

---

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

---

УДК 616.831-006.494:616-089]:615.28+615.849(476)

ВАЛЕРІЙ ВАСИЛЬЕВИЧ СИНАЙКО, ПАВЕЛ ДМИТРИЕВИЧ ДЕМЕШКО,  
НАТАЛІЯ АЛЕКСАНДРОВНА АРТЕМОВА

*РНПЦ онкології і медичинської радіології ім. Н.Н. Александрова, а/г Лесной, Мінський район, Беларусь*

### ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ХИМИЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СУММАРНЫХ ДОЗ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТЕМОЗОЛОМИДА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

**Цель работы.** Оценить отдаленные результаты использования различных суммарных очаговых доз (СОД) лучевой терапии и темозоломида в комплексном лечении пациентов с глиобластомой.

**Материалы и методы.** В исследование включено 258 пациентов в возрасте от 16 до 77 лет со статусом по шкале Карновского  $\geq 50\%$ , при лечении которых диапазон СОД составил 54–60 Гр, диапазон суммарной дозы темозоломида 2000–7400 мг.

**Результаты.** У пациентов в возрасте  $\leq 60$  лет увеличение СОД с 54–57 Гр до 58–60 Гр повышает медиану выживаемости с 15 до 19 мес., а 5-летнюю выживаемость — с 5,9 до 13,0 % ( $P = 0,003$ ); у пациентов в возрасте  $> 60$  лет повышение СОД не дало улучшения выживаемости. Зависимости результатов лечения от использования различных суммарных доз темозоломида выявлено не было.

**Выводы.** При послеоперационной химиолучевой терапии пациентов с глиобластомой в возрасте  $\leq 60$  лет увеличение СОД с 54–57 Гр до 58–60 Гр улучшает результаты лечения. Зависимости результатов лечения от использования различных суммарных доз темозоломида не выявлено.

**Ключевые слова:** глиобластома (Grade IV), химиолучевое лечение, суммарная очаговая доза, темозоломид.

Глиобластома (Grade IV) — высокозлокачественная глиальная опухоль головного мозга, характеризующаяся агрессивным течением и неудовлетворительными результатами лечения; среди всех заболевших медиана выживаемости составляет немногим более 1 года, а 5-летняя выживаемость — менее 5 % [2]. Стандартной схемой лечения этой формы опухоли является комплексная терапия с использованием хирургического вмешательства и послеоперационной химиолучевой терапии с последующим назначением темозоломида в адьювантном режиме. Несмотря на то что такая тактика обеспечивает повышение 5-летней выживаемости при глиобластоме практически до 10 % [1, 3], значительная часть заболевших не в состоянии перенести полный курс комплексной терапии из-за распространенности опухоли и/или неудовлетворительного общего статуса пациента, обусловленного как опухолевым процессом, так и тяжелой сопутствующей патологией [4].

Вследствие неполного компромисса между эффективностью и токсичностью лечения разработана новых схем терапии и оценка их эффективности

© В. В. Синайко, П. Д. Демешко, Н. А. Артемова, 2016

у пациентов с глиобластомой является предметом постоянного внимания исследователей.

Цель исследования: оценить отдаленные результаты использования различных суммарных доз лучевой терапии и темозоломида в комплексном лечении пациентов с глиобластомой.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 258 пациентов (123 (47,7 %) мужчины и 135 (52,3 %) женщин) в возрасте от 16 до 77 лет с морфологически верифицированным диагнозом глиобластомы (Grade IV) и общим клиническим статусом по шкале Карновского  $\geq 50\%$ , первым этапом лечения которых было хирургическое вмешательство. В послеоперационном периоде в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова всем 258 пациентам проведено химиолучевое лечение с использованием темозоломида.

Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) проводилась в условиях трехмерного (объемного) планирования и конформного (3D) облучения с использованием классического режима фракционирования дозы

(разовая очаговая доза 1,8–2,0 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) 54–60 Гр); различия в СОД определялись толерантностью критических органов и тканей головного мозга, главным образом хиазмы и зрительных нервов [5]. Объемы облучения определялись на основании данных протоколов операции, а также послеоперационной компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии. Расчет физических условий облучения производился компьютерными планируемыми 3D-системами. Облучение проводилось локальными полями, визуализируемый объем облучения (Gross Tumour Volume, GTV) включал в себя остаточную опухоль (если она имела) и послеоперационную кисту. Клинический объем облучения (Clinical Target Volume, CTV) определялся как GTV + 2 см (при тотальном удалении опухоли) либо + 3 см (при наличии остаточной опухоли) неизменной ткани мозга с обязательным включением в объем облучения зоны отека. После подведения СОД 45–46 Гр CTV уменьшался и включал в себя только GTV + 1–2 см неизменной ткани мозга, лечение продолжалось без перерыва до СОД 54–60 Гр. Планируемый объем облучения (Planning Target Volume, PTV) определялся как CTV + 0,5 см здоровой ткани головного мозга.

В процессе проведения послеоперационной лучевой терапии (ЛТ) в соответствии с алгоритмами диагностики и лечения пациентов со злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь с 2007 г. по I квартал 2012 г. темозоломид назначался в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> внутрь 5 дней в неделю за 1 ч до проведения сеанса ЛТ в первые и последние 2 недели облучения, а со II квартала 2012 г. — за 1 ч до проведения сеанса лучевого лечения в течение всего курса ЛТ, включая выходные и праздничные дни. Вследствие различных методик химиолучевого лечения диапазон суммарных доз темозоломида составил 2000–7400 мг. Через 3–4 недели после завершения химиолучевой терапии независимо от методики послеоперационного химиолучевого лечения всем пациентам проводилось до 6 курсов химиотерапии темозоломидом в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> внутрь в течение 5 дней, причем курсы повторялись каждые 28 дней.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Результаты лечения оценивались по показателям общей выживаемости, которая рассчитывалась от даты операции до даты смерти либо даты последнего наблюдения, если на время оценки результатов не было получено данных о смерти пациента (жив либо выбыл из-под наблюдения). Выживаемость пациентов определялась на основании данных канцер-регистра Республики Беларусь.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программы SPSS Statistics v. 19. Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера с использованием log-rank-теста. Для анализа влияния основных клинических факторов, представленных в таблице 1, на выживаемость пациентов использовалась модель

пропорциональных рисков Кокса. Переменные с отношением рисков (ОР)  $p < 0,1$ , выявленные при мультивариантном 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  $p < 0,05$ .

Таблица 1

### Общая характеристика пациентов с глиобластомой (Grade IV)

Показатель	Значение
Возраст (диапазон и среднее значение, годы)	16–77 (54,2 ± 0,73)
Шкала Карновского, абс. (%)	
50–60 %	9 (3,5 %)
≥ 70 %	239 (92,6 %)
Не определено	10 (3,9 %)
Объем удаления опухоли, абс. (%)	
Полное (тотальное)	138 (53,5 %)
Субтотальное	76 (29,5 %)
Частичное	31 (12,0 %)
Биопсия	5 (1,9 %)
Не определено	8 (3,1 %)
СОД лучевой терапии, абс. (%)	
54–57 Гр	75 (29,1 %)
58–60 Гр	183 (70,9 %)
Суммарная доза темозоломида (диапазон и среднее значение, группы) *	
1. 2000мг (среднее — 2000,0 ± 0,00 мг)	50 (19,4 %)
2. > 2000–4000 мг (среднее — 2836,4 ± 52,56 мг)	99 (38,4 %)
3. > 4000 мг (среднее — 5382,00 ± 81,35 мг)	109 (42,2 %)

\* Различия в средних значениях суммарной дозы темозоломида при диапазонах суммарных доз 2000 мг, > 2000–4000 мг и > 4000 мг статистически значимы ( $P < 0,001$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди всех 258 пациентов на период оценки результатов исследования умерло 190 (73,6 %) и продолжают наблюдаться 68 (26,4 %) человек. Медиана общей выживаемости составила 16 ± 0,77 мес., а 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя общая выживаемость — 73,8 ± 2,8 %, 31,1 ± 3,1 %, 15,8 ± 2,8 %, 10,7 ± 2,4 % и 8,8 ± 2,4 %. Результаты моно- и мультивариантного анализа параметров, указанных в таблице 1, в предсказании общей выживаемости пациентов с глиобластомой представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

### Результаты моновариантного анализа в предсказании общей выживаемости пациентов с глиобластомой

Показатель	Отношение рисков	95 % ДИ	P
Возраст	1,030	1,015–1,045	< 0,001
Шкала Карновского	0,996	0,989–1,003	0,104
Объем удаления опухоли	0,997	0,990–1,006	0,129
СОД лучевой терапии	0,900	0,853–0,952	< 0,001
Суммарная доза темозоломида (абсолютное значение)	1,000	1,000–1,000	0,223
Суммарная доза темозоломида (диапазон и среднее значение, группы)	0,950	0,778–1,148	0,534

Таблица 3

**Результаты мультивариантного анализа  
в предсказании общей выживаемости  
пациентов с глиобластомой**

Показатель	Отношение рисков	95 % ДИ	P
Возраст	1,030	1,016–1,048	< 0,001
СОД лучевой терапии	0,908	0,858–0,961	0,001

Как следует из представленных данных, среди проанализированных прогностических факторов, которые могли бы повлиять на выживаемость пациентов, независимое прогностическое значение имели только возраст и СОД лучевой терапии. В то же время абсолютное значение суммарной дозы темозоломида, а также различия в суммарной дозе препарата в группах со статистически значимыми различиями в средних значениях его суммарных доз, не явились параметрами, влияющими на выживаемость пациентов с глиобластомой даже при монофакторном анализе.

Экспериментальные данные, подтверждающие целесообразность совместного использования ЛТ и темозоломида, были получены в конце 1990-х – начале 2000-х гг. Было показано, что контроль опухолевого роста клеточной линии глиобластомы при совместном использовании ЛТ и темозоломида имеет дозозависимый характер; что темозоломид вызывает гибель клеток этой формы опухоли независимо от их радиочувствительности; а также что темозоломид подавляет индуцированную сублетальными дозами лучевой терапии инвазию глиобластомы [6–8]. В то же время в клинической практике изменение режима адьювантной химиотерапии либо увеличение циклов адьювантной химиотерапии не повлияло на результаты лечения пациентов с глиобластомой [9–10]. В частности, результаты исследования по изучению влияния увеличения числа циклов адьювантной химиотерапии темозоломидом с 6 до 12 показали отсутствие статистически значимых различий между группами по критериям общей (медиана 16,6 и 14,9 мес. соответственно,  $P = 0,63$ ) и безрецидивной (медиана 5,5 и 6,7 мес. соответственно,  $P = 0,06$ ) выживаемости [10]. Эти клинические данные, так же как и данные нашего исследования, не позволяют однозначно утверждать, что

Таблица 4

**Общая выживаемость пациентов  
с глиобластомой в зависимости от возраста**

Показатель	Группа, %		Статистическая значимость
	≤ 60 лет (n = 190)	> 60 лет (n = 68)	
Период наблюдения, мес.			P = 0,002
12	77,2 ± 3,2	62,9 ± 6,5	
24	34,2 ± 3,8	21,4 ± 6,0	
36	18,8 ± 3,3	3,9 ± 3,7	
48	13,4 ± 3,1	0	
60	11,0 ± 3,0	0	
Медиана выживаемости, мес.	17,00 ± 0,88 мес.	14,00 ± 1,16 мес.	

Таблица 5

**Общая выживаемость пациентов  
с глиобластомой в зависимости от суммарной  
очаговой дозы лучевой терапии**

Показатель	Группа, %		Статистическая значимость
	СОД 54–57 Гр (n = 78)	СОД 58–60 Гр (n = 180)	
Период наблюдения, мес.			P = 0,001
12	63,6 ± 5,7	78,3 ± 3,3	
24	18,4 ± 4,9	36,7 ± 4,0	
36	7,4 ± 3,5	19,5 ± 3,6	
48	5,0 ± 3,1	13,2 ± 3,4	
60	5,0 ± 3,1	10,3 ± 3,2	
Медиана выживаемости, мес.	13,00 ± 1,09 мес.	18,00 ± 1,21 мес.	

существует дозозависимый эффект темозоломида при лечении пациентов с глиобластомой.

Общая выживаемость пациентов в зависимости от возраста и СОД лучевой терапии представлены в таблицах 4–5 и на рисунках 1–2.

Влияние возраста пациента на результаты лечения глиобластомы являются общепризнанными [11–13]. В то же время, несмотря на то, что «стандартной» СОД лучевого лечения этой формы опухоли является 60 Гр, существует мнение, что приемлемым диапазоном доз может быть и СОД 54–60 Гр [14]. В связи с этим нами была изучена выживаемость пациентов в зависимости от различных сочетаний статистически значимых градаций возраста и СОД лучевой терапии (таблица 6).

Таблица 6

**Общая выживаемость пациентов с глиобластомой в зависимости  
от возраста и суммарной очаговой дозы лучевой терапии**

Показатель	Группа, %				Статистическая значимость
	возраст ≤ 60 лет		возраст > 60 лет		
	54–57 Гр (n = 56)	58–60 Гр (n = 135)	54–57 Гр (n = 22)	58–60 Гр (n = 45)	
Период наблюдения, мес.					P <sub>1-2</sub> = 0,003 P <sub>1-3</sub> = 0,111 P <sub>1-4</sub> = 0,869 P <sub>2-3</sub> < 0,001 P <sub>2-4</sub> = 0,005 P <sub>3-4</sub> = 0,161
12	67,6 ± 6,5	81,4 ± 3,5	52,4 ± 11,6	68,1 ± 7,6	
24	19,9 ± 5,8	40,2 ± 4,6	14,6 ± 9,1	24,6 ± 7,8	
36	8,8 ± 4,2	23,2 ± 4,3	5,1 ± 4,8	20,5 ± 7,5	
48	5,9 ± 3,7	16,8 ± 4,2	0	0	
60	5,9 ± 3,7	13,0 ± 4,0	0	0	
Медиана выживаемости	15,00 ± 1,02 мес.	19,00 ± 1,57 мес.	13,00 ± 1,48 мес.	14,00 ± 0,95 мес.	

Полученные результаты показывают, что у пациентов в возрасте не старше 60 лет увеличение СОД с 54–57 Гр до 58–60 Гр при послеоперационной химиолучевой терапии статистически значимо улучшает результаты лечения, причем медиана общей выживаемости увеличивается с  $15,00 \pm 1,02$  мес.

до  $19,00 \pm 1,57$  мес., а 5-летняя общая выживаемость — с  $5,9 \pm 3,7$  % до  $13,0 \pm 4,0$  % соответственно ( $P = 0,003$ ). У пациентов в возрасте старше 60 лет статистически значимого увеличения выживаемости при повышении СОД лучевой терапии не выявлено.

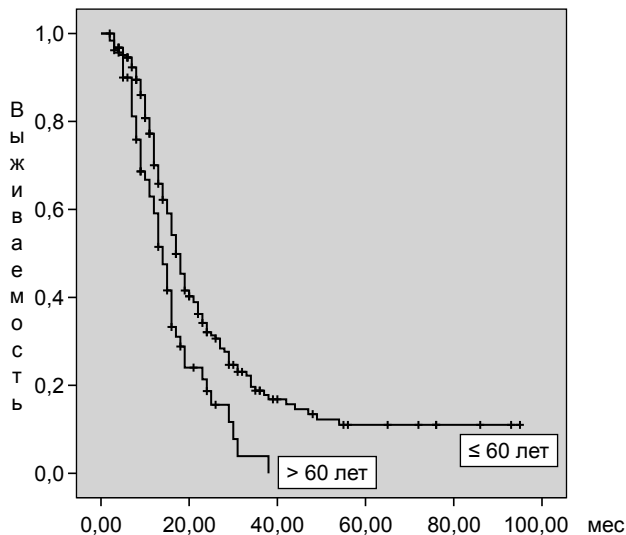


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с глиобластомой в зависимости от возраста

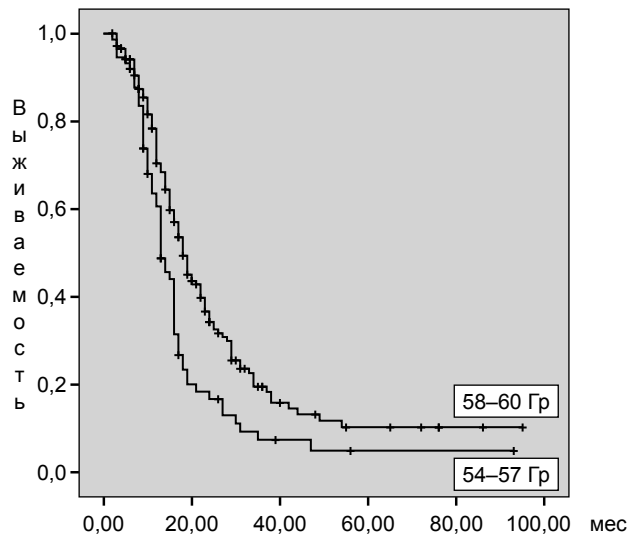


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с глиобластомой в зависимости от суммарной очаговой дозы лучевой терапии

## ВЫВОДЫ

1. В процессе проведения послеоперационного химиолучевого лечения у пациентов с глиобластомой в возрасте  $\leq 60$  лет увеличение СОД лучевой терапии с 54–57 Гр до 58–60 Гр повышает медиану общей выживаемости с  $15,00 \pm 1,02$  мес. до  $19,00 \pm 1,57$  мес., а 5-летнюю общую выживаемость — с  $5,9 \pm 3,7$  % до  $13,0 \pm 4,0$  % соответственно ( $P = 0,003$ ).

2. У пациентов в возрасте старше 60 лет при послеоперационной химиолучевой терапии повышение СОД лучевого лечения с 54–57 Гр до 58–60 Гр не привело к улучшению результатов лечения.

3. Зависимости результатов лечения от использования различных суммарных доз темозоломида при проведении послеоперационного химиолучевого лечения выявлено не было.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синайко В. В. Модифицированная химиолучевая терапия при высокозлокачественных глиальных опухолях головного мозга / В. В. Синайко, Э. А. Жаврид, Н. А. Артемова // *Здравоохранение*. — 2015. — № 12. — С. 49–54.
2. Central brain tumor registry of the United States. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2004-10.06.2010 [Electronic resource] / Mode of access: <http://www.cbtrus.org/reports/reports.html>.
3. 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. E. Hegi, W. P. Mason et al. // *Lancet Oncol.* — 2009. — Vol. 10, N 5. — P. 459–466.
4. Villà S. Radiation and concomitant chemotherapy for patients with glioblastoma multiforme / S. Villà, C. Balaña, S. Comas // *Chin. J. Cancer.* — 2014. — Vol. 33, N 1. — P. 25–31.
5. Radiation dose-volume effects in the brain / Y. R. Laurens, X. A. Li, I. el Naga et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 76, N 3 (Suppl.). — S. 28–35.
6. In vitro evaluation of temozolomide combined with X-irradiation / S. R. Wedge, J. K. Porteous, M. G. Glaser et al. // *Anticancer Drugs.* — 1997. — Vol. 8, N 1. — P. 92–97.
7. Prevention of irradiation-induced glioma cell invasion by temozolomide involves caspase 3 activity and cleavage of focal adhesion kinase W. Wick, A. Wick, J. B. Schulz et al. // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62, N 6. — P. 1915–1916.
8. Hirose Y. p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells / Y. Hirose, M. S. Berger, R. O. Pieper // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61, N 5. — P. 1957–1963.
9. 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 / T. S. Armstrong, J. S. Wefel, M. Wang et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, N 32. — P. 4076–4084.
10. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial / M. R. Gilbert, M. Wang, K. D. Aldape et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31, N 32. — P. 4085–4091.

11. *Age as a predictive factor in glioblastomas: population-based study* / D. Kita, I. F. Ciernik, S. Vaccarella et al. // *Neuroepidemiology*. — 2009. — Vol. 33, N 1. — P. 17–22.

12. *Pattern of care and effectiveness of treatment for glioblastoma patients in the real world: Results from a prospective population-based registry. Could survival differ in a high-volume center?* / A. Brandes, E. Franceschi, M. Ermani et al. // *Neurooncol. Pract.* — 2014. — Vol. 1, N 4. — P. 166–171.

13. *Treatment of elderly patients with glioblastoma: a systematic evidence-based analysis* / O. J. Zarnett, A. Sahgal, J. Gosio et al. // *JAMA Neurol.* — 2015. — Vol. 72, N 5. — P. 589–596.

14. *EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma* / M. Weller, M. van den Bent, K. Hopkins et al. // *Lancet Oncol.* — 2014. — Vol. 15, N 9. — P. 395–403.

Статья поступила в редакцию 17.08.2016.

В. В. СІНАЙКО, П. Д. ДЕМЕШКО, Н. О. АРТЕМОВА

*РНПЦ онкології та медичної радіології ім. М. М. Александрова, а/г Лісовий, Мінський район, Білорусь*

### **ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ХІМІОПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ ОСЕРЕДКОВИХ ДОЗ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ТА ТЕМОЗОЛОМІДУ У ХВОРИХ НА ГЛІОБЛАСТОМУ**

**Мета роботи.** Оцінити віддалені результати використання різних сумарних осередкових доз (СОД) променевої терапії та темозоломїду в комплексному лікуванні хворих на гліобластому.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 258 пацієнтів віком 16–77 років і статусом за шкалою Карновського  $\geq 50\%$ , при лікуванні яких діапазон СОД склав 54–60 Гр, діапазон сумарної дози темозоломїду 2000–7400 мг.

**Результати.** У пацієнтів віком  $\leq 60$  років збільшення СОД з 54–57 Гр до 58–60 Гр підвищує медіану виживаності з 15 до 19 міс., а 5-річну виживаність — з 5,9 до 13,0 % ( $P = 0,003$ ); у пацієнтів віком  $> 60$  років підвищення СОД не поліпшило виживаності. Залежності результатів лікування від використання різних сумарних доз темозоломїду виявлено не було.

**Висновки.** При післяопераційній хіміопроменевої терапії збільшення СОД з 54–57 Гр до 58–60 Гр покращує результати лікування пацієнтів з гліобластомою у віці  $\leq 60$  років і не впливає на результати лікування пацієнтів у віці  $> 60$  років.

**Ключові слова:** гліобластома (Grade IV), хіміопроменева терапія, сумарна осередкова доза, темозоломїд.

V. V. SINAÏKA, P. D. DEMESHKO, N. A. ARTEMOVA

*N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, a/g Lesnoy, Minsk region, Belarus*

### **POSTOPERATIVE CHEMORADIOTHERAPY WITH DIFFERENT TOTAL DOSES OF RADIOTHERAPY AND TEMOZOLOMIDE FOR GLIOBLASTOMA PATIENTS**

**Objective.** Evaluating the long-term outcomes of employing different total target doses (TTD) of radiation treatment and temozolomide in multimodality therapy of glioblastoma patients.

**Materials and methods.** The study involved 258 patients aged from 16 to 77 with Karnofsky performance index  $\geq 50\%$ . In their treatment, the TTD range was 54–60 Gy, the range of temozolomide total dose was 2000–7400 mg.

**Outcomes.** The TTD increase from 54–57 Gy to 58–60 Gy in patients aged  $\leq 60$  years raised the median survival from 15 to 19 months, and 5-year survival from 5.9% to 13.0% ( $P=0.003$ ). No improvement in survival due to the TTD increase was noted in patients older than 60. The relationship between the treatment outcomes and different temozolomide total doses was not revealed.

**Conclusions.** The TTD increase from 54–57 Gy to 58–60 Gy in postoperative chemoradiotherapy for glioblastoma patients aged  $\leq 60$  years improves the treatment outcomes. The relationship between the treatment outcomes and different temozolomide total doses was not revealed.

**Keywords:** glioblastoma (grade IV), chemoradiotherapy, total target dose, temozolomide.

#### **Контактная информация:**

Синайко Валерий Васильевич

канд. мед. наук, заведующий радиологическим отделением № 2 ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»,

а/г Лесной, Минский р-н, Беларусь

e-mail: sinaikavv@gmail.com