

Комбинированная химиотерапия с включением прокарбазина (Натулан) в лечении анапластических олигодендроглиом

Д.Р. Насхлеташвили, А.Х. Бекашев, В.Б. Карахан,
В.А. Алешин, Р.Г. Фу, Д.М. Белов, Е.Г. Чмутин

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

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

Данные нашего исследования указывают на высокую эффективность комбинированной химиотерапии (ХТ) с включением прокарбазина (РС (прокарбазин, ломустин (CCNU)) или PCV (прокарбазин, ломустин (CCNU), винкрестин) у больных анапластическими олигодендриальными опухолями мозга. В последние годы больным с делецией хромосом 1p и 19q рекомендуется в послеоперационном периоде проведение ХТ, учитывая хороший прогноз эффекта лечения, лучшие показатели времени до прогрессирования в этой группе пациентов, а также риск когнитивных нарушений после проведения лучевой терапии на область головного мозга.

Ключевые слова: анапластическая олигодендроглиома, химиотерапия, прокарбазин

Combined chemotherapy including procarbazine (Natulan) in the treatment of anaplastic oligodendrogliomas

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

Our investigation has demonstrated the high efficiency of combined chemotherapy (CT) including procarbazine + lomustine or procarbazine + lomustine + vincristine in patients with anaplastic oligodendrogliomas. Postoperative CT has been recently recommended for patients with deletion of chromosomes 1p and 19q, by taking into account the good prognosis of a therapeutic effect, better parameters of time till progression in this patient group, and a risk for cognitive impairments after brain radiotherapy.

Key words: anaplastic oligodendroglioma, chemotherapy, procarbazine

Олигодендроглиомы (ОДГ) — это первичные глиальные опухоли мозга, которые подразделяются на II и III степень злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения. Обычно они отличаются медленно-прогрессирующим течением, и пациенты живут в течение нескольких лет после появления первых симптомов. Такой более благоприятный прогноз по сравнению с другими опухолями паренхимы мозга объясняется их менее агрессивным биологическим поведением и хорошим ответом на химиотерапию (ХТ), которая была недавно разработана на основе изучения генетики этих опухолей [3, 5].

ОДГ встречаются преимущественно у взрослых, составляя примерно 9,4% от всех опухолей центральной нервной системы, и очень редко обнаруживаются у детей (4% от всех первичных опухолей). Средний возраст, в котором выявляются ОДГ, — 41 год. Опухоли встречаются у обоих полов, с незначительным преоб-

ладанием у мужчин (м : ж = 2 : 1). Показатели летальности и заболеваемости при ОДГ значительно лучше, чем при астроцитарных опухолях. Тем не менее прогноз зависит также от локализации опухоли и оказываемого ею давления на окружающие структуры мозга. Средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза составляет 4–10 лет для высокодифференцированных ОДГ и только 3–4 года для анапластических вариантов.

ОДГ проявляются судорогами в 70–90% случаев. Судороги являются неспецифическим симптомом: у одной трети пациентов развиваются генерализованные припадки, у трети — парциальные судороги, и у трети — смешанные. Более молодые пациенты часто обращаются с судорогами, и диагноз им выставляется раньше, чем пожилым, которые обращаются с другими неврологическими симптомами [6].

Исторически хирургическое удаление опухоли является лучшим методом ее лечения. Размеры резек-

ции зависят от локализации опухоли и ее близости к функционально значимым областям мозга. Тотальное и субтотальное удаление опухоли мозга служит прогностически важным признаком и увеличивает показатели выживаемости пациентов при проведении в дальнейшем консервативного лечения (лучевой терапии (ЛТ) и ХТ). Однако необходимо учитывать, что радикальное лечение анапластических ОДГ только хирургическим путем невозможно в связи с инфильтративным характером роста опухоли, следствием чего являются рецидивы.

Оптимальность использования ЛТ для лечения ОДГ неясна до сих пор. Несмотря на различные мнения по поводу эффективности ЛТ для ОДГ облучение рекомендовано всем пациентам с анапластическими опухолями, вне зависимости от тотальности удаления опухоли. ЛТ также используется для лечения рецидивов.

Стандартная ХТ для пациентов с анапластическими ОДГ — это комбинация PCV (прокарбазин, ломустин (CCNU), винкристин). Если терапия не приносит результатов, может быть использована ЛТ или смена препаратов [3].

Так, в отделении онконейрохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с 2007 г. комбинированная ХТ с включением прокарбазина была проведена 14 больным анапластическими олигодендроглиальными опухолями. У 12 больных морфологически был установлен диагноз анапластической ОДГ, у 2 — анапластической олигоastroцитомы. В исследование было включено 9 мужчин и 5 женщин, средний возраст больных составил 45 (32–63) лет.

На первом этапе лечения всем больным выполнено удаление опухоли головного мозга, у 8 из них опухоль была удалена тотально, у 6 — субтотально.

На втором этапе лечения 10 больным из 14 проводилась ЛТ на область первичной опухоли головного мозга (суммарная очаговая доза — 54 Гр), 4 больных получали только ХТ после хирургического удаления опухоли мозга.

Десяти больным из 14 проведено генетическое исследование опухоли на делецию хромосом 1p и 19q. Копирование хромосом 1p и 19q была выявлена у 8 больных, у 1 больного выявлена делеция 1p и у 1 больного не выявлено делеции хромосом 1p и 19q. Десяти больным проводилась ХТ по схеме PC (прокарбазин — 60 мг/м²/сут внутрь 1–14-й дни + CCNU — 100 мг/м² внутрь в 1-й день, каждые 6 нед, до 6 курсов ХТ) и 4 пациента получали ХТ по схеме PCV (прокарбазин — 60 мг/м²/сут внутрь 1–14-й дни + CCNU — 100 мг/м² внутрь в 1-й день + винкристин — по 2 мг внутривенно в 1-й и 8-й дни, каждые 6 нед, до 6 курсов ХТ). В группе из 6 больных с субтотальной резекцией опухоли мозга после проведения ХТ в 4 случаях достигнута

полная регрессия (в том числе у больного без делеции хромосом 1p и 19q), в 1 случае — частичная регрессия, в 1 случае — стабилизация болезни.

В общей группе из 14 больных прогрессирование болезни отмечено только у 2 пациентов (через 17 и 18 мес от начала лечения), в остальных случаях, по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением, признаков прогрессирования болезни или продолженного роста опухоли не выявлено (от 19 мес+ до 60 мес+, медиана времени наблюдения — 27 мес+). Медиана времени до прогрессирования и медиана выживаемости не достигнуты. В группе из 4 больных, которым не проводилась ЛТ, также не отмечено прогрессирования болезни после проведения ХТ (3 больных получали лечение по схеме PC (время наблюдения — 19 мес+, 20 мес+, 22 мес+) и 1 — по схеме PCV, время наблюдения — 60 мес+).

Таким образом, предварительные данные нашего исследования указывают на высокую эффективность комбинированной ХТ с включением прокарбазина (PC или PCV) у больных анапластическими олигодендроглиальными опухолями мозга. По данным литературы, в последние годы в практику лечения больных анапластическими ОДГ входит схема PC, учитывая высокий риск нейротоксичности винкристина (сенсорные полинейропатии II и III степени отмечаются у 16 % больных, получающих лечение по схеме PCV) и данные об одинаковой эффективности схем PC и PCV [11].

Роль и место ЛТ в практике лечения больных анапластическими олигодендроглиальными опухолями остаются дискуссионными. Примерно в 50 % случаев у больных ОДГ отмечается делеция хромосом 1p и 19q. В последние годы пациентам с делецией хромосом 1p и 19q рекомендуется проведение в послеоперационном периоде ХТ, учитывая хороший прогноз на эффект ХТ, лучшие показатели времени до прогрессирования в этой группе больных, а также риск когнитивных нарушений после проведения ЛТ на область головного мозга [1, 2, 4, 7–10]. ЛТ и смена режима ХТ в этой группе пациентов проводится в случае прогрессирования болезни или продолженного роста опухоли мозга. В группе больных с отсутствием делеции хромосом 1p и 19q в послеоперационном периоде проводится ЛТ. По данным рандомизированных исследований, проведение ХТ в группе пациентов с отсутствием делеции хромосом 1p и 19q не улучшает показатели безрецидивной и общей выживаемости [6]. При отсутствии делеции хромосом 1p и 19q ХТ по схеме PC или PCV проводится в случае наличия остаточной опухоли мозга после проведенного хирургического лечения и ЛТ, а также в случае продолженного роста опухоли мозга после ЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bauman G.S., Ino Y., Yeki K. et al. Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:825–30.
2. Bello M.J., Leone P.E., Vaquero J., de Campos J.M., Kusac M.E., Sarasa J.I. et al. Allelic loss at 1p at 19q frequently occurs in association and may represent early oncogenic events in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 1995;64:207–10.
3. Cairncross J.G., Macdonald D.R. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol* 1988;23:360–4.
4. Ino Y., Betensky R.A., Zlatescu M.C., Sasaki H., Macdonald D.R. et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001;7:839.
5. Macdonald D.R., Gaspar L.E., Cairncross J.G. Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma. *Ann Neurol* 1990;27:573–4.
6. Pilo de la Fuente B., Dalmau J., Rosenfeld M. Actualización del tratamiento de los gliomas. *Neurología* 2007; 22(3):159–69.
7. Reifenberger J., Reifenberger G., Liu L., James C.D., Wechsler W., Collins V.P. Molecular genetic analysis of oligodendroglioma tumors shows preferential allelic deletion 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994;145:1175–90.
8. Smith J.S., Perry A., Borell T.J. et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytoma, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000;18:636–45.
9. Soffietti R. Chemotherapy of anaplastic oligodendroglial tumors. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:295–306.
10. Van den Bent M.J., Looijenga L.H., Langenberg K. et al. Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. *Cancer* 2003;97:1276–84.
11. Vesper J., Graf E., Wille C., Tilgner J., Trippel M., Nikkhah G. and Ostertag C.B. Retrospective analysis of treatment outcome in 315 patients with oligodendroglial brain tumors. *BMC Neurol* 2009 Jul 16;9:33; doi:10.1186/1471-2377-9-33.