%) – без эффекта или стабилизация процесса и у 1 (5%) больного на фоне лечения отмечалось прогрессирование заболевания.

Таблица 4

Непосредственные результаты лечения больных ЗГ благоприятного и промежуточного прогнозов

Морфология	Группы	Эффективность лечения				Всего
		ПЭ	ЧЭ	БЭ	Пр.	
АА	Основная	-	8 (50%)	-	-	8 (50%)
	Контрольная	-	8 (40%)	2 (10%)	1 (5%)	11 (55%)
АОД	Основная	1 (6%)	-	-	-	1 (6%)
	Контрольная	1 (5%)	5 (25%)	-	-	6 (30%)
АОА	Основная	1 (6%)	6 (38%)	-	-	7 (44%)
	Контрольная	-	3 (15%)	-	-	3 (15%)
Итого	Основная	2 (12%)	14 (88%)	-	-	16 (100%)
	Контрольная	1 (5%)	16 (80%)	2 (10%)	1 (5%)	20 (100%)

Таким образом, общая эффективность лечения (ПЭ+ЧЭ) в основной группе, где применялся радиомодификатор, составила

100 %, а в контрольной – 85% ($p \leq 0,01$).

Медиана общей выживаемости у больных с неблагоприятным прогнозом, то есть с ГБ, в основной группе составила 12,9 месяца, против контрольной - 10,2 месяца. Безрецидивная медиана выживаемости - 6,9 и 4,5 месяца соответственно. У больных с благоприятным и промежуточным прогнозом в основной группе медиана выживаемости составила 30 месяцев против 28 месяцев в контрольной группе.

Выживаемость без прогрессирования заболевания оценена у всех больных глиобластомами; 6-месячный показатель в основной группе составил 71,4 % (1 больной наблюдался с продолженным ростом опухоли в конце лечения, двое больных вынужденно взяты на реоперацию в связи с активным ростом опухоли и 7 больных наблюдались с сомнительной стабилизацией процесса). Общая выживаемость в основной группе составила 100%.

6-месячная выживаемость без прогрессирования заболевания в контрольной группе ГБ составила 64,5% (прогрессирование заболевания отмечалось у 5 больных на фоне ЛТ и у 5 продолженный рост по окончании курса лечения). Общая выживаемость в контрольной группе составила 87%.

Переносимость терапии оценена у всех пациентов, включенных в исследование. Преобладающей была гематологическая токсичность.

Наблюдались преимущественно лейкопения и тромбоцитопения I-II степени, чаще регистрировалась лейкопения. Достоверных различий в частоте и выраженности побочных эффектов среди пациентов основной и контрольной групп не выявлено. Миелосупрессия носила обратимый характер, возникала чаще на 10-14-е сутки после начала лечения. Гематологическая токсичность III-IV степени не наблюдалась (табл. 5).

Таблица 5
Гематологическая токсичность лучевого и химиолучевого лечения, %

Лейкопения		
Группы исследования	Степень токсичности	
	I	II
Основная	7,8	3,9
Контрольная	9,8	2
Тромбоцитопения		
Группы исследования	Степень токсичности	
	I	II
Основная	0	0
Контрольная	2	0

Пациенты обеих групп предъявляли жалобы на анорексию, умеренно выраженную тошноту, иногда рвоту (табл. 6).

Таблица 6
Гастроинтестинальная токсичность лучевого и химиолучевого лечения, %

Ухудшение аппетита			
Группы исследования	Степень тяжести		
	I	II	III
Основная	82,4	3,9	0
Контрольная	77,4	2	0
Тошнота			
Группы исследования	Степень тяжести		
	I	II	III
Основная	82,4	10,7	2
Контрольная	77,4	6,4	0
Рвота			
Группы исследования	Степень тяжести		
	I	II	III
Основная	5,8	0	0
Контрольная	2	0	0

Заключение

В общей сложности по данному протоколу пролечено более 100 больных. Запланированную программу противоопухолевого лечения удалось выполнить практически полностью у всех пациентов.

Доля «расщепленных» вариантов ЛТ из-за вынужденных перерывов в курсе облучения была одинаковой в обеих исследуемых группах (менее 1 %).

Установлено отсутствие различий в частоте и тяжести токсичности ХЛЛ и одной ЛТ по клиническим, лабораторным и инструментальным данным. Простота применения цитостатика и низкий профиль его токсичности позволяют проводить лечение в амбулаторных условиях. Использование тенипозиды не требовало назначения противорвотных препаратов, что при данной локализации опухоли очень важно из-за риска развития скрытой внутричерепной гипертензии.

Химиолучевое лечение больных злокачественными глиомами с использованием тенипозиды в качестве радиомодификатора эффективно, безопасно, хорошо переносится, не требует никаких дополнительных затрат, кроме стоимости самого препарата, и весьма перспективно для дальнейшего изучения.

Злокачественные глиомы составляют гетерогенную группу опухолей, разнородных по своему тканевому происхождению, биологии, прогнозу и чувствительности к лечебным воздействиям, которая не коррелирует со степенью анаплазии опухоли. Так, крайне неблагоприятный прогноз имеют глиобластомы (IV степени анаплазии) и глиальные опухоли неясного происхождения - астробластома (III-IV степени анаплазии) и глиоматоз мозга (III-IV степени анаплазии). Благоприятный прогноз имеют анапластические олигодендроглиомы (III-IV степени анаплазии), которые чувствительны к лечебному воздействию. Промежуточный прогноз - у анапластической астроци-

томы (III степени анаплазии) и анапластической олигоастроцитомы (III степени анапла-

ЛИТЕРАТУРА

1. Балканов А.С. Первые результаты лучевой терапии в режиме гиперфракционирования в сочетании с ломустином при глиомах III-IV степени злокачественности // Российский онкологический журнал.– 2002.– № 6.– С. 24-26.
 2. Бессмельцев С.С. Вумон (тенипозид) в лечении гематологических и онкологических заболеваний // Современная онкология.– 2004.– Т. 6, № 4.– С. 91-99.
 3. Горбунова В.А. Темодал-новые возможности и перспективы лечения опухолей головного мозга // Фарматека.– 2004.– № 18.– С. 15-20.
 4. Константинова М.М. Современное состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга (интракраниальных опухолей) // Совр. онкология.– 2002.– Т. 4, № 3.– С. 144-149.
 5. Олюшин В.Е. Комплексная терапия злокачественных глиом головного мозга // Тезисы докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов.– Челябинск, 2001.– С. 37-38.
-