

Д.А. Лазар

Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика, Київ

Комплексне лікування високозлоякісних гліом головного мозку

Complex treatment of high-grade brain gliomas

Цель работы: Повышение эффективности лечения больных с глиомами высокой степени злокачественности за счет использования гиперфракционированных методик лучевой терапии (ЛТ) на фоне химиотерапии препаратом «Темодал» (темозоломид) и радиомодификации препаратом «Кселода» (капецитабин).

Материалы и методы: Проанализированы результаты традиционной и гиперфракционированной ЛТ 295 больных с высокозлокачественными глиомами головного мозга (ГГМ) (глиобластома — 169 пациентов, анапластическая астроцитомы III ст.зл. — 126 больных). Традиционное облучение проводилось РОД 2 Гр до СОД 60 Гр. При гиперфракционированном облучении использовалась РОД 1,5 Гр дважды в день с интервалом 4 часа до СОД 70,4–76,8 Гр. Радиомодификатор «Кселода» рег ос по 1000 мг два раза в день принимали 76 больных, химиопрепарат «Темодал» по 75 мг/м² — 14 больных на протяжении всего курса ЛТ.

Результаты: Использование послеоперационного гиперфракционированного облучения с пространственно-временной оптимизацией дозы позволило повысить среднюю продолжительность жизни больных с глиобластомами до 36,8 ± 4,1 мес. и больных с анапластическими астроцитомами до 40,1 ± 5,4 мес. Комплексное использование радиомодификатора «Кселода» и химиопрепарата «Темодал» увеличило продолжительность жизни на 6 и более месяцев в равнозначных группах пациентов.

Выводы: Показано, что послеоперационная гиперфракционированная ЛТ с пространственно-временной оптимизацией дозы на фоне химиотерапии препаратом «Темодал» (темозоломид) и радиомодификации препаратом «Кселода» (капецитабин) в два раза и более повышают среднюю продолжительность жизни больных глиомами высокой степени злокачественности.

Ключевые слова: глиомы высокой степени злокачественности, гиперфракционированная лучевая терапия, химиопрепарат «Темодал» (темозоломид), радиомодификатор «Кселода» (капецитабин).

Objective: To improve the efficacy of multimodality treatment of high grade brain gliomas using hyperfractionated radiotherapy against a background of chemotherapy with Temodal (Temozolomide) and radiomodifying with Xeloda (Capecitabine).

Material and Methods: The results of traditional and hyperfractionated radiotherapy of 295 patients with high-grade brain gliomas (glioblastoma - 169 patients, anaplastic astrocytoma - 126 patients) were analyzed. The traditional irradiation was delivered at a dose of 2 Gy up to summary dose of 60 Gy. At hyperfractionated irradiation was delivered at a dose of 1.5 Gy twice a day up to summary dose of 70.4–76.8 Gy. 76 patient were administered a radiomodifying medication Xeloda orally (1000 mg two times a day) and 14 patient were administered chemotherapy with Temodal (75 mg/m² during the whole course of radiotherapy).

Results: Administration of postoperative hyperfractionated radiotherapy with time-space optimization of the dose allowed to increase medium survival of the patients with glioblastomas up to 36.8±4.1 months and patients with anaplastic astrocytomas up to 40.1±5.4 months. Administration of radiomodifying medication Xeloda and chemotherapy with Temodal increased the survival by 6 and more months in similar groups of the patients.

Conclusion: Postoperative hyperfractionated radiotherapy with time-space dose optimization against a background of chemotherapy with Temodal (Temozolomide) and radiomodifications by Xeloda (Capecitabine) increases two and more times medium survival of the patients with high grade brain gliomas.

Key words: high grade brain gliomas, multimodality treatment, traditional and hyperfractionated radiotherapy, Temodal (Temozolomide), Xeloda (Capecitabine).

Серед внутрішньомозкових новоутворів головного мозку (ГМ) гліоми високого ступеня злоякісності посідають перше місце [1–3]. Інвазивний характер росту цих пухлин, включення до патологічного процесу життєво та функціонально важливих структур ГМ суттєво обмежують можливості хірургічних методів лікування зазначених хворих [4, 5]. Крім того, застосування традиційних підходів до променевої терапії (ПТ) гліом головного мозку (ГГМ) [6, 7] та традиційних схем поліхемотерапії [4, 8] також має недостатню ефективність. Більшість хворих гинуть у ранні терміни після проведення комбінованих або комплексних методів лікування [2, 9].

Розроблена кафедрою радіології НМАПО ім. П.Л. Шупика спільно зі співробітниками радіологічного відділення променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні та Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України методика гіперфракціонованої променевої терапії (ГФПТ) відкрила нові можливості у підвищенні ефективності опромінення хворих з гліомами головного мозку (ГГМ) високого ступеня злоякісності. Методика базується на диференційованому підході до вибору меж полів опромінення, разових і сумарних доз гіперфракціонованого опромінення залежно від гістологічної форми пухлини та її радіобіологічних особливостей. Такий спосіб

дозволив підвищити сумарні дози, що підводяться до новоутворів, тим самим істотно підсилити циторедуктивну дію опромінення без збільшення загальної кількості променевих реакцій та ускладнень.

Крім того, нами запропонована та апробована методика комплексного лікування хворих з ГГМ високого ступеня злоякісності, яка базується на одночасному застосуванні ГФПТ, хемотерапії препаратом «Темодал» (темозолід) та радіомодифікації препаратом «Кселода» (капецитабін).

Методика дослідження

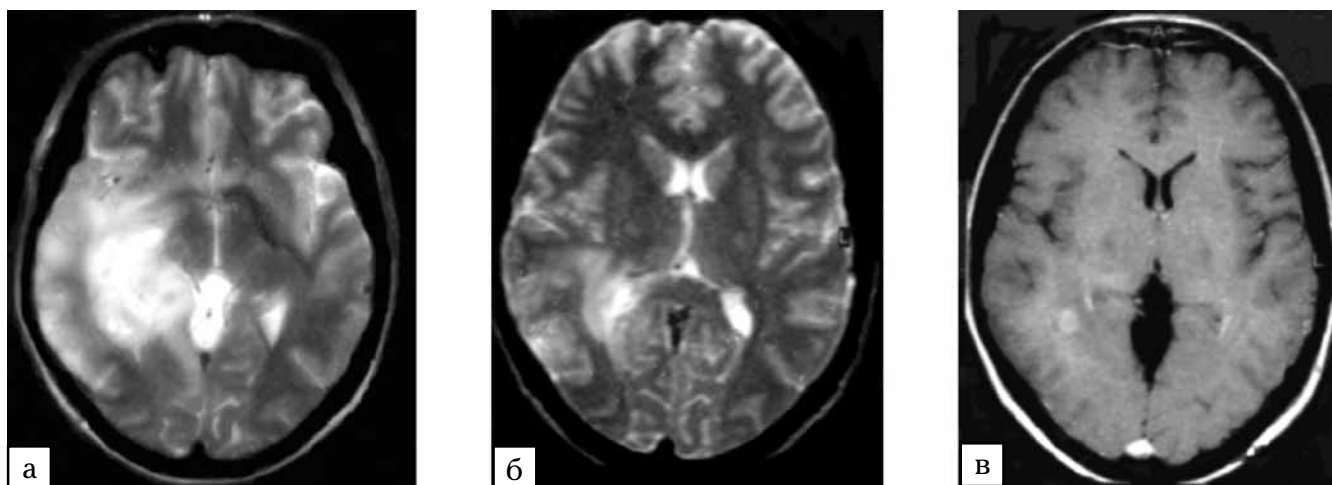
У 295 хворих на високозлоякісні ГГМ проведено порівняльний аналіз ефективності застосування традиційних (121 пацієнт) та модифікованих гіперфракціонованих методик ПТ (174 особи) після хірургічного втручання. З них у 169 хворих було діагностовано гліобластому, а у 126 — анапластичну астроцитому III ступеня злоякісності. Модифіковану ГФПТ починали з гомогенного опромінення всього ГМ, незалежно від розмірів і локалізації новоутворів, разовою осередковою дозою 1,5 Гр двічі на добу з інтервалом між сеансами 4–5 годин. Після підведення дози 39–42 Гр розміри полів зменшували до + 3–4 см від новоутвору та доводили сумарну дозу до 66–72 Гр. При цьому сумарна ізоефективна доза на злоякісну пухлину складала 70,4–76,8 Гр.

Крім того, 76 хворим після хірургічного втручання під час всього курсу ПТ як радіомодифікатор призначали препарат «Кселода» per os по 1000 мг двічі на добу з перервою 12 годин. У 41 з них був встановлений діагноз гліобластома, а у 35 — астроцитому III ст. зл. Також 14 хворих (9 з гліобластомою та 5 з астроцитомою III ст. зл.) протягом усього курсу ПТ (40–42 дні) отримували хемотерапію препаратом «Темодал». Хемопрепарат призначався per os у дозі 75 мг/м² з наступними курсами ад'ювантної хемотерапії (кожний курс 28 днів по 150 мг/м², протягом 5 днів, потім 23 дні перерви).

Результати та їх обговорення

Оцінку ефективності проведеного лікування проводили за показниками середньої тривалості життя пацієнтів та його якості, кількості та ступеня вираженості променевих реакцій. Отримані значення показників порівнювали з даними групи хворих, що отримали традиційну післяопераційну ПТ (контрольна група) та груп пацієнтів, яким застосовували післяопераційне модифіковане гіперфракціоноване опромінення в самостійному варіанті та у разі призначення комплексного лікування: хемопрепарату «Темодал» та радіомодифікатора «Кселода». Гіперфракціоноване опромінення всі хворі отримали в повному обсязі за один етап без перерви в лікуванні. Побічної дії препаратів «Темодал» та «Кселода» у вигляді нудоти, блювання, лейкопенії та іншого в досліджуваній групі не зафіксовано. При комбінованому лікуванні із застосуванням традиційної методики післяопераційного опромінення (контрольна група) середня тривалість життя хворих на гліобластому складала $17,4 \pm 2,1$ міс., а пацієнтів з астроцитомою III ст. зл. — $19,4 \pm 2,8$ міс.

Застосування модифікованого гіперфракціонованого опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози після радикального хірургічного втручання дозволило збільшити величини цих показників до $36,8 \pm 4,1$ та $40,1 \pm 5,4$ міс. відповідно. Але найвища



МРТ-зображення хворої з анапластичною астроцитомою III ст.зл. лівої скронєво-тім'яної частки: а — до лікування; б — через 12 міс. після комплексного лікування; в — через 36 місяців

MRI images of the patient with anaplastic stage 3 astrocytoma of the left temporoparietal region: а — before treatment; б — 12 months after complex treatment; в — 36 months later

виживаність була констатована у групі хворих, яка отримала післяопераційне гіперфракціоноване опромінення на фоні хемотерапії та радіомодифікації зазначеними препаратами. Так, середня тривалість життя хворих на гліобластому зросла до $41,3 \pm 2,4$ міс., а тривалість життя хворих на астроцитому III ст. збільшилась до $45,2 \pm 2,6$ міс. Це підтверджувалось об'єктивними даними МРТ-досліджень у динаміці перебігу захворювання, що видно з рисунка.

Застосування запропонованої комплексної методики лікування хворих на високозлоякісні гліоми головного мозку також сприяло більш суттєвому покращенню якості життя пролікованих. Так, якщо після застосування традиційних підходів до лікування таких хворих якість життя за шкалою Карновського зростала на 10–20 балів, то завдяки використанню розробленої методики комплексного лікування вона підвищувалася на 30 і більше балів.

При використанні гіперфракціонованого опромінення з просторово-часовою оптимізацією дози на 74,3 % зменшилась кількість та ступінь вираженості сухих епідермітів на межах шкіри полів опромінення. Випадків вологого епідерміту в проведеному дослідженні, на відміну від контрольної групи, взагалі не спостерігали.

Таким чином, запропонована методика комплексного підходу до лікування високозлоякісних ГГМ дозволила суттєво покращити результати лікування хворих. Так, застосування гіперфракціонованих методик ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози у післяопераційному періоді, порівняно з традиційним післяопераційним опроміненням, дозволило більше ніж удвічі збільшити значення показників середньої тривалості життя хворих на гліобластому та астроцитому III ст. зл., а саме з $17,4 \pm 2,1$ до $36,8 \pm 4,1$ міс. та з $19,4 \pm 2,8$ до $40,1 \pm 5,4$ міс. відповідно. Використання селективної радіомодифікувальної дії препарату «Кселода» (капецитабін) та незаперечно високих хемотерапевтичних властивостей препарату «Темодал» у хворих на ГГМ підвищило показники виживаності на 6 і більше місяців в рівноцінних групах хворих. Застосування комплексного підходу до лікування високозлоякісних ГГМ сприяє суттєвому зростанню якості життя

пролікованих хворих, зменшує кількість та ступінь вираженості променевої реакції і ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Підвищення ефективності лікування хворих на високозлоякісні ГГМ лежить у площині більш широкого застосування новітніх комплексних методів та методик лікування.

2. Гіперфракціонована променева терапія з просторово-часовою оптимізацією дози дозволяє більше ніж удвічі підвищити показники середньої тривалості життя хворих на гліобластому та астроцитому III ст. зл.

3. Висока ефективність застосування хемо-препарату «Темодал» (темозоломід) та радіомодифікатора «Кселода» (капецитабін) при комплексному лікуванні ГГМ не викликає сумнівів та потребує більш широкого клінічного впровадження.

Література

1. Зозуля Ю.А., Розуменко В.Д., Лисяний Н.И. // Журн. АМН України. — 1999. — Т.5, №3. — С. 426–441.
2. Розуменко В.Д., Главацький А.Я., Хмельницький Г.В. // Онкол. — 2000. — №4. — С. 275–281.
3. Савченко А.Ю. Оптимизация диагностики, комбинированного лечения и реабилитации при глиомах головного мозга: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — СПб, 2001. — 21 с.
4. Герасимов С.В., Виноградов В.М., Карташов А.В. Комбинированная терапия глиобластом головного мозга // Междисциплинарный подход к диагностике и лечению опухолей орофарингеальной зоны, головного мозга и органа зрения: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. — Челябинск, 2005. — С. 20–21.
5. Brem S. // Cancer Control: J. Moffit Cancer Center. — 1998. — № 5. — P. 95–97.
6. Лазар Д.А. Променева терапія в комбінованому лікуванні злоякісних пухлин головного мозку: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. — К., 2006. — 39 с.
7. Selch M.T., DeSalles A.F., Solberg T.D. et al. // J. Radio-surg. — 2000. — Vol. 3, № 1. — P. 3–16.
8. Анин Е.А., Щеглов В.И., Олейник Г.М., Буцко С. Комбинированное лечение злокачественных опухолей головного мозга (первичных и метастатических) при внутриартериальном суперселективном и селективном введении химиопрепаратов // III съезд нейрохирургов России. — СПб, 2002. — С. 80.
9. Hulshof M.C., Schimel E.C., Bosch D.A., Gonsales D.G. // Radiother. Oncol. — 2000. — Vol. 54. — P. 143–148.

Надходження до редакції 25.05.2007.

Прийнято 19.06.2007.

Адреса для листування:

Лазар Дмитро Анатолійович,
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика,
вул. Дорогожицька, 9, Київ, 04112, Україна