

ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ С ТЕМОЗОЛОМИДОМ БОЛЬНЫХ ГЛИОБЛАСТОМОЙ

Г.Л. Кобяков¹, В.И. Борисов², О.В. Абсалямова¹,
Р.Д. Аманов¹, А.Г. Коршунов¹, А.В. Голанов¹

¹ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

² Онкологический клинический диспансер № 1, Москва

Рассматривается современное состояние вопроса лечения пациентов с глиобластомой головного мозга. Представлены результаты лечения 48 больных с впервые выявленной глиобластомой с использованием в качестве послеоперационного лечения химиолучевой терапии с темозоломидом и последующей адъювантной терапии темозоломидом. Медиана общей выживаемости составила у включенных в исследование больных 17,7 (2,0–26,7) месяца. К моменту анализа 17 (35 %) пациентов умерли, 31 (65 %) – остается под наблюдением. Медиана времени до прогрессирования составила 9,7 (1,3–26,7) месяца. Вторую линию лечения после возникновения рецидива получили 20 больных. Медиана выживаемости от момента прогрессирования в этой группе составила 8,2 (4,3–14,5) месяца, медиана общей выживаемости от момента установления первичного диагноза – 22,7 (6,1–31,6) месяца. Результаты исследования позволяют рекомендовать использованный режим послеоперационного лечения в качестве стандартного для пациентов с глиобластомой мозга.

Краткий обзор литературы

Лечение пациентов с глиобластомой головного мозга является одной из нерешенных проблем онкологии в целом и нейроонкологии в частности. До начала нынешнего века основные достижения в этой области ограничивались результатами исследований начала 1980-х гг., когда было показано, что адъювантная лучевая терапия (ЛТ) в дозе 60 Гр достоверно улучшает результаты лечения в сравнении с одним хирургическим вмешательством. Включение в протоколы лечения различных химиотерапевтических средств (главным образом производных нитрозомочевины) не обеспечивало статистически достоверных преимуществ в общей и безрецидивной выживаемости. Появление к концу 1990-х гг. нового препарата для лечения пациентов с глиомами – темозоломида – также не привело к улучшению показателей выживаемости при использовании его у больных глиобластомой в рамках адъювантной химиотерапии после операции и ЛТ. Однако уже в 2004–2005 гг. появились результаты исследований комбинированной химиолучевой терапии (ХЛТ) с темозоломидом, в которых отмечено статистически достоверное увеличение общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с использованием одной ЛТ.

Потенцирующий эффект темозоломида на действие ЛТ выявлен в экспериментальных работах на рубеже прошлого и нынешнего веков. Так, Wedge и соавт. опубликовали данные о дозозависимой эффективности контроля опу-

холевого роста клеточной линии глиобластомы в культуре клеток с использованием ЛТ и темозоломида (рис. 1). Hirose и соавт. в 2001 г. показали также, что темозоломид индуцирует гибель клеток глиобластомы в культуре независимо от радиочувствительности клеточных линий. Наконец, Wick и соавт. в 2002 г. сообщили, что сублетальные дозы лучевого воздействия вызывают резкое усиление инвазивных свойств глиобластомы в экспериментальной модели (мышь). Темозоломид подавляет радиоиндуцированную инвазию глиобластомы. Этот эффект авторы объясняют ингибированием интегринов, участвующих в инвазии и ангиогенезе. Эти экспериментальные работы стали основанием разработки стратегии ХЛТ с темозоломидом.

Пилотные клинические исследования с использованием ХЛТ с темозоломидом у больных с впервые выявленной глиобластомой проведены в

2002–2004 гг., а в 2005 г. Stupp и соавт. представили на ASCO и опубликовали результаты крупного международного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы по сравнению ХЛТ с темозоломидом и одной ЛТ у пациентов с глиобластомой. Основным итогом этих исследований стало статистически достоверное увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных глиобластомой при использовании режима ХЛТ с темозоломидом в сравнении с применением одной ЛТ в качестве адъювантного лечения после удаления опухоли. Это стало одним из самых серьезных достижений в нейроонкологии за последние 20 лет, поэтому остановимся на данном исследовании более подробно.

В исследование были включены 573 взрослых больных с впервые выявленной гистологически верифицированной глиобластомой. Дизайн исследования представлен на рис. 2. Пациенты стратифицировались по основным кли-

Рис. 1. Одновременное действие лучевой терапии и темозоломида на культуры клеток глиобластомы (Wedge S.R. и соавт., 1997)

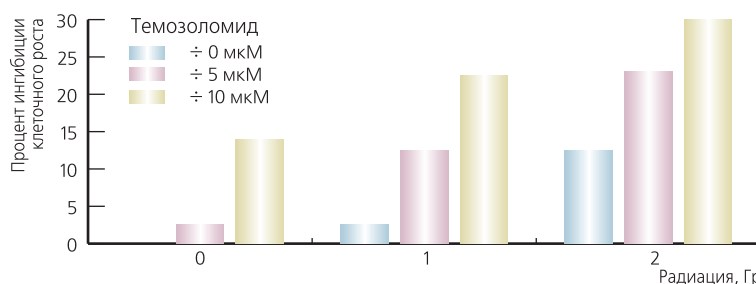


Рис. 2. Схема рандомизированного исследования (Stupp R. с соавт., 2002)

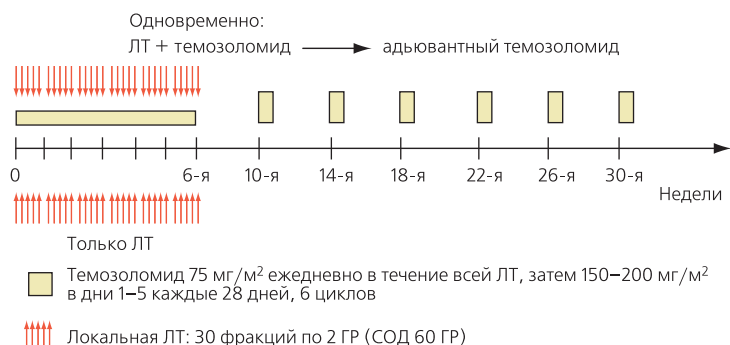


Рис. 3. Результаты рандомизированного исследования Stupp R. и соавт.: кривые Каплан-Майера для общей (вверху) и безрецидивной (внизу) выживаемости

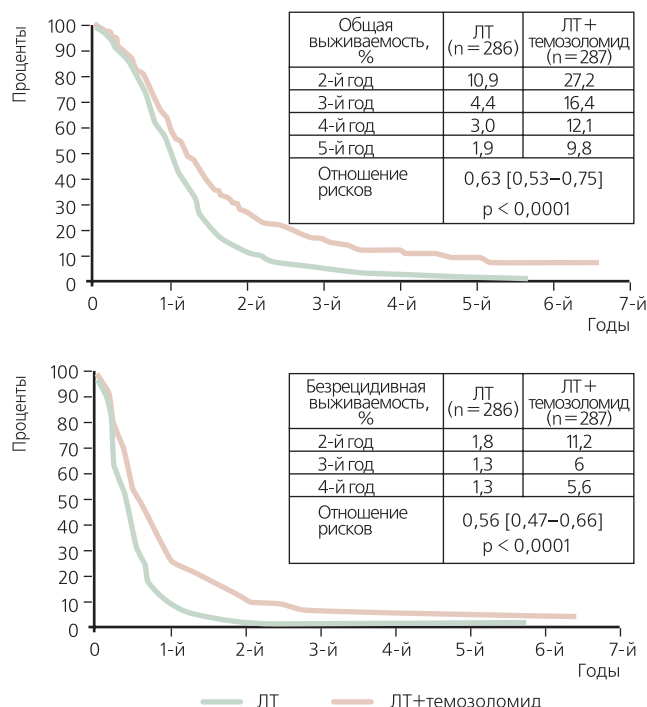


Таблица 1. Общие клинические параметры в сравниваемых группах исследования Stupp R. и соавт.

Параметры	ЛТ	ЛТ + темозоломид
Средний возраст, годы	57 (23–71)	56 (19–70)
Мужчины/женщины, %	61/39	64/36
RPA-классы III/IV/V, %	14/52/34	15/53/32
Биопсия/оперативное вмешательство, %	16/84	17/83
Метилированный MGMT, %	46	43

Примечание. RPA-классы – разделение пациентов с глиомами на прогностически различные группы (см. Mirimanoff и соавт., 2006); MGMT – метилгуанинметилтрансфераза – внутриклеточный фермент, в активном (неметилированном) состоянии обеспечивающий устойчивость к алкилированию за счет репарации повреждений, вызываемых алкилирующими химиопрепаратами (в случае метилирования MGMT фермент не работает, опухолевые клетки более подвержены воздействию химиопрепаратов).

ническим параметрам и были рандомизированы в две группы: одна получала в качестве адъювантного лечения только ЛТ (СОД 60 Гр, 30 фракций в течение 6 недель по 2 Гр на фракцию), другая – ХЛТ с темозоломидом (ежедневный прием темозоломида в дозе 75 мг/м² в течение всей ЛТ (с таким же фракционированием) и последующую адъювантную химиотерапию темозоломидом – 6 курсов с 5-дневным приемом препарата в дозе 150–200 мг/м² каждые 28 дней).

Первичной целью исследования была оценка общей выживаемости, вторичной – оценка побочных эффектов терапии. Группы рандомизации совпадали по основным клиническим параметрам (табл. 1).

Результаты этого исследования мы приведем уже из более поздних публикаций, в которых есть не только ближайшие, но и отдаленные данные по общей и безрецидивной выживаемости (рис. 3).

Общая выживаемость оказалась статистически достоверно выше в группе, получавшей ХЛТ с темозоломидом, причем это различие сохранялось и при последующем катамнестическом наблюдении за пациентами во всех временных интервалах (1–5 лет). Так, двухлетняя выживаемость в группе ХЛТ оказалась почти втрое выше, чем в группе ЛТ, а пятилетний срок достигли почти 10 % больных, получавших ХЛТ с темозоломидом, и менее 2 % пациентов, не получавших темозоломид в первой линии лечения. Сходные соотношения выявлены и в отношении безрецидивной выживаемости. Эти результаты стали основанием включения ХЛТ с темозоломидом в качестве стандартного режима первой линии лечения больных глиобластомой после хирургического вмешательства в США и странах ЕС.

Собственное исследование

Материал и методы

С 2006 по 2007 г. в НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН в сотрудничестве с онкологическими диспансерами Москвы пролечены 48 пациентов (17 женщин, 31 мужчина) в возрасте от 18 до 67 лет (средний возраст – 51 год)

с впервые выявленной глиобластомой с использованием в качестве послеоперационного лечения ХЛТ с темозоломидом и последующей адъювантной терапии темозоломидом. Во всех случаях опухоль располагалась супратенториально в больших полушариях головного мозга. Всем больным произведена операция — удаление опухоли с использованием микронейрохирургии и в части случаев — нейронавигации, интраоперационного электрофизиологического определения функциональнозначимых зон мозга. Случаев, когда нейрохирургическое вмешательство ограничивалось только биопсией опухоли (стереотаксической или открытой), в настоящей группе пациентов не было. В течение 3 недель с момента операции начиналось проведение ЛТ с одновременным ежедневным приемом темозоломидом. ЛТ проводилась преимущественно в отделении радиохирургии и радиотерапии НИИ нейрохирургии с применением трехмерных систем планирования на основании данных предлучевой магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, СОД 60 Гр по 90 %

Таблица 2. График контрольных обследований пациентов, получавших ХЛТ с темозоломидом с последующей адъювантной химиотерапией темозоломидом (ХТ)

Обследование	Перед ХЛТ	После ХЛТ	Во время ХТ	После ХЛТ и ХТ
МРТ + контраст	+	+	1 раз в 3 месяца	+
КТ + контраст	+	-/+	-/+	-/+
Неврологический осмотр	+	+	Ежемесячно	
Нейроофтальмолог	+	+	1 раз в 3 месяца	+
Общий анализ крови	+	Во время ХЛТ и ХТ – еженедельно		
Биохим. анализ крови	+	Во время ХЛТ и ХТ – ежемесячно		

Примечание. МРТ + контраст – магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием.

изодозы на область контрастируемой части опухоли + 2,5–3,0 см вокруг (30 фракций по 2 Гр). Темозоломид пациенты получали ежедневно в течение всей ЛТ по 75 мг/м² за час до проведения сеанса ЛТ. По окончании ЛТ в течение 2–3 недель проводилось контрольное обследование – МРТ головного мозга с контрастированием, и в отсутствие данных о прогрессировании опухоли на 29-е сутки по окончании ЛТ начиналось проведение химиотерапии темозоломидом в дозе 150–200 мг/м² ежедневно в течение 5 дней; курсы повторялись каждые 28 дней, считая от первого дня первого курса. Все данные о пациентах, включенных в наше ис-

следование, собирались проспективно; большинство больных проходили лечение амбулаторно в НИИ нейрохирургии, остальные регулярно наблюдались (не реже одного раза в месяц), получая лечение в онкологическом диспансере по месту жительства.

Контрольные обследования включали неврологический осмотр, осмотр нейроофтальмолога (для контроля как локальной симптоматики со стороны поражения зрительных путей, так и признаков внутричерепной гипертензии по картине глазного дна), контрольные (дополнительные) общий и биохимический анализы крови, МРТ головного мозга с контрастированием.



Рек. ул. Темодал П №012453/01-25.11.2005
Длительность
SP-PR-Tem-16-10-08

Темодал®
темозоломид
капсулы

Эффективная терапия
злокачественных глиом
и метастатической меланомы

- Увеличивает выживаемость больных с впервые выявленной мультиформной глиобластомой при комбинированном применении с лучевой терапией¹
- Увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания^{2,3,4}
- Эффективен у больных злокачественными глиомами, рефрактерными к препаратам нитрозомочевины^{2,3}
- Характеризуется низкой токсичностью и хорошей переносимостью^{2,3,4}
- Улучшает качество жизни^{2,3,4}

1. Stupp et al. *N Engl J Med*. 2005; 352:10: 987-996
2. Yung et al. *Br J Cancer*. 2000;83(5):588-593.
3. Yung et al. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2762-2771.
4. Middleton. *J Clin Oncol*. 2000;18:158

Schering-Plough

Информация о противопоказаниях, побочных действиях и мерах предосторожности, а также полная информация по применению препарата может быть получена в представительстве компании Шеринг-Плау Централ Ист Аф по адресу:
119049, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, стр. 2.
Тел.: (495) 916 71 00, 411 51 53.

Рис. 4. Кривая Каплан-Майера выживаемости без прогрессирования болезни пациентов с глиобластомой, получивших ХЛТ темозоломидом

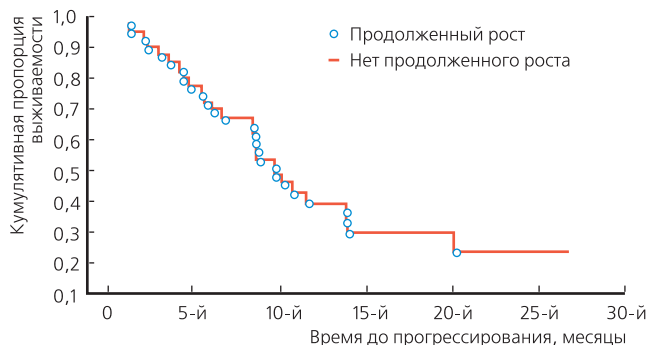


Рис. 5. Кривая Каплан-Майера общей выживаемости пациентов с глиобластомой, получивших ХЛТ темозоломидом

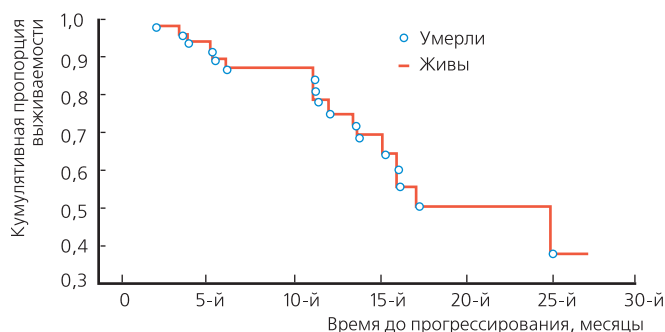


График контрольных обследований представлен в табл. 2. При необходимости дифференциального диагноза между лучевым некрозом и прогрессированием опухоли выполнялись перфузионная спиральная компьютерная томография, а также позитронная

эмиссионная томография с меченным радиоизотопным атомом углерода метионином (ПЭТ с метионином). На обследование ПЭТ с метионином пациенты направлялись в ПЭТ-лабораторию Института мозга человека в Санкт-Петербург.

Таблица 3. Результаты клинических исследований различных режимов лечения пациентов с глиобластомой

Режим лечения	Медиана времени до прогрессирования, недели	Медиана выживаемости, недели
RT + BCNU;	34	57
RT + PCV (Levin, 1990)	37	50
RT-mPCV (Jeremic, 1992)		62
RT-PCNU или BCNU (Dunapoli, 1993)		41–42
5-FU-lomustine-RT-misonidazole-HU-PCB-VCR-BCNU-5NU (Levin, 1986)	42	50
BrdU-LFRT-PCV (Philips, 1991)	54	62
CARBO-AFLFRT-PCV (Levin, 1994)	30	62

Примечание. RT – лучевая терапия; BCNU – кармустин; PCV – химиотерапия в режиме прокарбазин, ломустин (CCNU), винкристин; mPCV – модифицированный режим PCV; PCNU – фотемустин; 5-FU – фторурацил; HU – гидроксимочевина; PCB – прокарбазин; VCR – винкристин; 5NU – 5-нитрозомочевина; BrdU – бром-диоксиуредин; LFRT – крупно-фракционная лучевая терапия; CARBO – карбоплатин; AFLFRT – усиленная крупно-фракционная лучевая терапия.

Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с критериями Макдональда по данным МРТ с контрастированием, которая выполнялась не реже одного раза в три месяца или при возникновении признаков прогрессирования болезни. Оценка побочных эффектов химиотерапии проводилась в соответствии с критериями CTI-CTS.

К моменту проведения анализа данного материала сроки наблюдения за исследуемой группой пациентов составляют от 7 до 29 месяцев (медиана наблюдения – 22 месяца).

Результаты

Все больные, которым планировалось и было обеспечено лечение в соответствии с данным протоколом, получили по крайней мере курс ХЛТ и не менее одного курса последующей химиотерапии темозоломидом. Всего проведено от 1 до 16 курсов адъювантной химиотерапии (в случае хорошего контроля опухоли мы старались продолжать химиотерапию темозоломидом с целью достижения более длительной ремиссии). Среднее число курсов адъювантной химиотерапии темозоломидом составило 5,4, т. е. абсолютное большинство пациентов прошли весь предполагаемый цикл лечения.

Медиана общей выживаемости составила 17,7 (2,0–26,7) месяца. К моменту анализа 17 (35 %) пациентов умерли, 31 (65 %) пациент остается под нашим наблюдением. Медиана времени до прогрессирования составила 9,7 (1,3–26,7) месяца. Данные по выживаемости до прогрессирования и общей выживаемости приведены на рис. 4 и 5 в виде кривых выживаемости Каплан-Майера.

У нас также есть данные о лечении 27 пациентов из рассматриваемой группы после возникновения признаков прогрессирования болезни. Трое из этих больных получали только симптоматическое лечение в связи с плохим общим состоянием. Восемь человек были повторно оперированы, из них 4 не получали затем противоопухолевого лечения, 4 других получали химиотерапию второй линии (обычно – режим, включающий нитрозопроизводное, производное платины и этопозид). Еще 13 пациентов получали вторую линию

химиотерапии без повторного удаления опухоли. Одному больному возобновили монотерапию темозоломидом с учетом длительного безрецидивного периода после полного курса ХЛТ. Таким образом, вторую линию лечения после возникновения рецидива получили 20 из 27 больных. Медиана выживаемости от момента прогрессирования в этой группе из 20 пациентов составила 8,2 (4,3–14,5) месяца, медиана общей выживаемости от момента установления первичного диагноза — 22,7 (6,1–31,6) месяца.

Обсуждение

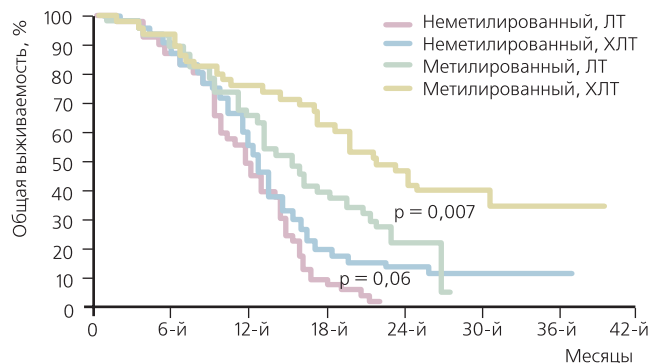
До последнего времени ни один из режимов химиотерапии, применявшихся в клинических исследованиях у больных глиобластомой, не приводил к улучшению показателей общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с таковыми при использовании только ЛТ. Это можно проиллюстрировать табл. 3, в которой представлены данные наиболее существенных исследований в нейроонкологии с использованием химиотерапии как одного из адъювантных методов лечения пациентов с глиобластомой.

Как следует из этих данных, медиана выживаемости больных с глиобластомой при использовании различных режимов лечения не превышает 62 недель, т. е. примерно соответствует ранее достигнутым результатам при использовании только ЛТ после удаления опухоли у данной группы пациентов.

В то же время в 2002 г. опубликован мета-анализ 12 исследований, посвященных месту химиотерапии в лечении глиобластомы, включавший 3004 пациента. Результаты мета-анализа показали, что химиотерапия на 15 % снижает риск смерти пациентов с глиобластомой в соответствующие временные интервалы. То есть части пациентов, использовавшие ранее режимы химиотерапии приносили пользу в плане увеличения продолжительности жизни до прогрессирования и общей продолжительности жизни.

ХЛТ с темозоломидом с последующей адъювантной терапией темозоломидом — режим лечения пациентов с глиобластомой, описанный в настоящей статье, обеспечивает достоверное повышение общей и безрецидивной

Рис. 6. Влияние метилирования гена MGMT на эффективность ХЛТ и ЛТ глиобластомы



выживаемости в сравнении с другими режимами лечения — только ЛТ после хирургического вмешательства, а также включением в лечебный протокол иных режимов химиотерапии.

Однако, несмотря на такие существенные успехи, проблема лечения глиобластомы все же остается серьезной: показатели общей и безрецидивной выживаемости по-прежнему невысоки. В чем причины этого? Одной из причин, вероятно, является различная чувствительность опухолевых клеток у разных пациентов. В частности, в опухолевых клетках известен по крайней мере один механизм устойчивости к воздействию алкилирующих агентов — фермент метилгуанинметилтрансфераза (MGMT). Если промоторный ген этого фермента находится в активном неметилированном состоянии, то MGMT вырабатывается в клетках в большом количестве и обеспечивает репарацию участков ДНК, подвергшихся алкилированию под воздействием химиопрепаратов (темозоломида, нитрозопроизводных и других алкилирующих агентов). Если же промоторный ген метилирован, он оказывается заблокированным, фермент не вырабатывается, а опухолевая клетка погибает под воздействием химиопрепаратов.

В рамках уже цитировавшегося рандомизированного исследования Stupp и соавт. по сравнению ХЛТ с темозоломидом и ЛТ у пациентов с глиобластомой проведен анализ состояния гена MGMT у 206 пациентов. У 92 пациентов оказался метилированный ген (по 46 больных, получавших только ЛТ и ХЛТ с темозоломидом) и у 114 — неме-

тилированный (54 получали только ЛТ, 60 — ХЛТ с темозоломидом). При оценке выживаемости оказалось, что общая и безрецидивная выживаемость статистически достоверно выше в группе пациентов с метилированным геном MGMT независимо от проведенного лечения, но наилучшие показатели выживаемости были у больных с метилированным геном, получавших ХЛТ с темозоломидом. В этой последней группе больных двухлетняя выживаемость достигла 46 % (!).

Эти данные, возможно, следует использовать в будущем для определения дифференцированной тактики лечения: пациентам с глиобластомой и метилированным геном MGMT можно рекомендовать проведение ХЛТ с темозоломидом — стратегии, дающей серьезные шансы на улучшение прогноза уже сегодня. А для пациентов с неметилированным MGMT следует искать новые подходы к лечению на основе либо подавления активности фермента, либо применения других схем терапии, не зависящих от данного механизма клеточной устойчивости.

Так или иначе, но с учетом уже имеющихся данных крупных исследований, а также нашего клинического опыта использования ХЛТ с темозоломидом у больных с глиобластомой следует признать справедливым применение данного режима в качестве стандартного в ведущих странах мира и постараться обеспечить такой же стандарт и для наших пациентов, поскольку это дает надежду улучшить показатели выживаемости по крайней мере части больных с глиобластомой уже сегодня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirose Y, et al. TMZ induces an arrest in G2M in GBM cell lines, regardless of p53 status. Reminder: cells are most radio-sensitive in G2M. *Cancer Res* 2001;61:1957.
2. Wick W, et al. Sub-lethal doses of RT increase cell invasion in a GBM animal model. Invasion is inhibited by TMZ by inhibition of expression of integrins ($\alpha v\beta 3/\beta 5$) involved in invasion and angiogenesis. *Cancer Res* 2002;62:1915.
3. Wedge SR, et al. TMZ and RT inhibit cell growth of GBM cell lines in a dose-dependent-fashion. *Anticancer Drugs* 1997;8:92.
4. Stupp R, Dietrich P-Y, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol* 2002;20:1375–82.
5. Stupp R, et al. Concomitant and adjuvant Temozolomide with RT improve median and 2-year survival compared with RT alone in GBM. *N Engl J Med* 2005;352:987–96.
6. Mirimanoff R-O, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:2563–69.
7. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352.
8. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259–73.
9. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 2002;359:1011–18.
10. Fisher B, Won M, Macdonald D, et al. Phase II study of topotecan plus cranial radiation for Glioblastoma multiforme: Results of Radiation Therapy Oncology Group 9513. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:980–86.
11. Langer CJ, Ruffer J, Rhodes H, et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of weekly paclitaxel and conventional external beam radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:113–19.
12. Del Rowe J, Scott C, Werner-Wasik M, et al. Single-arm open-label phase II study of intravenously administered tirapazamine and radiation therapy for glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1254–59.
13. Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457–81.
14. Lustig RA, Scott CB, Curran WJ. Does stereotactic eligibility for the treatment of Glioblastoma cause selection bias in randomized studies? *Am J Clin Oncol* 2004;27:516–21.