

В.В. Синайко, Э.А. Жаврид, П.Д. Демешко, Н.А. Артемова

Комплексное лечение пациентов с глиобластомой с использованием различных режимов приема темозоломида при послеоперационной химиолучевой терапии

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», а/г Лесной, Минский район, Республика Беларусь

Оценены результаты комплексного лечения 227 пациентов с глиобластомой (Grade IV) в зависимости от схемы послеоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ). Показано, что в группах с традиционной (темозоломид в дозе 75 мг/м² внутрь за 1 ч до проведения сеанса облучения в течение всего курса лучевой терапии, n=111) и модифицированной (темозоломид в дозе 75 мг/м² внутрь 5 дней в неделю за 1 ч до проведения сеанса лучевой терапии в первые и последние 2 недели облучения, n=116) ХЛТ статистически значимых различий в выживаемости не выявлено, медиана общей выживаемости составила 16 мес. и 16 мес. соответственно (P=0,889). Использование модели пропорциональных рисков Кокса показало, что схема послеоперационной ХЛТ не является прогностическим фактором, влияющим на выживаемость пациентов.

Ключевые слова: глиобластома (Grade IV), химиолучевая терапия, темозоломид

Глиобластома (Grade IV) — высокозлокачественная опухоль головного мозга, составляющая более 50% всех глиальных опухолей. Заболеваемость глиобластомой постоянно растет по мере увеличения продолжительности жизни населения, а медиана выживаемости в популяции всех заболевших даже при современных методах лечения составляет не более 12 месяцев [5, 6, 8, 9].

Общепринятым методом лечения пациентов с глиобластомой в настоящее время является комплексный, включающий хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией (ХЛТ). Стандартная схема ХЛТ, разработанная R. Stupp et al., позволила повысить медиану выживаемости до 14,6 мес., улучшив результаты лечения во всех прогностических группах [7]. Попытки усовершенствовать данную схему послеоперационного лечения касались только адьювантного ее компонента и не повлияли на результаты выживаемости пациентов [3, 4].

В ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» была разработана модифицированная схема послеоперацион-

ной ХЛТ пациентов с высокозлокачественными (Grade III–IV) глиальными опухолями головного мозга, позволяющая существенно снизить суммарную дозу темозоломида. Хотя данные о результатах ее применения и отсутствия влияния суммарной дозы темозоломида в диапазоне от 2000 мг до 7400 мг на выживаемость нами уже сообщались [1, 2], непосредственного сравнения эффективности стандартной и модифицированной схем ХЛТ до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования — сравнить эффективность стандартной и модифицированной схем ХЛТ в комплексном лечении пациентов с глиобластомой.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включено 227 пациентов в возрасте от 18 до 77 лет с морфологически верифицированным после хирургического лечения диагнозом глиобластомы (Grade IV), послеоперационная ХЛТ которым проводилось по стандартной (n=111) либо модифицированной (n=116) схеме с использованием темозоломида.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) у всех пациентов осуществлялась в условиях конформного (3D) облучения локальными полями на ложе удаленной опухоли и оставшуюся ее часть при разовой очаговой дозе 1,8–2 Гр 5 дней в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–64,8 Гр. При стандартной схеме послеоперационной ХЛТ темозоломид назначался в дозе 75 мг/м² внутрь за 1 ч до проведения сеанса облучения в течение всего курса ДЛТ, включая выходные и праздничные дни, а при модифицированной — в дозе 75 мг/м² внутрь 5 дней в неделю за 1 ч до проведения сеанса ДЛТ только в дни ее проведения в первые и последние 2 недели облучения. Диапазон суммарных доз темозоломида составил 3000–7400 мг при использовании стандартной и 2000–3600 мг при применении модифицированной схемы ХЛТ, а среднее значение суммарной дозы темозоломида — 5170,0±91,22 мг и 2356,9±35,31 мг соответственно (P<0,001). Через 3–4 недели после завершения послеоперационной ХЛТ независимо от ее схемы всем пациентам проводилось до 6 курсов химиотерапии темозоломидом в дозе 150–200 мг/м² внутрь в течение 5 дней, причем курсы повторялись каждые 28 дней.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Результаты лечения оценивались по критерию общей выживаемости, которая рассчитывалась от даты хирургического лечения до даты смерти либо даты последнего наблюдения, если на время оценки результатов не было

Таблица 1. Данные пациентов с глиобластомой (Grade IV) головного мозга

Параметр		Группа		Статистическая значимость
		Стандартная ХЛТ (n=111)	Модифицированная ХЛТ (n=116)	
Пол	Мужчины	54 (48,6%)	53 (45,7%)	P=0,691
	Женщины	57 (51,4%)	63 (54,3%)	P=0,691
Возраст	Среднее значение, лет	55,2±0,99	53,0±0,95	P=0,102
Объем опухолевого поражения	Одно полушарие	102 (91,9%)	111 (95,7%)	P=0,278
	Два полушария	9 (8,1%)	5 (4,3%)	P=0,278
Шкала Карновского	50–60%	4 (3,6%)	6 (5,2%)	P= 0,749
	>70%	107 (96,4%)	110 (94,8%)	P=0,749
*Объем удаления опухоли	Тотально (100%)	64 (57,7%)	59 (50,9%)	P=0,351
	Субтотально	27 (24,3%)	40 (34,4%)	P=0,110
	Парциально + биопсия	20 (18,0%)	17 (14,7%)	P=0,590
Гемоглобин	Среднее значение, г/л	131,6±2,47	125,2±2,17	P=0,059
СОД ДЛТ	Среднее значение, Гр	57,7±0,30	58,2±0,26	P=0,207

Примечание: * Данные об объеме удаления опухоли оценивались на основании мнения нейрохирурга, оперировавшего пациента, приведенного в протоколе операции. Методом верификации объема оставшейся опухоли было КТ и/или МРТ с контрастным усилением

получено данных о смерти пациента (жив либо выбыл из-под наблюдения). В связи с тем, что после завершения послеоперационного лечения наблюдение за пациентами осуществлялось в онкологических учреждениях по месту жительства, представление данных о рецидивировании опухоли и оценка результатов лечения по критерию выживаемости без прогрессирования болезни не являлась целью данного исследования.

Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера с использованием log-rank теста. Для анализа влияния основных клинических факторов, представленных в табл. 1, на выживаемость пациентов, использовалась модель пропорциональных рисков Кокса. Переменные с отношением рисков (ОР) $p < 0,1$, выявленные при моновариантном анализе, включались в мультивариантный анализ. Для всех изучаемых факторов оценивались ОР, их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистическая значимость (P). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Выживаемость пациентов определялась на основании данных канцер-регистра Республики Беларусь, статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS Statistics v. 19.

Результаты и обсуждение

Среди всех включенных в исследование 227 пациентов на время оценки результатов исследования прогрессирование заболевания зарегистрировано у 202 (89,0%) человек, среди которых умерло 189 (83,3%) больных. Медиана общей выживаемости составила 16 мес., 1-,3- и 5-летняя выживаемость — 71,5±3,9%, 16,0±3,3% и 8,3±2,6%. Данные об общей выживаемости пациентов в зависимости от схемы послеоперационной ХЛТ представлены в таблице 2 и на рис. 1.

Как следует из представленных данных, статистически значимых различий в общей выживаемости в зависимости от схемы послеоперационной химиолучевой терапии выявлено не было.

Таблица 2. Общая выживаемость пациентов с глиобластомой в зависимости от схемы послеоперационной химиолучевой терапии

Показатель	Схема ХЛТ		Статистическая значимость
	Стандартная (n=111)	Модифицированная (n=116)	
Период наблюдения			
12 мес.	67,7±4,5%	74,1±4,1%	P=0,889
24 мес.	33,1±4,8%	28,8±4,2%	
36 мес.	16,4±4,2%	15,7±3,4%	
48 мес.	6,9±4,1%	11,3±3,0%	
60 мес.	6,9±4,1%	9,5±2,8%	
Медиана выживаемости, мес.	16±1,44 мес.	16±0,89 мес.	

Таблица 3. Результаты моновариантного анализа в предсказании общей выживаемости пациентов с глиобластомой

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	Статистическая значимость
Пол: мужчины против женщин	1,068	0,802–1,422	P=0,654
Возраст, 1 год	1,036	1,020–1,052	P<0,001
Объем опухолевого поражения: два полушария против одного полушария	1,557	0,866–2,798	P=0,139
Объем удаления опухоли: парциально против субтотально против тотально			P=0,022
Субтотально	0,888	0,322–2,449	P=0,818
Тотально	0,742	0,273–2,021	P=0,560
Шкала Карновского: 50–60% против $\geq 70\%$	1,050	0,334–3,299	P=0,721
Гемоглобин, 1 г/л	1,000	0,998–1,001	P=0,533
СОД ДЛТ, 1,8–2 Гр	0,913	0,871–0,956	P<0,001
Суммарная доза темозоломида, 20 мг	1,000	1,000–1,000	P=0,598
Схема послеоперационной ХЛТ: стандартная против модифицированной	1,020	0,763–1,356	P=0,892

Для оценки влияния основных прогностических факторов на выживаемость пациентов нами была использована модель пропорциональных рисков Кокса. Результаты моно- и мультивариантного анализа параметров, указанных в табл. 1, в предсказании общей выживаемости представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 4. Результаты мультивариантного анализа в предсказании общей выживаемости пациентов с глиобластомой

Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	Статистическая значимость
Возраст, 1 год	1,037	1,020–1,053	P<0,001
Объем удаления опухоли: парциально против субтотально против тотально			P=0,527
Субтотально	0,751	0,271–2,079	P=0,581
Тотально	0,705	0,259–1,924	P=0,496
СОД ДЛТ, 1,8–2 Гр	0,918	0,873–0,966	P=0,001

Проведенный анализ показал, что на общую выживаемость пациентов, включенных в данное исследование, влияли только возраст и СОД ДЛТ, в то время как использование различных схем ХЛТ не являлось независимым прогностическим фактором в отношении общей выживаемости. У пациентов в возрасте ≤45 лет (n=32) медиана общей выживаемости составила 24±3,91 мес., 46–55 лет (n=89) — 18±0,89 мес. и ≥56 лет (n=106) — 14±0,92 мес. (P₁₋₂=0,025, P₁₋₃=0,001, P₂₋₃=0,009 соответственно). В то же время, увеличение СОД ДЛТ с 50–56 Гр (n=74) до ≥57 Гр (n=153) позволило повысить результаты общей выживаемости с 13±0,94 мес. до 19±1,41 мес. (P<0,001). Следует отметить, что, хотя доза в 50–56 Гр применялась почти в каждом 3-м наблюдении и была связана как с достижением предела толерантности структур головного мозга, так и с переносимостью лечения, количество пациентов, получивших дозы в 50–56 Гр в сравниваемых группах было одинаковым и в процентном отношении статистически значимо не различалось (33,3% (37 из 111 чел.) в группе с стандартной и 31,9% (37 из 116 чел.) в группе с модифицированной ХЛТ, P=0,779). Отсутствие влияния общего состояния пациентов (шкала Карновского) на выживаемость можно объяснить тем, что статус более чем 95% пациентов, включенных в данное исследование, составил ≥70%.

В связи с отсутствием в доступной нам литературе данных о возможности редукции доз темозоломида при комплексном лечении пациентов с глиобластомой с целью объективизации полученных данных был выполнен дополнительный анализ влияния возраста и СОД ДЛТ на общую выживаемость, который позволил

сформировать три прогностические группы пациентов, статистически значимо различающиеся по результатам общей выживаемости. Благоприятную прогностическую группу составили пациенты в возрасте <55 лет, пролеченные ХЛТ при СОД ДЛТ ≥57 Гр; промежуточную — пациенты в возрасте <55 лет, пролеченные ХЛТ при СОД ДЛТ 50–56 Гр и пациенты в возрасте ≥56 лет, пролеченные ХЛТ при СОД ДЛТ ≥57 Гр; а неблагоприятную — пациенты в возрасте ≥56 лет, пролеченные ХЛТ при СОД ДЛТ 50–56 Гр. Данные медианы выживаемости в различных прогностических группах представлены в табл. 5.

Таблица 5. Медиана выживаемости пациентов с глиобластомой в различных прогностических группах

Прогностическая группа	Медиана выживаемости, мес.	Статистическая значимость
1. Благоприятная (n=83)	22±1,97	P ₁₋₂ =0,001
2. Промежуточная (n=108)	15±0,93	P ₁₋₃ <0,001
3. Неблагоприятная (n=36)	11±1,65	P ₂₋₃ =0,006

Несмотря на статистически значимые различия в выживаемости пациентов в различных прогностических группах, использование модели пропорциональных рисков Кокса не показало влияния ни схемы послеоперационной ХЛТ, ни суммарной дозы темозоломида на общую выживаемость пациентов ни в одной из прогностических групп даже при монофакторном анализе (табл. 6).

Таблица 6. Результаты моновариантного анализа в предсказании общей выживаемости пациентов с глиобластомой в различных прогностических группах

Прогностическая группа	Показатель	Отношение рисков	95% ДИ	Статистическая значимость
Благоприятная	Схема ХЛТ: стандартная против модифицированной	0,750	0,445–1,264	P=0,280
	Суммарная доза темозоломида, 20 мг	1,000	1,000–1,000	P=0,090
Промежуточная	Схема ХЛТ: стандартная против модифицированной	1,303	0,857–1,983	P=0,216
	Суммарная доза темозоломида, 20 мг	1,000	1,000–1,000	P=0,464
Неблагоприятная	Схема ХЛТ: стандартная против модифицированной	0,726	0,360–1,464	P=0,371
	Суммарная доза темозоломида, 20 мг	1,000	1,000–1,000	P=0,423

Следует отметить, что определение преимуществ одной шкалы (схемы) прогноза перед другой методом валидации является отдельной, достаточно сложной и объемной задачей, которая не входила в рамки данного исследования.

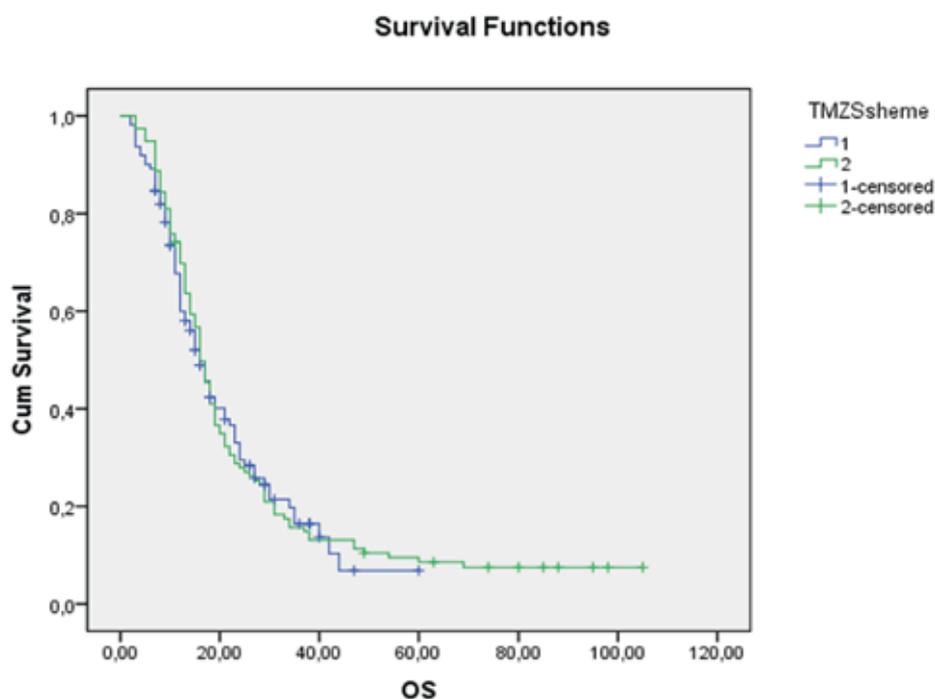


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с глиобластомой в зависимости от схемы послеоперационной химиолучевой терапии

Учитывая, что полученные результаты об отсутствии влияния различных суммарных доз темозоломида в исследуемом диапазоне, равно как и отсутствие статистически значимых различий влияния «стандартной» и «модифицированной» схем ХЛТ на общую выживаемость пациентов с глиобластомой основаны на ретроспективном исследовании, а также отсутствие соответствующих данных в литературе, для подтверждения полученных результатов и их внедрения в широкую клиническую практику требуется проведение проспективных исследований.

Выводы

1. При комплексном лечении пациентов с глиобластомой (Grade IV) головного мозга с использованием различных схем послеоперационной ХЛТ с темозоломидом основными факторами, влияющими на выживаемость пациентов, являются возраст и СОД ДЛТ.

2. Повышение СОД ДЛТ с 50–56 Гр до 57–64,8 Гр при послеоперационной ХЛТ пациентов с глиобластомой статистически значимо улучшает результаты лечения, повышая медиану выживаемости с 13 до 19 мес. ($P < 0,001$).

3. Зависимости результатов лечения от использования различных суммарных доз темозоломида в диапазоне 2000–7400 мг выявлено не было.

4. Использование различных схем послеоперационной ХЛТ не повлияло на результаты общей выживаемости. Медиана, 1-, 3- и 5-лет-

няя общая выживаемость составила 16 мес., $67,7 \pm 4,5\%$, $16,4 \pm 4,2\%$ и $6,9 \pm 4,1\%$ при традиционной и 16 мес., $74,1 \pm 4,1\%$, $15,7 \pm 3,4\%$ и $9,5 \pm 2,8\%$ при модифицированной ХЛТ соответственно ($P = 0,889$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Синайко В.В., Жаврид Э.А., Артемова Н.А. Модифицированная химиолучевая терапия при высокозлокачественных глиальных опухолях головного мозга // *Здравоохранение*. — 2015. — № 12. — С. 49–54.
2. Синайко В.В., Жаврид Э.А., Демешко П.Д., Артемова Н.А. Отдаленные результаты комплексного лечения пациентов с глиобластомой (Grade IV): суммарные дозы темозоломида и факторы прогноза // *Евразийский онкологический журнал*. — 2016. — Т. 4. — № 3. — С. 669–677.
3. Armstrong T.S., Wefel J.S., Wang M. et al. Net clinical benefit analysis of radiation therapy oncology group 0525: a phase III trial comparing conventional adjuvant temozolomide with dose-intensive temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — № 32. — P. 4076–4084.
4. Gilbert M.R., Wang M., Aldape K.D. et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — № 32. — P. 4085–4091.
5. Hottinger A.F., Stupp R., Homiczko K. Standards of care and novel approaches in the management of glioblastoma multiforme // *Chin. J. Cancer*. — 2014. — Vol. 33. — № 1. — P. 32–39.
6. Ostrom Q.T., Gittleman H., Farah P. et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010

// Neuro Oncol. — 2013. — Vol. 15 (Suppl. 2). — P. ii1–ii6.

7. Stupp R., Hegi M.E., Mason W.P. et al. 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 // Lancet Oncol. — 2009. — Vol. 10. — № 5. — P. 459–466.
8. Villà S., Balana C., Comas S. Radiation and concomitant chemotherapy for patients affected with glioblastoma multiforme // Chin. J. Cancer. — 2014. — Vol. 33. — № 1. — P. 25–31.
9. Yabroff K.R., Harlan L., Zeruto C., Abrams J. et al. Patterns of care and survival for patients with glioblastoma multiforme diagnosed during 2006 // Neuro Oncol. — 2012. — Vol. 14. — № 3. — P. 351–359.

Поступила в редакцию 06.04.2017 г.

*V.V. Sinaika, E.A. Zhavrid, P.D. Demeshko,
N.A. Artemova*

Multimodality treatment of glioblastoma patients using different temozolomide regimens in postoperative chemoradiotherapy

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,
Lesnoy, Minsk District

The outcomes of multimodality treatment of 227 glioblastoma (grade IV) patients were evaluated in relation to the postoperative chemoradiotherapy (ChRT) regimen. No statistically significant differences were found in groups with conventional ChRT (temozolomide 75 mg/m² per os 1 hour before the radiation treatment during the whole course of radiotherapy, n=111) and modified ChRT (temozolomide 75 mg/m² per os 5 days a week 1 hour before the radiation treatment in the first and last two weeks of radiotherapy, n=116), the median overall survival being 16 months and 16 months respectively (P=0,889). The Cox proportional hazards model demonstrated that the postoperative ChRT regimen was not a prognostic factor affecting patient survival.

Key words: glioblastoma (grade IV), chemoradiotherapy, temozolomide