

НОВЫЙ МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: АДЬЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ НА АУТОЛОГИЧНЫХ СРЕДАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕЛАТОНИНА

УДК 616.831—006—059+615.28

Поступила 19.11.2010 г.

© **О.И. Кит**, д.м.н., профессор, директор¹;
Ю.С. Сидоренко, д.м.н., профессор, академик РАН и РАМН, зам. директора по научной работе¹;
И.В. Балязин-Парфенов, к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей центральной нервной системы¹;
Е.М. Франциянц, д.б.н., профессор, руководитель гормональной лаборатории¹;
С.В. Григоров, д.м.н., профессор, руководитель отделения опухолей центральной нервной системы¹;
Е.Ф. Комарова, к.б.н., старший научный сотрудник гормональной лаборатории¹;
О.В. Тарнопольская, к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения¹;
И.А. Сафонова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии²

¹Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону;

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Цель исследования — изучение выживаемости больных со злокачественными глиомами при использовании адьювантного метода химиотерапии на аутологичных средах с применением мелатонина.

Материалы и методы. Изучен ряд клинических показателей у 291 пациента со злокачественными глиомами головного мозга, которым проводили комплексное лечение. Больные основной группы были разделены на три подгруппы по виду лечения: операция и аутогемохимиотерапия, операция и аутогемохимиотерапия с мелатонином (Мелаксеном) и внутриартериальная химиотерапия с Мелаксеном.

Результаты. Анализ общей и бессобытийной выживаемости по Каплану—Майеру за более чем пятилетний период во всех исследуемых группах больных показал, что общая выживаемость была выше у пациентов, получавших химиотерапию в адьювантном режиме на аутосредах, усиленную Мелаксеном.

Ключевые слова: аутогемохимиотерапия, внутриартериальная химиотерапия, Мелаксен, глиальные опухоли.

English

A new method of complex treatment of patients with malignant cerebral gliomas: adjuvant chemotherapy on autologous media using melatonin

O.I. Kit, D.Med.Sc., Professor, Director¹;
Y.S. Sidorenko, D.Med.Sc., Professor, Academician of RAS and RAMS, Deputy Director of Research Work¹;
I.V. Balyazin-Parfyonov, PhD, Research Worker, the Department of Central Nervous System Tumours¹;
E.M. Frantsiyants, D.Bio.Sc., Professor, Head of Hormonal Laboratory¹;
S.V. Grigorov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Central Nervous System Tumours¹;
E.F. Komarova, PhD, Senior Research Worker, Hormonal Laboratory¹;

Для контактов: Балязин-Парфенов Игорь Викторович; 8(863)295-53-62, тел. моб. +7 928-111-70-54; e-mail: balyazin-parfenov@yandex.ru.

O.V. Tarnopolskaya, PhD, Leading Research Worker, the Department of Pathoanatomy¹;
I.A. Safonova, PhD, Tutor, the Department of Diseases of Nervous System and Neurosurgery²

¹Rostov-on-Don Scientific Research Oncological Institute, Rostov-on-Don;

²Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don

The objective of the investigation is to study the survival rate of patients with malignant gliomas using adjuvant chemotherapy on autologous media using melatonin.

Materials and methods. There has been studied a number of clinical factors in 291 patients with malignant cerebral gliomas who underwent complex therapy. The patients of the main group were divided into three subgroups according to treatment type: an operation and autochemotherapy, an operation and autochemotherapy with melatonin (Melaxen), and intraarterial chemotherapy with Melaxen.

Results. The analysis of general and uneventful survival rate according to Kaplan—Mayer over the more than 5 years' period in all the patients under study has showed that general survival rate was higher in patients with adjuvant chemotherapy on autotmedia supported by Melaxen.

Key words: autochemotherapy, intraarterial chemotherapy, Melaxen, glial tumours.

Инфильтративный характер роста злокачественных глиом, которые составляют около 60% всех первичных опухолей центральной нервной системы, невозможность их радикального удаления, остающееся неудовлетворительным качество жизни больных после операции и курсов комбинированного лечения, наблюдающийся рост заболеваемости опухолями головного мозга в последние десятилетия во всем мире и России [1—3] обуславливают дальнейший поиск новых эффективных методов адьювантного лечения данной категории больных, более совершенных способов доставки химиопрепарата к опухоли [3—6, 8, 9].

Известно, что гормон эпифиза — мелатонин — обладает противоопухолевыми свойствами, включающими антипролиферативное и иммуностимулирующее. Он усиливает действие антиоксидантов и может применяться в лечении опухолей человека, также и в сочетании с химиотерапией. Оценка эффективности и токсичности сочетанного применения мелатонина с некоторыми химиотерапевтическими комбинациями у больных с метастазами солидных опухолей (немелкоклеточного рака легкого, гастроинтестинальных опухолей) показала, что двухлетняя выживаемость при использовании мелатонина значительно выше [10]. Такие же результаты получены и Q.H. Yang с соавт. [11].

Цель исследования — изучение выживаемости больных со злокачественными глиомами при использовании адьювантного метода химиотерапии на аутологичных средах с применением мелатонина.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 291 пациента со злокачественными глиомами головного мозга, которым проводили комплексную терапию в отделении опухолей центральной нервной системы НИОИ г. Ростова-на-Дону. Лечение больных основной группы (189 человек) включало оперативное вмешательство с удалением опухоли в пределах здоровых тканей, адьювантную дистанционную гамма-терапию (ДГТ) и последующие курсы химиотерапии на аутологичных средах. Больным контрольной группы (102 человека) после выполненной операции и курса ДГТ проводилась системная химиотерапия.

По вариантам химиотерапии на аутологичных средах больные основной группы были распределены на три подгруппы:

1-я — 156 больных, которым проведена аутогемиотерапия (АГХТ) по схеме: карбоплатин — 150 мг, винкристин — 2 мг, **per os ломустин — 200 мг**;

2-я — 16 больных, которым проводилась АГХТ кармустином в дозе 200 мг в сочетании с приемом мелатонина (Мелаксена) (АГХТ+М);

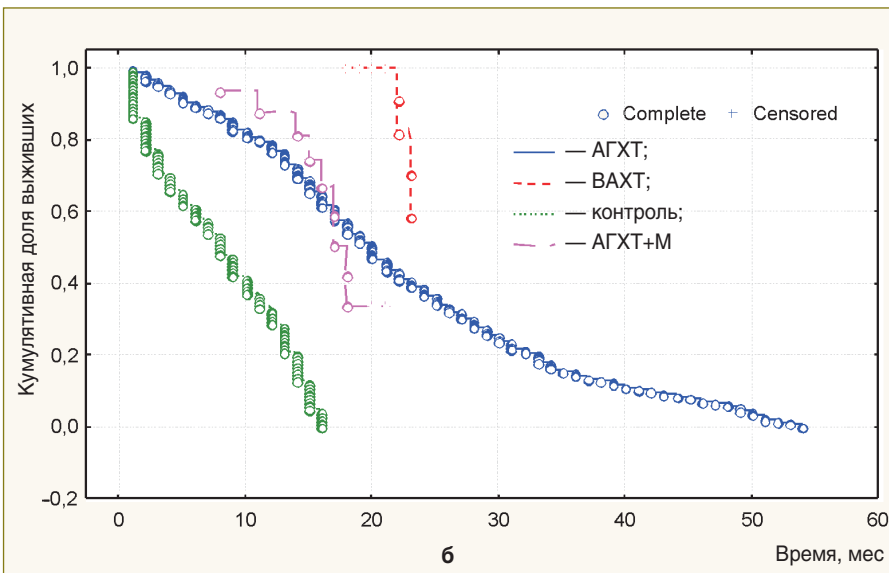
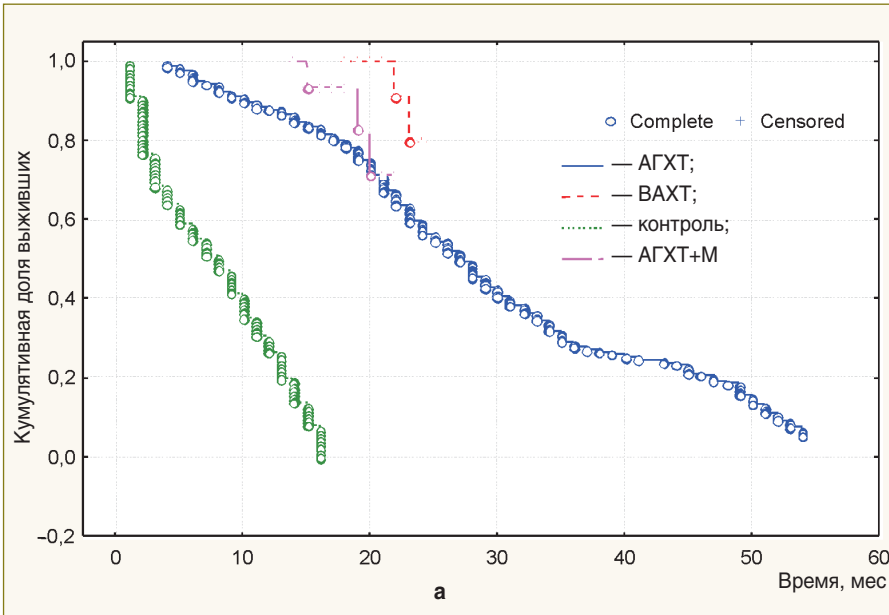
3-я — 17 больных, которым после имплантации тромборезистентной внутриартериальной порт-системы «Селсайт» выполнялась внутриартериальная химиотерапия (ВАХТ) карбоплатином в дозе 300 мг, вводимым инъектоматом в течение 4 ч на артериальной аутокрови. Длительность инфузии 4 ч в 3-й группе определена с условием предупреждения возможных токсических осложнений [3, 5, 8]. Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, полу, гистотипу, стадии опухолевого процесса.

Оценку результативности химиотерапии проводили каждые 6 нед, используя компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), данные клинических и биохимических показателей крови. Объективный лечебный эффект оценивали после 1-го и 6-го курсов терапии путем изучения динамики размеров опухоли по данным КТ и МРТ [1, 5]. Использовали для этого критерии McDonald: полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация и прогрессирование опухоли [1]. Дистанционную гамма-терапию во всех группах начинали с 10—11-х суток после проведенной операции. Разовые очаговые дозы составляли 2—2,6 Гр, суммарные достигали 60 Гр.

Осложнения выявлялись клинически и лабораторно. Изучали длительность безрецидивного периода и продолжительность жизни больных — единственный объективный критерий эффективности комплексного лечения, а также общесоматический и неврологический статус до и после операции и состояние больного по шкалам Карновского и ECOG (ВОЗ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Частота и выраженность основных токсических проявлений при проведении химиотерапии у больных контрольной группы были выше по сравнению с показателями во всех основных подгруппах. Наиболее часто наблюдались токсические осложнения I и II степени выраженности. Из нейроток-



Показатели общей выживаемости (а) и бессобытийной выживаемости (б) в разных группах больных (оценка по Каплану—Майеру)

сических осложнений в изучаемых группах наиболее часто отмечались головокружение, головная боль, нарушения зрения, нейроретинит. Головная боль суммарно в основной группе встречалась в 10,5% случаев, в контрольной — в 26,7%. Головокружение наблюдалось в 12,7 и 53,9% случаев соответственно, нейроретинит — в 1,05 и в 14,7%, при этом в контрольной группе чаще встречались тяжело протекающие осложнения II и III степени тяжести.

Одними из важных показателей эффективности противоопухолевой терапии являются ближайшие и отдаленные результаты. Анализ общей и бессобытийной выживаемости по Каплану—Майеру проводили, используя программу Statistica 6.0, за более чем пятилетний период. Различия в выживаемости разных групп оценивали по Log-Rank-тесту. Бессобытийная

выживаемость (EFS — event free survival) включает: полное событие — рецидив, продолженный рост и смерть; цензурированное событие — жив пациент или выбыл из-под наблюдения. В нашем случае полным событием были только продолженный рост и смерть больных (см. рисунок).

В контрольной группе (n=102) у 8 больных отмечен продолженный рост опухоли в первые 3 мес с момента окончания операции, в течение 6 мес умерло 15 больных. Продолжительность жизни в контрольной группе не превысила 17 мес. Медиана выживаемости в контрольной группе составила 9 мес.

В 1-й подгруппе основной группы (n=156) через 6 мес с момента операции и начала комплексного лечения умерло 2 человека вследствие продолженного роста опухоли, за 10 мес — 10 человек. До 24 мес безрецидивного периода прожили 79 человек. Медиана выживаемости составила 24 мес.

Во 2-й подгруппе (n=16) продолженный рост опухоли отмечен у трех больных: у 1-го больного через 15 мес с момента операции и начала комплексного лечения, у 2-го больного — через 19,5 мес, что подтверждено на МРТ, а через 23,5 мес — у 3-го больного, что закончилось его гибелью. Остальные 13 человек живы в течение 12—18 мес.

В 3-й подгруппе основной группы (n=17) умерли 2 больных, первый больной — через 22 мес от начала лечения, второй — через 24,5 мес, оба — вследствие появления продолженного роста опухоли. Остальные 15 человек живы по настоящее время, т.е. в течение 13—16 мес.

Таким образом, полученные данные с очевидностью показывают, что наилучшая выживаемость наблюдается во 2-й и 3-й подгруппах основной группы, в которых цитостатики больным вводили на аутокрови с усилением схемы Мелаксеном.

Заключение. Применение химиотерапии на аутосредах в адьювантном режиме, особенно при сочетании с приемом мелатонина (Мелаксена) в дозе 18 мг/сут, позволяет значимо увеличить продолжительность безрецидивного периода и продлить жизнь больных со злокачественными глиомами головного мозга без ухудшения ее качества.

Литература

1. Зозуля Ю.А., Гридина Н.Я. Молекулярная генетика глиом и перспективы молекулярной нейрохимии. Вопросы нейрохирургии 1998; 4: 45—51.
2. Щеглов В., Рыбальченко С., Олейник Г., Кушниренко О. Применение эндоваскулярных методов для повышения эффективности терапии больных с глиомами головного мозга. В кн.: Материалы IV съезда нейрохирургов России. М; 2006; с. 237.
3. Константинова М.М. Современное состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей головного мозга (интракраниальных опухолей). Современная онкология 2002; 4(3): 4—14.
4. Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Труфанов Г.В., Фокин В.А., Алексеева Н.П., Цибиров А.А., Холявин А.И., Грачева П.В., Смирнов И.Б., Гаврилов Г.В., Свистов Д.В. Прогностические факторы у больных с глиомами: симптомно-синдромальный анализ. Вестник Российской военно-медицинской академии 2010; 1(29): 7—15.
5. Окользин А.В., Труфанов Г.В., Мартынов Б.В. Значение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду (1H-MSP) в лучевой диагностике опухолей головного мозга. Вестник Российской военно-медицинской академии 2007; 1(17). Приложение 2: 677—678.
6. Полонский Ю.З. Безрамная расчетная магнитно-резонансная томография со стереотаксическим манипулятором класса «Ореол». Вестник Российской военно-медицинской академии 2008; 4(28). Приложение: 101.
7. Савелло А.В., Свистов Д.В., Парфенов В.Е., Мартынов Б.В., Кандыба Д.В. Интраартериальная суперселективная химиотерапия внутримозговых опухолей. В кн.: VI Всероссийская научно-практическая конф. «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». Тезисы докладов. СПб; 2003; 107.
8. Свистов Д.В., Кандыба Д.В., Савелло А.В., Бен-Шабан А. Эмболизация опухолей головного мозга и основания черепа. В кн.: Материалы IV съезда нейрохирургов России. М; 2006; с. 214.
9. Сидоренко Ю.С. Некоторые медико-биологические аспекты биотерапии рака. Ростов-на-Дону; 2008; 200 с.
10. Lissoni P. Biochemotherapy with standard chemotherapies plus the pineal hormone melatonin in the treatment of advanced solid neoplasms. Pathol Biol (Paris) 2007 Apr—May; 55(3—4): 201—204.
11. Yang Q.H., Xu J.N., Xu R.K., Pang S.F. Antiproliferative effects of melatonin on the growth of rat pituitary prolactin-secreting tumor cells in vitro. J Pineal Res 2007 Mar; 42(2): 172—179.