

Роль темозоломида в лечении глиобластом головного мозга

Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан, В.А. Алешин, Р.Г. Фу, Д.М. Белов, Е.Г. Чмутин
РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Давид Романович Насхлеташвили nas-david@yandex.ru

Применение темозоломида в послеоперационном периоде одновременно с лучевой терапией и в дальнейшем в адъювантном режиме улучшает показатели выживаемости у больных глиобластомой головного мозга. Определение метилирования гена MGMT позволяет выделять подгруппу больных, у которых применение темозоломида с наибольшей вероятностью принесет клиническую пользу.

Ключевые слова: глиобластома, головной мозг, темозоломид

Role of temozolomide in the treatment of glioblastomas

*D.R. Naskhletashvili, A.Kh. Bekyashev, V.B. Karakhan, V.A. Aleshin, R.G. Fu, D.M. Belov, E.G. Chmutin
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

The use of temozolomide in the postoperative period concurrently with radiotherapy and further in the adjuvant regimen improves survival rates in patients with glioblastomas. Determination of MGMT gene methylation makes it possible to identify a subgroup of patients in whom the use of temozolomide will have the highest probability of providing clinical benefit.

Key words: glioblastoma, brain, temozolomide

Лечение злокачественных глиом является одной из самых сложных проблем в нейроонкологии. Это мультидисциплинарная проблема, в решении которой принимают участие нейрохирурги, лучевые терапевты, химиотерапевты, патоморфологи. Глиобластомы относятся к группе глиом высокой степени злокачественности (G4). В последние годы отмечено заметное возрастание частоты возникновения глиальных опухолей, до 50% из которых составляют глиобластомы, что заставляет продолжать поиск решения проблем лечения злокачественных глиом.

Хирургическое удаление опухоли является первым этапом в комплексном лечении злокачественных глиом. При невозможности максимального удаления опухоли вследствие глубинного расположения опухоли мозга и высокого риска развития неврологического дефицита необходимо выполнение биопсии с целью планирования дальнейшего лечения. Тотальное и субтотальное удаление опухоли мозга является прогностически важным признаком и увеличивает показатели выживаемости пациентов при проведении в дальнейшем консервативного лечения (лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ)). Однако необходимо учитывать, что радикальное лечение глиобластом хирургическим путем невозможно вследствие инфильтративного роста опухоли. Выживаемость пациентов при проведении только хирургического лечения не превышает 3–6 мес.

ЛТ является необходимым этапом в комплексном лечении глиобластом мозга. На протяжении более чем

3 десятилетий стандартом лечения впервые выявленной глиобластомы была послеоперационная ЛТ. Анализ 6 рандомизированных исследований, в которых послеоперационная ЛТ сравнивалась с ее отсутствием, показал, что такая терапия статистически значимо повышает выживаемость. Тем не менее преимущество в выживаемости было очень небольшим, а общая выживаемость оставалась крайне низкой — длительная продолжительность жизни отмечена лишь в единичных случаях. Медиана выживаемости больных составляла в среднем 6–9 мес [2].

Добавление к послеоперационной ЛТ производных нитрозомочевины еще немного улучшило результаты лечения: в метаанализе 12 рандомизированных исследований, в которых изучали адъювантную ХТ при высокозлокачественных глиомах, однолетняя выживаемость составила 35%, а ее увеличение — 6% [4, 8].

В 2004 г. в исследовании III фазы, проведенном Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) и Национальным институтом рака Канады (NCIC), получены результаты, указывающие на увеличение медианы выживаемости и 2-летней выживаемости у больных глиобластомой, которые получали ЛТ и одновременно, а затем адъювантно принимали темозоломид [5].

Больных с впервые выявленной глиобластомой рандомизировали на 2 группы, в одной из которых проводили стандартную ЛТ (разовая очаговая доза — 2 Гр, суммарная очаговая доза — 60 Гр), а в другой — такую же ЛТ

с одномоментным приемом темозоломида (75 мг/м²/сут внутрь 1–42-й дни в период проведения ЛТ), после чего пациенты 2-й группы получали до 6 циклов темозоломида в адьювантном режиме (150–200 мг/м²/сут внутрь 1–5-й дни, каждые 28 дней). Ретроспективно удалось оценить метилирование гена метилгуанинметилтрансферазы (*MGMT*) в опухолевой ткани у 206 пациентов [1]. Основным оцениваемым показателем была общая выживаемость.

Лечение было назначено 573 больным. В послеоперационном периоде 286 больных получили только ЛТ, а 287 пациентов получили комбинированное лечение с включением темозоломида. Медиана выживаемости больных составила 12,1 мес в группе с ЛТ и 14,6 мес в группе комбинированного лечения с включением темозоломида. Общая 2-летняя выживаемость у получавших темозоломид составила 27,2%, а 5-летняя — 9,8%. В группе ЛТ 2-летняя выживаемость составила 10,9%, а 5-летняя — 1,9%. Преимущество химиолучевой терапии

отмечено во всех клинических прогностических подгруппах, включая больных в возрасте 60–70 лет. Наиболее значимым фактором, позволяющим предсказать результат лечения и эффективность темозоломида, было метилирование промотора *MGMT*. Таким образом, применение темозоломида в послеоперационном периоде улучшает показатели выживаемости у больных глиобластомой. Определение метилирования гена *MGMT* позволяет выделять подгруппу больных, у которых применение темозоломида с наибольшей вероятностью принесет клиническую пользу.

Несмотря на улучшение результатов лечения больных глиобластомой показатели выживаемости остаются скромными. В настоящее время проводятся рандомизированные исследования по изучению комбинированных режимов лекарственного лечения больных глиобластомой с включением темозоломида и таргетных препаратов (бевацизумаба, талампанела, силенгитида, ингибиторов EGFR и др.) [3, 6, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Gerson S.I. Clinical relevance of *MGMT* in the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:2388–99.
2. Laperriere N., Zuraw L., Cairncross G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259–73.
3. Reardon D.A., Fink K.I., Mikkelsen T. et al. Randomized phase II study of cilengitide, an integrin-targeting arginine-glycine-aspartic acid peptide, in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2008;26:5610–7.
4. Stewart L.A. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 2002;359:1011–8.
5. Stupp R., Mason W.P., van der Bent M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003.
6. Van der Bent M.J., Brandes A., Rampling R. et al. Randomised phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; published online Feb 9.
7. Vredenburg J.J., Desjardins A., Herrndon J.E. 2nd et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1253–9.
8. Walker M.D., Green S.B., Byar D.P. et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;303:1323–9.