
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.831–006.484–08+615.849.11

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПЕРЕМЕННЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ СВЕРХНИЗКИХ ЧАСТОТ И ПОСТОЯННОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Ю.С. Сидоренко, С.В. Григоров, Д.П. Атмачиди

*ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»,
г. Ростов-на-Дону
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63, e-mail: rnioi@list.ru*

Проведен анализ эффективности применения магнитных полей при химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга у 30 больных. Комплексная химиолучевой терапия проводилась после радикального удаления злокачественных глиом головного мозга. Применялось воздействие магнитных полей сверхнизких частот (0,03; 3; 9 Гц) индукцией от 5 до 0,8 мТл, изменяемой по экспоненте, на область гипоталамуса и постоянного магнитного поля индукцией 20 мТл на область операции. Непосредственный клинический эффект (сохранение ремиссии) отмечен у 93,3 % пациентов основной группы, в контрольной группе без магнитотерапии – у 40 % больных, при этом прогрессирование заболевания отмечено у 6,7 % и 46,7 % соответственно ($p < 0,05$). Общая и безрецидивная двухлетняя выживаемость у больных основной группы составила 40,0 % и 20,0 %, что достоверно выше, чем в группе контроля, – 16,7 % и 3,3 % ($p < 0,05$). При этом у больных, получавших магнитотерапию, отмечено меньшее количество токсических осложнений, гематологическая токсичность наблюдалась в 13,3 % случаев против 42,2 % в контрольной группе, диспептический синдром – в 13,6 % против 30,7 %, периферическая нейропатия – в 10 % против 19,2 % наблюдений соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: злокачественные глиомы головного мозга, магнитное поле, адъювантная химиолучевая терапия.

RESULTS OF COMPLEX THERAPY FOR MALIGNANT BRAIN GLIOMAS USING ALTERNATING MAGNETIC FIELDS OF EXTREMELY LOW FREQUENCIES AND CONSTANT MAGNETIC FIELD

Yu.S. Sidorenko, S.V. Grigoryev, D.P. Atmachidi
*Rostov Cancer Research Institute of Russian Medical Technologies
14 Line Street, 63, 344037, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: rnioi@list.ru*

The efficacy of application of magnetic fields in chemoradiotherapy for malignant brain gliomas was analyzed. Thirty patients with malignant brain gliomas underwent radical surgery followed by chemoradiotherapy. The region of hypothalamus was exposed to extremely low-frequency magnetic fields of induction from 5 to 0.8 mT and the surgical region was exposed to 20 mT constant magnetic field. Clinical response was observed in 93.3 % of the magnetic field-treated patients and in 40 % of the control group patients who had not received magnetotherapy. Disease progression was observed in 6.7 % and in 46.7 % of the studied and control group patients, respectively ($p < 0.05$). The 2-year overall and recurrence-free survival rates were 40.0 % and 20.0 % in the studied group patients and 16.7 % and 3.3 % in the control group patients ($p < 0.05$). Toxic complications were observed less frequently in magnetotherapy-treated patients than in the control group patients (hematological toxicity: 13.3 % versus 42.2 %, dyspeptic syndrome: 13.6 % versus 30.7 %, peripheral neuropathy: 10 % versus 19.2 %) ($p < 0.05$).

Key words: malignant brain gliomas, magnetic field, adjuvant chemoradiation therapy.

В России частота опухолей мозга составляет 10 случаев на 100 000 населения, причем более половины из них составляют внутримозговые новообразования. У взрослого населения

40–46 % от всех первичных опухолей головного мозга составляют глиомы, из них 55 % являются злокачественными. Из глиальных опухолей наиболее велика доля глиобластом (16,7 %), а также

астроцитом (17,9 %), причем злокачественные формы астроцитом в 1,3 раза преобладают над доброкачественными среди лиц мужского пола и в 2 раза – среди женщин [4].

За последнее десятилетие, благодаря развитию нейроанестезиологического пособия и совершенствованию микрохирургической техники, достигнуты большие успехи в хирургическом лечении вне мозговых опухолей (аденом гипофиза, менингиом и др.), но проблема лечения больных злокачественными глиомами остается в значительной степени нерешенной, а результаты – малоутешительными [6, 11]. Несмотря на значительные достижения в нейрохирургической технике и внедрение в нейроонкологическую практику новых цитостатиков, средняя продолжительность жизни больных злокачественными глиомами головного мозга составляет 12 мес, 1-годовая выживаемость не превышает 68 %, 2-летняя – 27 %, 3-летняя – 4,3 % [4, 7]. Современные методы лечения (брахитерапия, нейтронзахватная терапия, гипертермия и фотодинамическая терапия, иммунотерапия, векторные лучевая и химиотерапия, модификации генной терапии) пока не привели к существенным изменениям в показателях выживаемости у больных злокачественными образованиями ЦНС [1, 9, 10], в связи с чем ведущими нейрохирургами мира сформулировано два постулата, кардинально меняющих подходы к лечению злокачественных глиом головного мозга: 1) признана необходимость исследования методик воздействия не столько на удаляемую опухоль, сколько на окружающую опухоль глиальную ткань; 2) злокачественные глиальные опухоли необходимо рассматривать как системное заболевание ЦНС с соответствующими системными терапевтическими подходами [8].

В последние годы наметилась тенденция к более широкому использованию магнитных полей в качестве компонента комплексной терапии опухолей, механизм воздействия которых направлен как непосредственно на злокачественную опухоль, так и на адаптационные и защитные системы организма больного [3]. Воздействие магнитного поля на головной мозг в качестве компонента комплексной терапии злокачественных глиом представилось нам

целесообразным, поскольку отвечает самым современным требованиям, предъявляемым к терапии злокачественных глиом головного мозга: магнитное поле воздействует на перифокальную глию, оказывая цитостатический, противоотечный, противовоспалительный эффект, повышая эффективность и снижая токсичность химиолучевой терапии, магнитное поле воздействует и на гипоталамус, реализуя системный эффект повышения неспецифической и противоопухолевой резистентности организма больного [2].

Материал и методы

Основой исследования послужили данные о 60 больных злокачественными глиальными опухолями головного мозга (ЗГГМ), находившихся на лечении в отделении опухолей ЦНС Ростовского научно-исследовательского онкологического института за период с 2004 по 2007 г. включительно. Критерии включения больных в исследование были следующие: супратенториальная локализация опухоли; локализация опухоли в пределах одного полушария головного мозга, без прорастания контралатерального полушария; состояние после краниотомии с тотальным удалением опухоли и ее морфологической верификации; глиальная злокачественная природа опухоли головного мозга; отсутствие клинико-рентгенологических признаков продолженного роста опухоли головного мозга; отсутствие в анамнезе и статусе у больных тяжелых соматических заболеваний, которые могли бы повлиять на течение болезни и прогноз.

Больные были распределены в зависимости от метода лечения на две группы: основная – 30 больных, подвергавшихся после операции химиолучевой терапии с воздействием магнитного поля на головной мозг (ХЛТ + МП), и контрольная группа – 30 больных, подвергавшихся адьювантной химиолучевой терапии без применения магнитного поля (ХЛТ). Сравнительная характеристика групп пациентов проводилась по полу, возрасту, гистотипу опухоли, степени злокачественности, по общесоматическому и неврологическому статусу, тяжести состояния больных. Распределение больных по полу показало равное количество лиц обоих полов, возраст

варьировал от 19 до 68 лет (средний – 46 лет). В группе сравнения мужчин было 13 (43,3 %), женщин – 17 (56,7 %), в основной группе мужчин – 17 (56,7 %), женщин – 13 (43,3 %). Анализ распределения по возрасту выявил преобладание больных в возрасте от 50 до 59 (38,3%), а также от 40 до 49 лет (20,0 %), от 20 до 29 (16,6 %). Распределение по гистотипу опухоли: большинство больных было с глиобластомами (IV степень злокачественности) – 66,7 % в основной группе, и 73,3 % в группе сравнения, с анапластическими астроцитомами (III степень злокачественности) – 33,3 % и 26,7 % соответственно. При поступлении в состоянии субкомпенсации находились 61,7 % больных, в состоянии компенсации – 13,3 %, декомпенсации – 25 %. Таким образом, по основным прогностическим факторам исследуемые группы были сопоставимы.

Всем больным ЗГГМ на I этапе комплексного лечения было выполнено оперативное вмешательство – костно-пластическая краниотомия с радикальным (в пределах видимых неизменных тканей) удалением опухоли. Терапия больных основной группы осуществлялась следующим образом: после морфологической верификации диагноза больной ЗГГМ подвергался воздействию магнитным полем (МП) на головной мозг: сверхнизкочастотным магнитным полем набором частот 0,03; 3; 9 Гц, индукцией от 5 до 0,8 мТл, изменяемой по экспоненте, на область гипоталамуса, экспозицией от 7 до 1 мин, через 20 мин – постоянным магнитным полем индукцией 20 мТл на область операции экспозицией 15 мин. Затем проводилась телегамматерапия изотопами кобальта (^{60}Co) на аппаратах «Агат-Р» или «Рокус» на ложе опухоли в режиме классического фракционирования дозы, разовая очаговая доза 2–2,6 Гр на поле, до СОД 60 Гр и системная химиотерапия – кармустин (BiCNU) – 150 мг/м² в 1-й и 3-й дни, этопозид – 60 мг/м² в 1–3-й дни. Воздействие переменным и постоянным магнитным полем осуществляли с 1-го по 20-й день лечения в тех же режимах. Всего больной получал 4 курса химиотерапии с перерывом 4 нед с параллельным воздействием на головной мозг МП. В контрольной группе химиолучевая терапия проводилась по аналогичным схемам.

Оценка эффективности адъювантной химиолучевой терапии проводилась через 12–14 дней после последнего введения цитостатиков согласно рекомендациям ВОЗ по стандартизации оценки результатов лечения [5].

Результаты и обсуждение

Исследование динамики общесоматического статуса больных и показателя по шкале Карновского – параметров, отражающих субъективную общую реакцию организма на воздействие химиолучевой терапии продемонстрировало, что эти показатели, исходно практически не отличавшиеся у больных сравниваемых групп, после 4 курсов лечения были статистически достоверно лучше у больных, получавших магнитотерапию (МТ). Межгрупповые различия показателя Карновского увеличились в 7,7 раза – с 1 до 7,7 % ($p < 0,05$) (рис. 1). Если до лечения средний балл общесоматического статуса больных ЗГГМ в основной группе составлял $2,20 \pm 0,08$, в контрольной – $2,25 \pm 0,09$, то после 4 курсов терапии – $2,06 \pm 0,09$ и $2,43 \pm 0,014$ соответственно (рис. 2), что позволило констатировать статистически значимо лучшую динамику этого показателя в группе больных, получавших МТ ($p < 0,05$). Эти пациенты полностью себя обслуживали, возвращались к выполнению повседневной работы.

Непосредственный объективный клинический эффект (сохранение ремиссии) при химиолучевой терапии с применением магнитного поля после окончания лечения удалось получить у 28 больных из 30 ($93,3 \pm 4,6$ %), что в 2,3 раза чаще, чем при традиционной ХЛТ, – 12 человек ($40 \pm 9,1$ %). Прогрессирование заболевания

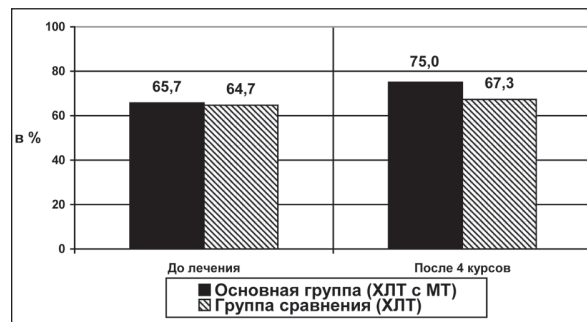


Рис. 1. Динамика показателя Карновского у больных ЗГГМ в процессе проведения различных вариантов химиолучевой терапии

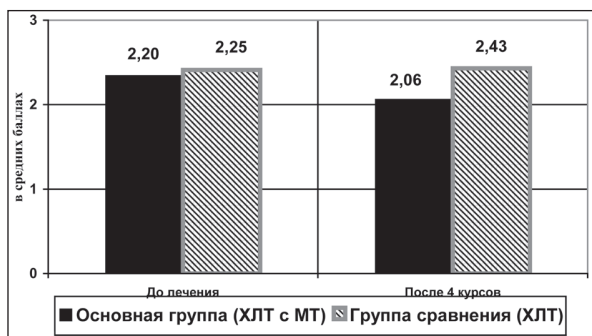


Рис. 2. Динамика общесоматического статуса у больных ЗГГМ в процессе комбинированного лечения

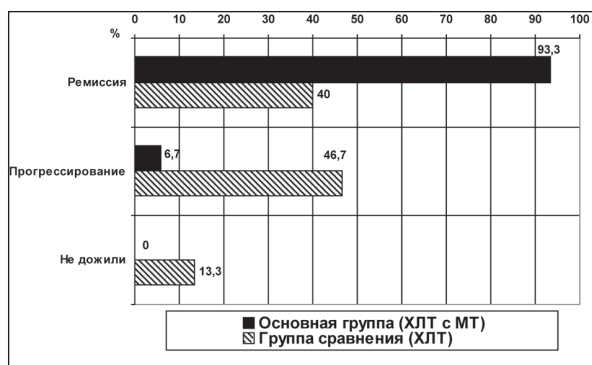


Рис. 3. Эффективность различных методов химиолучевой терапии у больных ЗГГМ после 4 курсов лечения

в основной группе наблюдалось у 2 больных ($6,7 \pm 4,6\%$), тогда как в контрольной – у 14 пациентов ($46,7 \pm 8,5\%$). В основной группе больных ЗГГМ до окончания четырех курсов лекарственной терапии дожили все пациенты, тогда как при традиционной ХЛТ не дожили до окончания лечения – 4 человека ($13,3 \pm 6,1\%$) (рис. 3).

Анализ отдаленных результатов лечения показал, что наблюдаемая двухлетняя общая выживаемость у больных основной группы составила $40,0 \pm 8,9\%$, что оказалось в 2,4 раза выше больше, чем в контрольной группе, – $16,7 \pm 7,2\%$ (рис. 4.). Оценка наблюдаемой 2-летней безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения показала, что у пациентов, получавших ХЛТ с магнитотерапией, данный показатель составил $20,0 \pm 7,1\%$, в группе больных с традиционной ХЛТ в 6 раз меньше – $3,33 \pm 4,3\%$ (рис. 5). Медиана выживаемости в основной составила 16 мес, в контрольной – 9 мес;

медиана безрецидивного периода составила – 12 и 6 мес соответственно. По представленным показателям выживаемости различия между основной и контрольной группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Оценка токсичности проводилась по шкале токсичности ВОЗ, отражающей основные виды побочных действий противоопухолевых средств. Основными токсическими проявлениями химиотерапии были лейкопения, диспептические расстройства, периферическая нейропатия. Выявлено, что в основной группе больных, которым проводилась химиолучевая терапия с воздействием МП на головной мозг, гематологическая токсичность в виде лейкопении была менее выражена и наблюдалась в 13,3 %. В контрольной группе, где проводилась

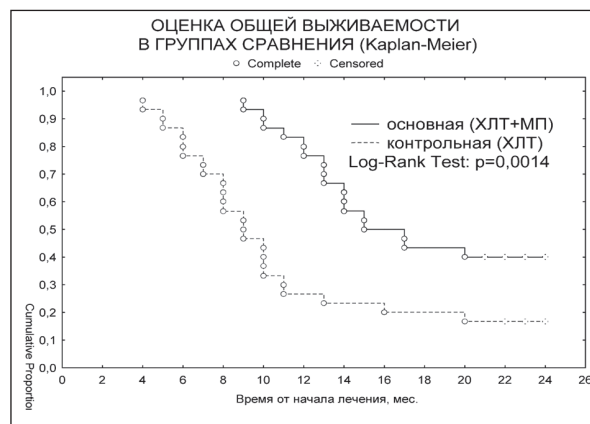


Рис. 4. Общая 2-летняя выживаемость у больных ЗГГМ сравниваемых групп

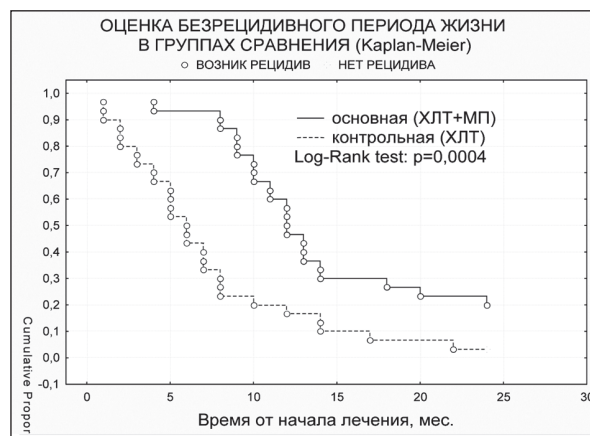


Рис. 5. Безрецидивная 2-летняя выживаемость у больных ЗГГМ сравниваемых групп

традиционная химиолучевая терапия, лейкопения наблюдалась у 42,2 % пациентов ($p < 0,05$). При анализе гастроинтестинальных проявлений токсичности химиопрепаратов также отмечена меньшая их выраженность в основной группе больных, по сравнению с пациентами в контрольной группе – 13,6 % и 30,7 % соответственно ($p < 0,05$). Периферическая нейропатия зафиксирована в основной группе – в 10 %, в контрольной – в 19,2 % наблюдений ($p < 0,05$).

Выводы

1. Химиолучевая терапия с воздействием магнитного поля на головной мозг является высокоэффективным адъювантным компонентом в комплексном лечении больных злокачественными глиальными опухолями головного мозга и позволяет достичь статистически достоверного непосредственного клинического эффекта у 93,3 % пациентов, по сравнению с 40 % в контрольной группе. При этом прогрессирование заболевания отмечено у 6,7 % и 46,7 % больных соответственно ($p < 0,05$).

2. Применение адъювантной химиолучевой терапии с воздействием магнитного поля на головной мозг в лечении злокачественных глиальных опухолей головного мозга приводит к статистически достоверному увеличению общей двухлетней выживаемости в 2,4 раза и двухлетней безрецидивной выживаемости в 6 раз ($p < 0,05$).

3. Химиолучевая терапия с воздействием магнитного поля на головной мозг характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с тра-

диционной химиолучевой терапией, отличаясь статистически значимым меньшим количеством и тяжестью токсических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю. Генотерапия рака // Сб. тезисов I Российско-американской конф. «Биотехнология и онкология». СПб., 2005. С. 46.
2. Гаркави Л.Х., Шихлярова А.И. Значение состояния организма, характера его неспецифических адаптационных реакций и уровня неспецифической противоопухолевой резистентности для реализации противоопухолевого эффекта, частоты рецидивов, метастазов и процессов реабилитации онкологических больных // Лечение рецидивов и метастазов злокачественных опухолей и другие вопросы онкологии. М., 2003. С. 543–550.
3. Дубовой Л.В. Снижение уровня отрицательных побочных явлений химио- и радиационной терапии при их сочетанном применении с магнитной терапией // Доклады Международного конгресса «Новые медицинские технологии». СПб., 2001. С. 62–67.
4. Олюшин В.Е. Комплексное лечение больных со злокачественными глиомами полушарий большого мозга // Материалы VII Международного симпозиума «Новые технологии в нейрохирургии». СПб., 2004. С. 164.
5. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия. М., 2007. 224 с.
6. Ступак В.В., Центнер М.И., Козлов Ю.П. и др. Отдаленные результаты комплексного лечения злокачественных глиом головного мозга с использованием комбинированной иммунотерапии // Материалы Российской конф. «Комбинированное лечение опухолей головного мозга». Екатеринбург, 2004. С. 107–109.
7. Demir C., Gultekin S.H., Yener B. Learning the topological properties of brain tumors // IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform. 2005. Vol. 2, № 3. P. 262–270.
8. Laws E.R. Challenges and frustrations in the management of malignant gliomas // WFNS. 2007. Moscow, Russia.
9. Mamelak A.N. Locoregional therapies for glioma // Oncology (Williston Park). 2005. Vol. 19, № 14. P. 1803–1810. Discussion 1810, 1816–1817, 1821–1822.
10. Mizuno M., Yoshida J. Gene therapy for glioma // Nippon Rinsho. 2005. Vol. 63. Suppl. 12. P. 562–565.
11. Prados M.D., Yung W.K., Fine H.A. et al. North American Brain Tumor Consortium study. Phase 2 study of BCNU and temozolomide for recurrent glioblastoma multiforme: North American Brain Tumor Consortium study // Neurooncology. 2004. Vol. 6. № 1. P. 33–37.

Поступила 7.10.07