

Тенипозид в химиолучевой терапии злокачественных глиом головного мозга

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

ГУЗ Башкирский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа.

Резюме

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 олигоastroцитомы анапластическая астроцитомы, глиобластома.

Злокачественные внутримозговые опухоли составляют гетерогенную группу опухолей, разнородных по своему тканевому происхождению, биологии, прогнозу и чувствительности к лечебным воздействиям. Почти 60% выявляемых опухолей головного мозга являются злокачественными глиомами (ЗГ) [1, 3], заболеваемость которых составляет 5-8 случаев на 100000 населения [3].

Современная стратегия лечения больных ЗГ основана на междисциплинарном подходе,

и включает хирургическое вмешательство, лучевую и лекарственную терапию [3].

Основным методом лечения остается комбинированный, когда сочетается, по возможности, максимально радикальная операция и, как правило, в радикальных же дозах лучевая терапия (ЛТ). Средняя продолжительность жизни после комбинированного лечения у пациентов с анапластическими астроцитомами составляет 24 мес., у пациентов с глиобластомами — 8-10 мес. [3, 4]. Причины низкой эффективности лечения этой группы опухолей носят двоякий характер. С одной стороны, тотальное удаление глиомы затруднено вследствие глубокой микроинвазии опухоли, в которых располагаются жизненно важные центры. С другой стороны, глиомы III-IV степени злокачественности обладают низкой радиочувствительностью, и послеоперационная ЛТ не позволяет добиться летального повреждения клеток, формирующих остаток опухоли [1, 3]. Поэтому зачастую комбинированный метод дополняется химиотерапией [3].

Химиолучевое лечение (ХЛЛ) является одним из наиболее реальных вариантов повышения эффективности комбинированного лечения ЗГ в ближайшей перспективе [3]. Наиболее обосновано одновременное химиолучевое воздействие. Теоретические основы одновременного ХЛЛ практически не разработаны, поскольку еще не проведены соответствующие рандомизированные исследования. По данной же причине стандартных программ химиолучевой терапии ЗГ не существует. При этом, ХЛЛ должна решать 3 основные задачи: аддитивность, радиосенсибилизация и обеспечение

Таблица 1. Распределение больных злокачественными глиомами в основной и контрольной группах в зависимости от факторов прогноза

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

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 лучевых повреждений) при его затягивании 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 интensively и обсновано. Тенипозид (вумон) обладает высокой проникающей способностью в ткани. Особенно ценной является пенетрация его через гематоэнцефалический барьер и высокая растворимость, отличающая препарат от большинства цитостатиков [2].

Материалы и методы

В исследование включено 102 пациента ЗГ, 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 операции составлял субтотальное удаление опухоли, либо биопсию.

Исследование было проспективным и рандомизированным.

Критерии включения: первичные больные ЗГ, ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев, обязательная гистологическая верификация опухоли, отсутствие отдаленных метастазов, статус по ECOG < 2.

Критерии исключения: инфратенториальные локализации глиом, метакронные и синхронные опухоли, лучевая или химиотерапия в анамнезе,

Непосредственные результаты оценивали по показателям местной излеченности в соответствии с критериями ВОЗ на основании данных КТ, МРТ, критерий Mc Donald и состояния функции нервной системы. Отдаленные результаты — по различным показателям. 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 разовая очаговая доза 2 Гр до суммарной очаговой дозы 60 Гр (контроль), во второй группе (51 больной) аналогичное лучевое лечение дополнялось назначением тенипозида в дозе 50 мг/м², внутривенно ежедневно с 1 по 3 и 20-22 дни облучения.

Таблица 2. Непосредственные результаты лечения в зависимости от морфологии опухоли

Морфология	Группы	Эффективность лечения			
		ПЗ	ЧЗ	БЗ	Пр.
Анапластическая астроцитомы	Осн.	-	8	-	-
	Конт.	-	8	2	1
Анапластическая олигодендроглиомы	Осн.	1	-	-	-
	Конт.	1	5	-	-
Анапластическая олигоастроцитомы	Осн.	1	6	-	-
	Конт.	-	3	-	-
Глиобластома	Осн.	1	11	22	1
	Конт.	-	2	24	5
Всего	Осн.	3 (5,8%)	25 (49%)	22 (43,2%)	1 (2%)
	Конт.	1 (2%)	18 (35,2%)	26 (51%)	6 (11,8%)

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

Результаты исследования и обсуждение

При оценке непосредственных результатов лечения оказалось, что выраженность клинического эффекта в группе, где применялся радиомодификатор, была достоверно выше. Полный эффект наблюдали преимущественно у пациентов с меньшим размером новообразования и большим объемом удаленной опухоли. Эффективность терапии зависела и от морфологии опухоли. В основной группе полный эффект зарегистрирован у 1 больного анапластической олигодендроглиомой (АОГ), у 1 — анапластической олигоастроцитомой (АОА) и 1-глиобластомой (ГБ), в контрольной — у 1 больного АОГ (табл. 2).

Частичную регрессию опухоли в основной группе отмечали у 11 пациентов с ГБ, у 6 — с АОА и у 8 — с анапластической астроцитомой (АА). В контрольной группе частичный эффект отмечен у 5 пациентов с АОГ, у 8 — с АА, 3 — и 2 с ГБ. Наименьший ответ наблюдался у больных с ГБ: в основной группе эффект отсутствовал у 22 пациентов, в контрольной у 26. Прогрессия заболевания в основной группе отмечена у 1 больного с ГБ, в контрольной у 6 (5 с ГБ и 1с АА).

Частота полных регрессий в основной группе составила 5,8%, частичных — 49,0%, в контрольной 2,0 и 35,2% соответственно. Стабилизацию процесса наблюдали в основной группе у 43,2% пациентов, в контрольной — у 51,0%;

Таблица 3. Неврологические нарушения у пациентов основной и контрольной групп до начала терапии и по окончании лечения

Симптомы	До лечения				После лечения			
	I степень		II степень		I степень		II степень	
	осн.	конт.	осн.	конт.	осн.	конт.	осн.	конт.
Бессонница	96,1% (49)	92,2% (47)	0%	3,9% (2)	64,7% (33)	47,1% (24)	0%	0%
Головокружение	3,9% (2)	7,8% (4)	0%	0%	1,9% (1)	3,9% (2)	0%	0%
Головная боль	74,5% (38)	82,4% (42)	3,9% (2)	1,9% (1)	5,8% (3)	11,8% (6)	0%	0%
Нарушения моторики	74,5% (38)	68,6% (35)	5,8% (3)	3,9% (2)	1,9% (1)	3,9% (2)	3,9% (2)	3,9% (2)
Корковые	11,8% (6)	9,8% (5)	1,9% (1)	3,9% (2)	5,8% (3)	5,8% (3)	0%	0%
Экстрапирамидные	64,7% (33)	56,9% (29)	0%	0%	47,1% (24)	31,4% (16)	0%	0%

прогрессия заболевания зафиксировано у 2,0% и 11,7% соответственно.

Таким образом, общая эффективность лечения (ПР+ЧР) в основной группе составила 54,8%, а в контрольной — 37,3% ($p < 0,01$).

В обеих группах до начала терапии наблюдали изменения функции нервной системы. Нарушение моторики проявлялось в виде общей слабости, слабости в конечностях легкой и средней степени выраженности и параличей; корковые изменения — сонливости разной степени выраженности и редких припадков; экстрапирамидные нарушения в виде тремора (небольшого, умеренного и выраженного) и мышечных спазмов.

Тяжелых нарушений функций нервной системы до начала терапии не наблюдалось (табл. 3).

В обеих группах до начала терапии чаще всего наблюдали бессонницу (у 49 пациентов основной группы и 47 контрольной), головная боль (38 больных основной группы и 42 контрольной), нарушения моторики (38 и 35 больных соответственно) и экстрапирамидные нарушения (33 больных основной группы и 29 контрольной).

Таблица 4. Гематологическая токсичность лучевого и химиолучевого лечения

Лейкопения		
Группы исследования	Степень тяжести	
	1%	2%
Основная	7,8%	3,9%
Контрольная	9,8%	2%
Тромбоцитопения		
Группы исследования	Степень тяжести	
	1%	2%
Основная	0%	0%
Контрольная	2%	0%

Наилучшие результаты по окончании терапии были достигнуты в отношении нарушений моторики, головной боли.

Медиана общей выживаемости в основной группе составила 14,6 мес., против контрольной 12,2 мес. Безрецидивная медиана выживаемости 6,9 мес. и 5,5 мес. соответственно.

Общая 2-х летняя выживаемость в группе ХЛЛ составила: 26,5% и в группе ЛТ — 10,4%.

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

Наблюдалась 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 сутки после начала лечения. Побочные явления III-IV степени не отмечались (табл. 4).

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%).

Не получены различия 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.

Таблица 5. Гастроинтестинальная токсичность лучевого и химиолучевого лечения

Ухудшение аппетита			
Группы исследования	Степень тяжести		
	1	2	3
Основная	82,4%	3,9%	0%
Контрольная	77,4%	2%	0%

Тошнота			
Группы исследования	Степень тяжести		
	1	2	3
Основная	82,4%	10,7%	2%
Контрольная	77,4%	6,4%	0%

Рвота			
Группы исследования	Степень тяжести		
	1	2	3
Основная	5,8%	0%	0%
Контрольная	2,0%	0%	0%

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

Литература

1. Балканов А. С. Первые результаты лучевой терапии в режиме гиперфракционирования в сочетании с ломустинном при глиомах III-IV степени злокачественности. Российский онкологический журнал 2002; 6: 24-26.
2. Бессмельцев С. С. Вумон (тенипозид) в лечении гематолог и онколог заб. Совр онкология 2004; 4: 91-99.
3. Константинова М. М. Сов состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга (интракраниальных опухолей). Совр онкология 2002; 3(4): 144-49.
4. Олюшин В. Е. Комплексная терапия злокачест. глиом головного мозга. Тез докладов VIII Всероссийского съезда рентгенологов и радиологов «Рентгенодиагностика XXI века. Пробл. и надежды». Челябинск-М., 2001.
5. Tourt-Uhlig S., et al. Proc. ASCO. 2001; abs. 2052.

Основные подходы в терапии больных местнораспространенным раком головы и шеи

Л. Д. Красноперова, Д. Д. Сакаева, Ф. Ф. Муфазалов
Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Резюме

Авторами представлен литературный обзор, который посвящен проблеме консервативной терапии местнораспространенных опухолей головы и шеи. Авторы обосновывают роль и место лучевой, лекарственной и химиолучевой терапии в лечении больных с плоскоклеточным раком оробарингальной области.

Ключевые слова: местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи, химиолучевая терапия.

В различных регионах России опухоли головы и шеи (ОГШ) занимают по частоте 5-6 места, уступая лишь раку желудка, легкого, кожи, женской половой сферы и молочной железы [1, 9].

При анализе заболеваемости раком головы и шеи (РГШ) отмечается многократное превышение частоты этой патологии у мужского населения (от 2-3 до 10-50 раз) [2, 3]. Большинство пациентов составляют лица 40-60 лет при среднем возрасте порядка 50 лет [6, 10].

Уровень заболеваемости РГШ существенно зависит от социально-бытовых, этнических факторов, воздействия окружающей среды, в отдельных регионах эта патология носит характер краевой [10].

Пятилетняя выживаемость для плоскоклеточных опухолей головы и шеи в зависимости

от стадии колеблется в следующих пределах: при I стадии — 75-90%, II — 40-70%, III — 20-50%, IV — 10-30% [1].

Основными методами лечения ОГШ являются хирургический или лучевой, либо их комбинация. Когда используются два этих метода, один из них должен обязательно осуществляться в так называемом радикальном варианте. В частности, предоперационная радиотерапия способствует уменьшению больших опухолевых масс, но это не значит, что объем последующего хирургического вмешательства, может быть редуцирован. Сравнительный анализ результатов хирургического и комбинированного (операция + облучение) лечения показал, что радиотерапия уменьшает частоту рецидивов, задерживает развитие отдаленных метастазов, сокращает число смертей, непосред-