

В. В. Синайко

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»,  
Минск, Республика Беларусь

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ (GRADE III–IV) ГОЛОВНОГО МОЗГА С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОНФОРМНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕМОЗОЛОМИДА

Послеоперационная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54–60 Гр и адъювантная химиотерапия с использованием темозоломида у пациентов с высокозлокачественными глиомами (Grade III–IV) головного мозга повышает медиану выживаемости и 5-летнюю выживаемость больных по сравнению с получившими лучевую терапию с 12 до 15 месяцев и с  $7,0 \pm 3,4\%$  до  $24,1 \pm 7,9\%$  ( $P = 0,028$ ).

**Ключевые слова:** высокозлокачественные глиомы (Grade III–IV), послеоперационная лучевая терапия, темозоломид.

Післяопераційна променева терапія в сумарній осередковій дозі 54–60 Гр і ад'ювантна хіміотерапія з використанням темозоломиду в пацієнтів із високозлоякісними глиомами (Grade III–IV) головного мозку підвищує медіану виживаності і 5-річну виживаність хворих порівняно з тими, хто отримав променево терапію, з 12 до 15 місяців і з  $7,0 \pm 3,4$  до  $24,1 \pm 7,9\%$  ( $P = 0,028$ ).

**Ключові слова:** високозлоякісні глиоми (Grade III–IV), післяопераційна променева терапія, темозоломід.

## Afterhistory of high grade (III–IV) cerebral glioma treatment using postoperative conformal radiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide

Postoperative radiotherapy at a total target dose of 54–60 Gy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for high grade (III–IV) brain glioma patients improve median survival and 5-year survival vs radiotherapy alone from 12 to 15 months and from  $7,0 \pm 3,4\%$  до  $24,1 \pm 7,9\%$  ( $P = 0,028$ ).

**Key words:** high grade (III–IV) glioma, postoperative radiotherapy, temozolomide.

Современная концепция лечения пациентов с глиобластомами (Grade IV) предусматривает хирургическое вмешательство с последующей послеоперационной химиолучевой терапией темозоломидом (TMZ) как в конкомитантном, так и адъювантном режимах, причем преимущество такого подхода к лечению было отмечено во всех прогностических группах [1]. В то же время влияние использования TMZ, назначаемого только в адъювантном режиме, на выживаемость пациентов с глиобластомой и анапластической астроцитомой (Grade III) является предметом дискуссии [2–3].

**Цель исследования:** оценить отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения пациентов с высокозлокачественными глиомами (Grade III–IV) головного мозга с применением послеоперационной конформной лучевой терапии (ЛТ) и адъювантной химиотерапии (ХТ) с использованием TMZ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 88 пациентов (46 мужчин и 42 женщины) в возрасте от 22 до 70 лет с морфологически подтвержденным диагнозом анапластической астроцитомы (Grade III) или глиобластомы (Grade IV), которым в 2005–2012 гг. на первом этапе лечения было выполнено хирургическое вмешательство. У 57 (64,8%) из них был проведен курс конформной ЛТ в разовой очаговой дозе 1,8–2 Гр до суммарной очаговой дозы 54–60 Гр, а у 31 (35,2%) — курс конформной ЛТ в тех же дозах с последующим использованием от 1 до 6 курсов TMZ в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 5 дней, причем курсы

повторялись каждые 28 дней. Следует отметить, что среди 31 пациента, которым проводилась ХТ в адъювантном режиме, у 17 (54,8%) использовался только TMZ, а у 14 (45,2%) назначение TMZ сочеталось с назначением кармустина (CCNU) и/или натулана.

**Характеристика** пациентов, включенных в исследование, с учетом прогностических факторов, влияющих на результаты лечения, представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Характеристика пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга**

Параметр		Группа		Статистическая достоверность
		Лучевая терапия (n = 57)	Лучевая терапия + темозоломид адъювантно (n = 31)	
Морфология	Анапластическая астроцитомы (Grade III)	12 (21,0%)	6 (19,3%)	P = 1,000
	Глиобластома (Grade IV)	45 (79,0%)	25 (80,7%)	
Шкала Карновского, %	50–60	7 (12,3%)	4 (12,9%)	P = 1,000
	≥ 70	50 (87,7%)	27 (87,1%)	
Возраст	≤ 50 лет	22 (38,6%)	14 (45,2%)	P = 0,842
	51–60 лет	24 (42,1%)	11 (35,5%)	
	61–70 лет	11 (19,3%)	6 (19,3%)	
	Среднее значение	$52,4 \pm 1,27$	$47,9 \pm 2,55$	P = 0,121
Результаты операции	Полное (тотальное) удаление опухоли	28 (49,1%)	13 (41,9%)	P = 0,842
	Неполное удаление опухоли	27 (47,4%)	17 (54,9%)	
	Биопсия	2 (3,5%)	1 (3,2%)	

Как видно из представленных в табл. 1 данных, ни по одному из прогностических факторов, влияющих на выживаемость, исследуемые группы пациентов статистически достоверно не отличались.

**Выживаемость пациентов оценивалась на основании данных канцеррегистра Республики Беларусь по состоянию на 01.02.2014 г.** и рассчитывалась методом Kaplan-Meier с использованием log-rank теста (программа SPSS Statistics 17.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 88 пациентов, включенных в исследование, в настоящее время продолжают наблюдаться 11 (12,5%), причем 8 из них в послеоперационном периоде получили ЛТ и адъювантную ХТ с использованием TMZ и только 3 — послеоперационную ЛТ. Результаты общей выживаемости пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга представлены в табл. 2.

Таблица 2

### Общая выживаемость пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга

Показатель	Группа		Статистическая достоверность
	Лучевая терапия (n = 57)	Лучевая терапия + темозоломид адъювантно (n = 31)	
Период наблюдения			
1 год	54,4 ± 6,6%	67,7 ± 8,4%	P = 0,028
2 года	24,6 ± 5,7%	41,3 ± 8,9%	
3 года	7,0 ± 3,4%	27,5 ± 8,2%	
4 года	7,0 ± 3,4%	24,1 ± 7,9%	
5 лет	7,0 ± 3,4%	24,1 ± 7,9%	
Медиана выживаемости, мес.	12	15	

Полученные данные свидетельствуют о том, что преимущество в выживаемости пациентов при назначении ХТ с использованием TMZ регистрируются в течение всего периода наблюдения, однако наиболее существенные различия в результатах лечения начинают определяться с 3-го года. Следует отметить, что преимущества использования ХТ у пациентов с высокозлокачественными глиомами до внедрения в клиническую практику TMZ были незначительны и установлены только при метаанализе рандомизированных исследований. Систематический обзор и метаанализ результатов лучевого и химиолучевого лечения, проведенного L. A. Stewart, показал, что использование ХТ статистически значимо повышало только 1-летнюю выживаемость пациентов на 6%, а среднюю продолжительность их жизни — на 2 мес. [4]. В связи с вышеизложенным можно с достаточной уверенностью утверждать, что улучшение результатов лечения в данном исследовании достигнуто за счет использования TMZ, причем увеличение медианы выживаемости и результатов выживаемости пациентов в течение 5-летнего периода наблюдения получено как при анапластических астроцитоме (Grade III), так и глиобластомах (Grade IV) (таблицы 3–4).

В связи с тем, что повышение выживаемости пациентов с анапластической астроцитомой наблюдается с 1 года и сохраняется в течение всего периода

наблюдения, применение адъювантной ХТ с использованием TMZ у этой категории пациентов представляется вполне оправданным.

## ВЫВОДЫ

1. Послеоперационная ЛТ и адъювантная ХТ с использованием TMZ у пациентов с высокозлокачественными глиомами (Grade III–IV) головного мозга статистически достоверно повышают медиану выживаемости и 5-летнюю выживаемость больных по сравнению с получившими только послеоперационную ЛТ с 12 до 15 мес. и с 7,0 ± 3,4% до 24,1 ± 7,9% соответственно (P = 0,028).

2. Применение адъювантной ХТ с использованием TMZ вполне оправдано у пациентов как с анапластической астроцитомой (Grade III), так и с глиобластомой (Grade IV).

Таблица 3

### Общая выживаемость пациентов с анапластическими астроцитомами (Grade III) головного мозга

Показатель	Группа		Статистическая достоверность
	Лучевая терапия (n=12)	Лучевая терапия + темозоломид адъювантно (n = 6)	
Период наблюдения			
1 год	66,7 ± 13,6%	83,3 ± 15,2%	P = 0,096
2 года	33,3 ± 13,6%	66,7 ± 19,2%	
3 года	8,3 ± 8,0%	50,0 ± 20,4%	
4 года	8,3 ± 8,0%	50,0 ± 20,4%	
5 лет	8,3 ± 8,0%	50,0 ± 20,4%	
Медиана выживаемости, мес.	13	29	

Таблица 4

### Общая выживаемость пациентов с глиобластомами (Grade IV)

Показатель	Группа		Статистическая достоверность
	Лучевая терапия (n = 45)	Лучевая терапия + темозоломид адъювантно (n = 25)	
Период наблюдения			
1 год	51,1 ± 7,5%	64,0 ± 9,6%	P = 0,123
2 года	22,2 ± 6,2%	35,2 ± 9,7%	
3 года	6,7 ± 3,7%	22,0 ± 8,5%	
4 года	6,7 ± 3,7%	17,6 ± 7,9%	
5 лет	6,7 ± 3,7%	17,6 ± 7,9%	
Медиана выживаемости, мес.	12	14	

## ЛИТЕРАТУРА

1. Donahue B. R. Adult gliomas / J. J. Lu, L. W. Brady // Radiation Oncology. — Berlin–Heidelberg, 2008. — P. 483–499.
2. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial / R. Stupp, M. Hegi, W. Mason [et al.] // The Lancet Oncology. — 2009. — Vol. 10. — № 5. — P. 459–466.
3. High-grade astrocytomas / ed. A. Norden, D. Reardon, P. Wen // The Current Clinical Oncology. — Humana Press, Springer Science+Business Media, 2011. — P. 195–232.
4. Stewart L. A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials / L. A. Stewart // The Lancet. — 2002. — Vol. 359. — № 9311. — P. 1011–1018.