

УДК 616.831-006.484-009.6-076.5-018.1

Веевник Д.П.<sup>1</sup>, Федулов А.С.<sup>2</sup>, Юркштович Т.Л.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Veevnik D.<sup>1</sup>, Fedulov A.<sup>2</sup>, Yurkshtovich T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Belarussian State University, Minsk, Belarus

## Применение локальной химиотерапии при злокачественных опухолях головного мозга. Часть 2. Эффективность лечения пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга в условиях интраоперационной локальной химиотерапии

Application of local chemotherapy in malignant brain tumors.  
Part 2. The treatment efficacy of patients with brain neuroepithelial tumors under local chemotherapy intraoperative

### Резюме

По результатам открытого, контролируемого, ретро-проспективного, сравнительного, рандомизированного клинического исследования установлено повышение эффективности комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга при применении интраоперационной локальной химиотерапии (ЛХТ) препаратом темодекс. Так, в частности, медиана выживаемости пациентов с Grade III–IV опухолями супратенториальной локализации на фоне интраоперационной ЛХТ увеличилась при радикальном удалении опухоли с 44,6 (11,15 мес.) до 78,6 (19,65 мес.) недели (WW=12,6, p=0,0001). При субтотальном удалении этот показатель возрастал с 36,1 (9,025 мес.) до 68,92 (17,23 мес.) недели (WW=9,13, p=0,0001), с конвексимальным распространением процесса – с 40,0 (10,0 мес.) до 78,6 (19,65 мес.) недели (WW=15,4, p=0,0001), а с паравентрикулярным расположением – с 33,4 (8,35 мес.) до 59,1 (14,775 мес.) (WW=5,59, p=0,015) соответственно. Показано, что при сравнении пациентов контрольной и основной группы в возрасте от 40 до 60 лет при Grade III–IV опухолях медиана выживаемости увеличилась с 41,8 (10,45 мес.) до 65,0 (16,25 мес.) недели (WW=11,7, p=0,0001). Безрецидивный период у пациентов основной и контрольной группы с Grade II–IV опухолями оказался равным 69,0 (17,25 мес.) и 35,0 (8,75 мес.) (WW=22,2, p=0,0001) соответственно. У пациентов с высокозлокачественными Grade III–IV опухолями при применении ЛХТ безрецидивный период составил 59,0 (14,75 мес.) недели, тогда как в контроле он был 34,0 (8,5 мес.) недели (WW=26,0, p=0,0001). При этом медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов основной

группы с наиболее злокачественными Grade IV опухолями достигала 56,0 (14 мес.) недели, а в контрольной – 31,5 (7,875 мес.) (14,0–100,0) (WW=26,2, p=0,0001). Одногодичная кумулятивная доля выживших пациентов с опухолями Grade III–IV в основной группе составила 72,7%, в контрольной – 20,8% (WW=20,6, p=0,0001), а при двухгодичном мониторинге – 27,7% в случае применения ЛХТ и 1,3% – на фоне стандартной терапии (WW=26,3, p=0,0001). Риск рецидива (RR) опухоли у пациентов контрольной группы с Grade II–IV в 4,56 (1,67–12,5) раза выше по сравнению с пациентами основной группы ( $\chi^2=10,5$ ; p=0,012). Риск рецидива опухоли контрольной группы с Grade III–IV в 1,14 (1,0–1,29) раза выше по сравнению с пациентами основной группы (F=0,1; p=0,007). Риск рецидива опухоли в контрольной группе у пациентов с Grade IV опухолями в 1,10 (1,0–1,3) раза выше по сравнению с аналогичными пациентами опытной группы (F=0,01; p=0,009).

**Ключевые слова:** первичные нейроэпителиальные опухоли головного мозга, интраоперационная локальная химиотерапия, темозоломид, темодекс, выживаемость, безрецидивный период.

---

### Abstract

According to the results of open, controlled, retro prospective, comparative, randomized clinical trial found an increase in the efficacy of the combined treatment of malignant brain tumors in the application of intraoperative local chemotherapy drug (LHT) temodeks. In particular, the median survival of patients with Grade III–IV tumors in the supratentorial localization background intraoperative LHT increased when radical resection of the tumor with 44.6 (11.15 months) to 78.6 (19.65 months) weeks (WW=12.6, p=0.0001). When subtotal resection of this figure increased to 36.1 (9.025 mo.) to 68.92 (17.23 months) weeks (WW=9.13, p=0.0001), with convexital dissemination process – from 40.0 (10.0 mo.) to 78.6 (19.65 months) weeks (WW=15.4, p=0.0001), and on the paraventricular location – from 33.4 (8.35 mo.) to 59.1 (14.775 months) (WW=5.59, p=0.015), respectively. It is shown that when comparing the patients in the control group and the main aged 40 to 60 years, with Grade III–IV tumors, median survival increased from 41.8 (10.45 months) to 65.0 (16.25 months) weeks (WW=11.7, p=0.0001). Disease-free patients and control group with Grade II–IV tumors was found to be 69.0 (17.25 months) and 35.0 (8.75 mo.) (WW=22.2, p=0,0001) respectively. Patients with high malignant Grade III–IV tumors when used LHT disease-free was 59.0 (14.75 months) weeks, whereas in the control it was 34.0 (8.5 months) week (WW=26.0, p=0.0001). At the same time the median survival progression-free in patients of the main group with the most malignant Grade IV tumors were 56.0 (14 months) weeks, and in the control group – 31.5 (7.875 mo.) (14.0–100.0) (WW=26.2, p=0,0001). One-year cumulative survival ratio of patients with tumors of Grade III–IV in the study group was 72.7% in the control – 20.8% (WW=20.6, p=0.0001), at during a two-month monitoring – 27.7% in the case of LHT and 1.3% – with standard therapy (WW=26.3, p=0.0001). The risk of relapse (RR) tumors in the control group of patients with Grade II–IV at 4.56 (1.67–12.5) times higher compared to patients of the main group ( $\chi^2=10.5$ ; p=0.012). Risk tumor relapse (RR) of control group with Grade III–IV of 1.14 (1.0–1.29) times as compared with patients of the main group (F=0.1; p=0.007). The risk of recurrence of the tumor in the control group of patients with tumors Grade IV 1.10 (1.0–1.3) times higher compared to similar patients of the experimental group (F=0.01; p=0.009).

**Keywords:** primary neuroepithelial brain tumors, intraoperative local chemotherapy, temozolomide, temodeks, survival, disease-free.

---

## ВВЕДЕНИЕ

Системная химиотерапия является наиболее распространенным терапевтическим подходом к комбинированному лечению онкологических заболеваний [6–8]. В нейрохирургической практике применение адъювантной химиотерапии совместно с лучевой терапией после резекции опухоли значительно продлевает жизнь пациентов. Для сравнения: продолжительность жизни после удаления глиобластомы без проведения химио- и лучевой терапии в среднем составляет 4,5 мес., а при их применении – 14,6 мес. [5, 23].

Однако существует ряд проблем, связанных с применением системной химиотерапии. Во-первых, имеется значительное количество ограничений и противопоказаний к ее применению. Во-вторых, сохраняется высокая токсичность на здоровые, непораженные ткани. В-третьих, наблюдается низкая концентрация препарата в тканях опухоли [10].

Одним из перспективных решений данных проблем при опухолях головного мозга (ОМГ) является применение имплантируемых во время операции локальных систем. Они представляют собой комбинацию химиопрепарата с полимером, который играет роль резервуара, что способствует достижению эффекта «продолженного высвобождения» активного вещества. Создается высокая концентрация препарата в опухоли, которая сохраняется на протяжении нескольких недель. Таким образом, химиопрепарат действует непосредственно на опухолевые клетки, значительно уменьшая токсичность на нормальную нервную ткань, как следствие, уменьшая побочные эффекты химиотерапии.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность комбинированного лечения пациентов с нейроэпителиальными опухолями головного мозга супратенториальной локализации путем применения интраоперационной локальной химиотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе нейрохирургического отделения УЗ «ГК БСМП» в рамках клинических испытаний, утвержденных Министерством здравоохранения РБ № 01-03-04/6042 от 04.07.2012.

**Дизайн исследования:** открытое, контролируемое, сравнительное, ретро-проспективное, рандомизированное, с параллельными группами.

Подробное описание лекарственного средства (ЛС) темодекс, дизайн триала, критерии включения пациентов в клиническое исследование, технология интраоперационной локальной химиотерапии и методология статистической обработки полученных данных представлены в части 1 данной публикации [3].

### **Конечные вторичные точки исследования.**

В качестве конечных точек исследования определены: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования:

- общая выживаемость (OS; overall survival) рассчитывалась от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента. Общая выживаемость характеризовала всю группу лиц, начавших лечение, и показывала фактическую выживаемость на указанный срок наблюдения;

- выживаемость до прогрессирования (PFS; progression free survival) рассчитывалась от даты начала лечения до даты констатации рецидива (даты последнего наблюдения, если прогрессирования заболевания не было и пациент продолжал наблюдаться, либо даты смерти пациента, если дату прогрессирования точно установить не удалось) или до даты прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания верифицировали по данным магниторезонансной томографии (МРТ)/ рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга (ГМ) или по клиническим признакам такового, если контрольное МРТ или РКТ выполнены не были. Выживаемость до прогрессирования характеризовала течение заболевания во всей группе пациентов, начавших лечение. Этот показатель был выбран, поскольку используется преимущественно при тех заболеваниях, при которых полная ремиссия достигается редко. Выживаемость до прогрессирования определяет, какая часть пациентов, начавших лечение, имеет возможность прожить указанный срок без признаков прогрессирования заболевания или рецидива, независимо от того, была ли достигнута полная ремиссия.

Отследить конечные точки исследования удалось у 128 пациентов с внутримозговыми опухолями: у 39 пациентов основной и у 89 пациентов контрольной группы.

Эффективность лечения дополнительно анализировали путем стратификации пациентов на отдельные группы сравнения в зависимости от: патоморфологии опухолевого процесса, радикальности оперативного вмешательства, локализации опухоли и возраста пациента.

Для статистической оценки выживаемости в группах использовали вариант непараметрического критерия Уилкоксона, предложенный для неполного наблюдения Геханом и Пето. Оценку показателей выживаемости проводили по методу Каплана – Мейера с оценкой достоверности по логарифмическому ранговому критерию. Результаты исследования считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ( $p < 0,05$ ).

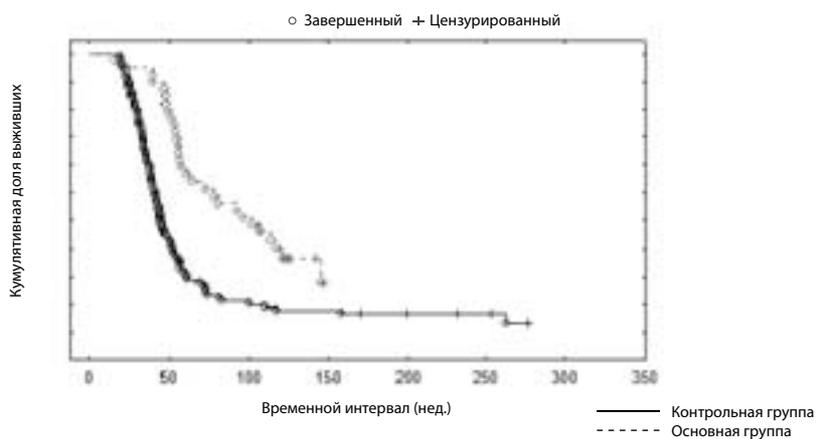
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ко времени анализа результатов исследования (январь 2015 г.) в основной группе продолжали наблюдаться 10 пациентов (25,6%), умерло 29 (74,4%). В контрольной группе соответственно умерло 84 пациента (94,4%), в живых оставалось 5 (5,6%) ( $\chi^2=10,5$ ,  $p=0,001$ ).

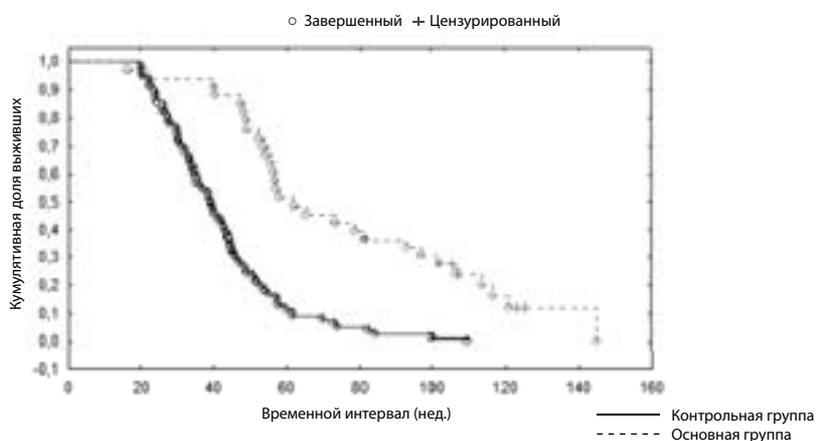
Данные по общей выживаемости пациентов основной и контрольной групп с Grade II–IV опухолями, выживаемости в зависимости от радикальности резекции Grade III–IV опухолей, выживаемости пациентов с наиболее злокачественными Grade IV опухолями, в зависимости от распространенности Grade III–IV опухолей, выживаемости пациентов в различных возрастных категориях Grade III–IV опухолей представлены кривыми Каплана – Мейера на рис. 1–9 и в табл. 1.

Анализ оценки выживаемости пациентов с ОГМ в условиях применения ЛХТ в зависимости от биологических свойств опухолевого процесса выявил следующее. Медиана выживаемости пациентов с Grade II–IV опухолями составила в основной группе 78,6 (19,1 мес.) (53,4–119,0) недели, в контрольной – 42,0 (10,5 мес.) (31,0–57,2) недели ( $WW=22,0$ ,  $p=0,0001$ ) (рис. 1, табл. 1).

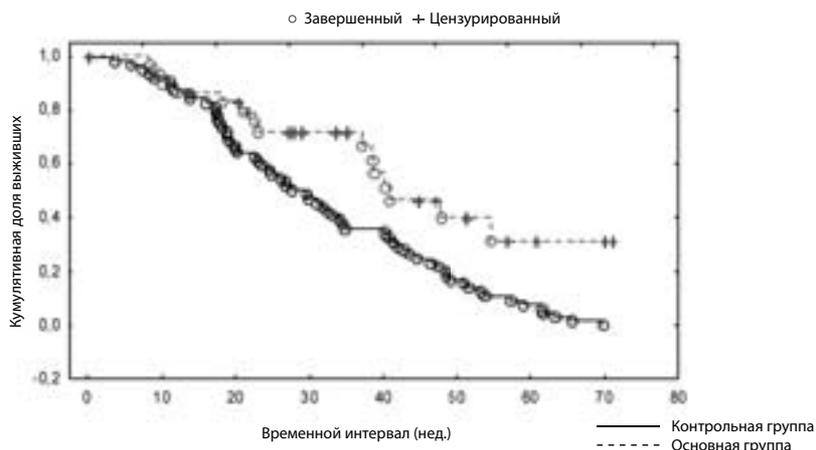
Достоверное увеличение медианы выживаемости установлено у пациентов с Grade III–IV опухолями основной группы по сравнению с контрольной. Медиана



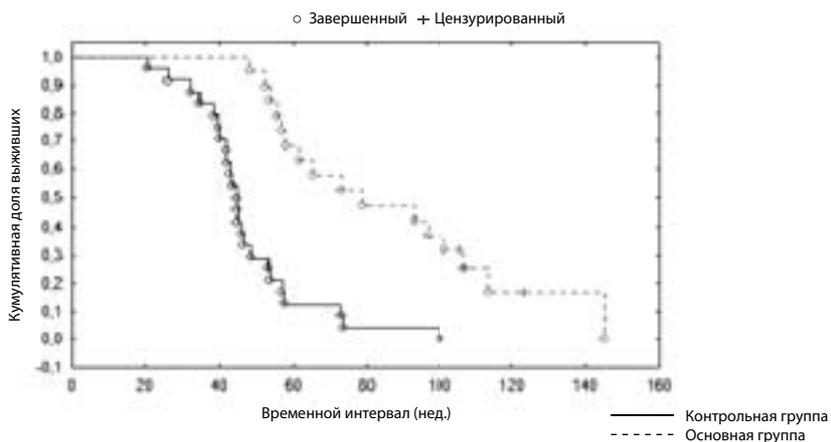
**Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с Grade II–IV опухолями головного мозга в зависимости от используемой технологии лечения**



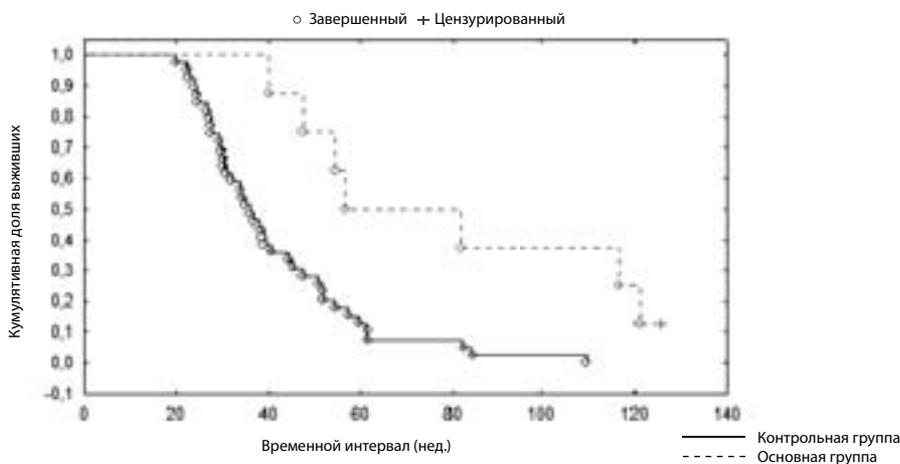
**Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с высококачественными Grade III–IV опухолями головного мозга в зависимости от используемой технологии лечения**



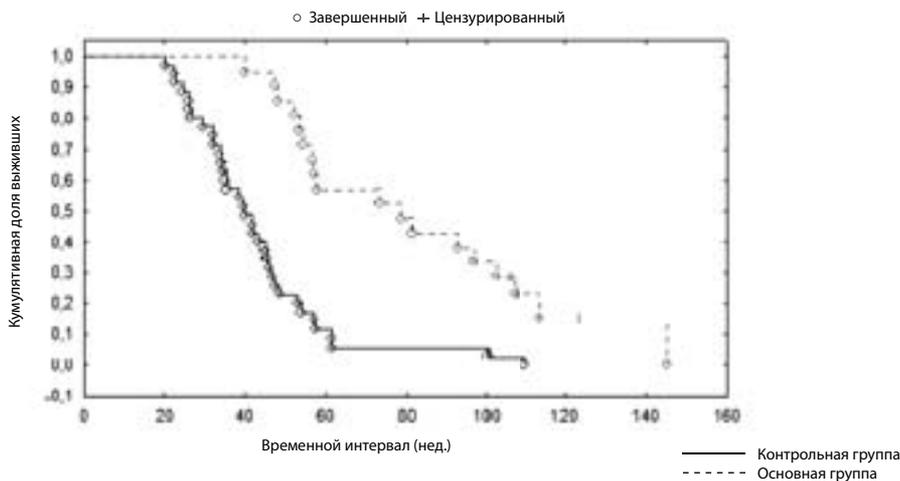
**Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с Grade IV опухолями головного мозга в зависимости от используемой технологии лечения**



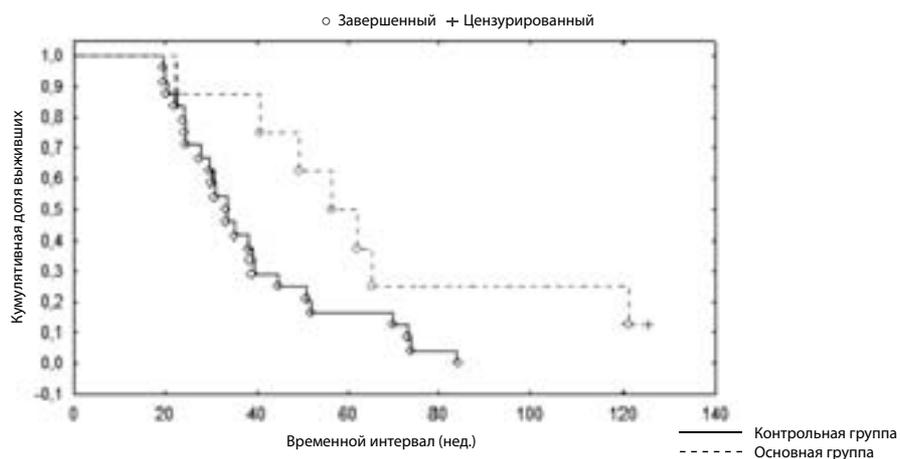
**Рис. 4. Общая выживаемость пациентов при тотальном удалении Grade II-IV опухолей в зависимости от используемой технологии лечения**



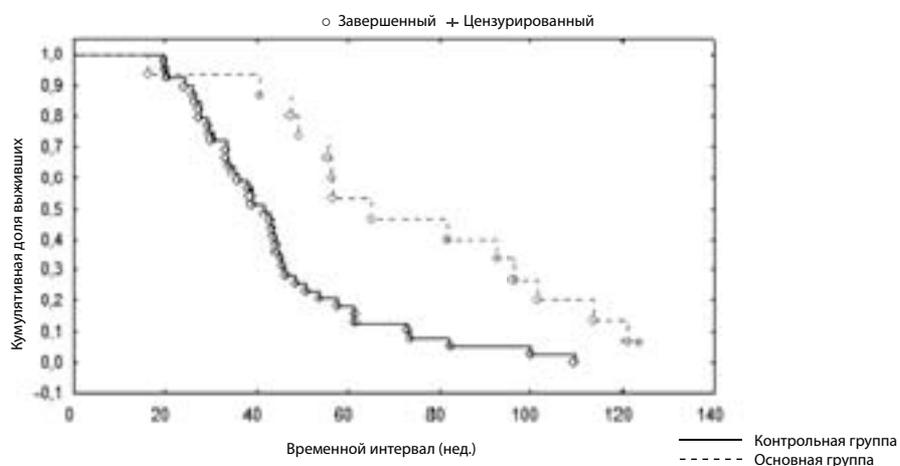
**Рис. 5. Общая выживаемость пациентов при субтотальном удалении Grade III-IV опухолей в зависимости от используемой технологии лечения**



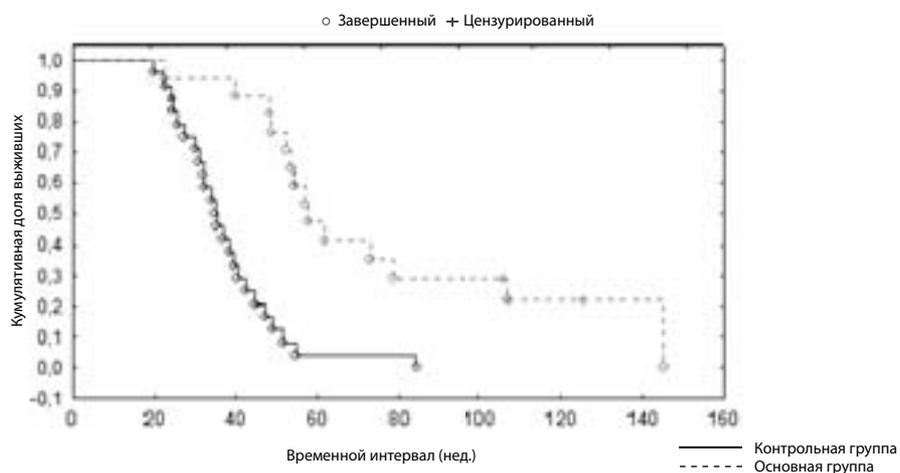
**Рис. 6. Общая выживаемость пациентов с конвексимальным расположением Grade III-IV опухолей в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 7. Общая выживаемость пациентов с паравентрикулярным расположением Grade III–IV опухолей в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 8. Общая выживаемость пациентов в возрастной категории от 40 до 60 лет с Grade III–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 9. Общая выживаемость пациентов в возрастной категории старше 60 лет с Grade III–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**

**Таблица 1**  
**Выживаемость пациентов с нейроэпителиальными опухолями супратенториальной локализации, недель, Ме (ДИ, 25–75%)**

Оцениваемый показатель		Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Степень злокачественности	Grade I <sub>I-IV</sub>	78,6 (53,4–19,0)	42,0 (31,0–57,2)	WW=22,0, p=0,0001
	Grade I <sub>II-IV</sub>	61,9 (52,3–105,9)	39,1 (30,1–49,0)	WW=27,0, p=0,0001
	Grade I <sub>V</sub>	59,9 (16,0–45,4)	38,4 (19,7–109,8)	WW=25,9, p=0,0001
Объем резекции опухоли (G <sub>III-IV</sub> )	Тотальное	78,6 (48,3–145,4)	44,6 (20,6–100,1)	WW=12,6, p=0,0001
	Субтотальное	68,9 (40,0–125,7)	36,1 (20,1–109,8)	WW=9,13, p=0,0001
Распространенность опухоли (G <sub>III-IV</sub> )	Конвекситальная	78,6 (54,4–105,9)	40,0 (32,1–48,6)	W=15,4, p=0,0001
	Паравентрикулярная	59,1 (44,7–93,1)	33,4 (24,3–47,7)	WW=5,59, p=0,015
Возраст	40–60	65,0 (16,0–123,4)	41,8 (20,0–109,9)	WW=11,7, p=0,0001
	>60	57,8 (22,4–145,4)	35,4 (19,7–84,0)	WW=11,5, p=0,0001

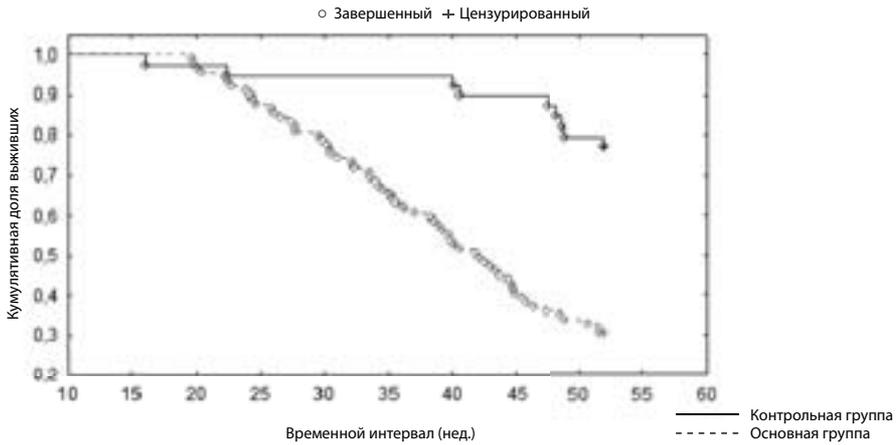
выживаемости у пациентов основной группы составила 61,9 (15,5 мес.) (52,3–105,9), контрольной – 39,1 (9,8 мес.) (30,1–49,0) недели (WW=27,0, p=0,0001) (рис. 2), медиана выживаемости пациентов с высокозлокачественными (Grade IV) опухолями основной группы составила 59,9 (14,98 мес.) (16,0–145,4), в контрольной – 38,4 (9,6 мес.) (19,7–109,8) недели (WW=25,93, p=0,0001) (рис. 3).

Установлены достоверные различия в увеличении медианы выживаемости пациентов основной группы по сравнению с контрольной в зависимости от радикальности удаления Grade III–IV опухолей. После тотального удаления медиана выживаемости в основной группе составила 78,6 (19,65 мес.) (48,3–145,4) недели, в контрольной 44,6 (11,2 мес.) (20,6–100,1) недели (WW=12,6, p=0,0001); после субтотального удаления медиана выживаемости в основной группе составила 68,9 (17,23 мес.) (40,0–125,7) недели, в контрольной 36,1 (9,02 мес.) (20,1–109,8) недели (WW=9,13, p=0,0001) соответственно (рис. 4–5).

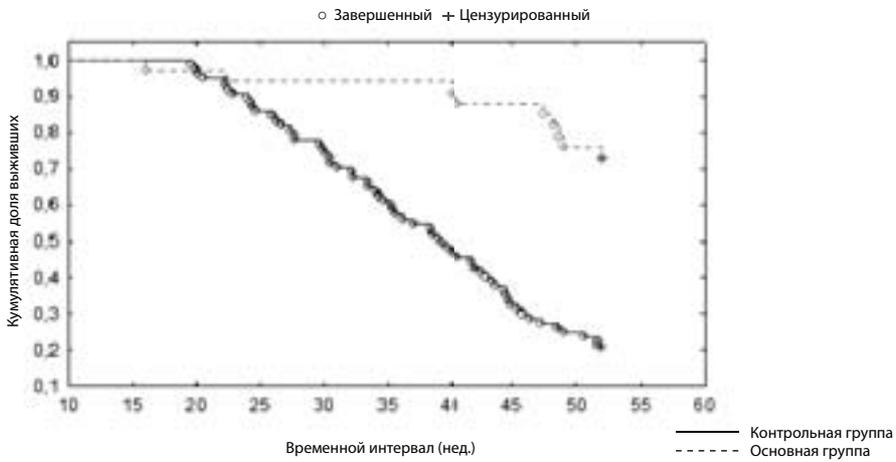
Медиана выживаемости у пациентов основной группы с конвекситальным расположением опухолевого процесса оказалась достоверно выше, чем в контроле, и составила 78,6 (19,65 мес.) (54,4–105,9), тогда как в контрольной группе – 40,0 (10,0 мес.) (32,1–48,6) недели (WW=15,4, p=0,0001). В случае паравентрикулярного распространения опухоли медиана выживаемости в основной группе составила 59,1 (14,78 мес.) (44,7–93,1), контрольной – 33,4 (8,35 мес.) (24,3–47,7) (WW=5,59, p=0,015) (рис. 6–7).

Существенные различия влияния ЛХТ на медиану выживаемости обнаружены у пациентов в зависимости от возраста. В частности, выживаемость у пациентов основной группы в возрасте от 40 до 60 лет составляет 65,0 (16,25 мес.) (16,0–123,4), контрольной группы – 41,8 (10,45 мес.) (20,0–109,9) недели (WW=11,7, p=0,0001), тогда как в возрасте старше 60 лет этот показатель в основной группе составил 57,8 (14,45 мес.) (22,4–145,4), а в контрольной – 35,4 (8,85 мес.) (19,7–84,0) (WW=11,57, p=0,0001) (рис. 8–9).

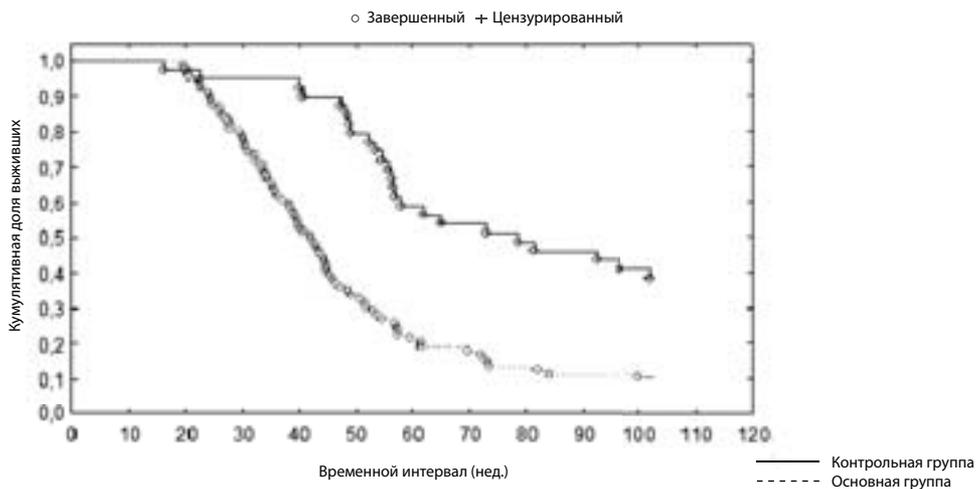
Данные о кумулятивной доле выживших пациентов при одногодичном и двухгодичном наблюдении представлены на рис. 10–13 и в табл. 2.



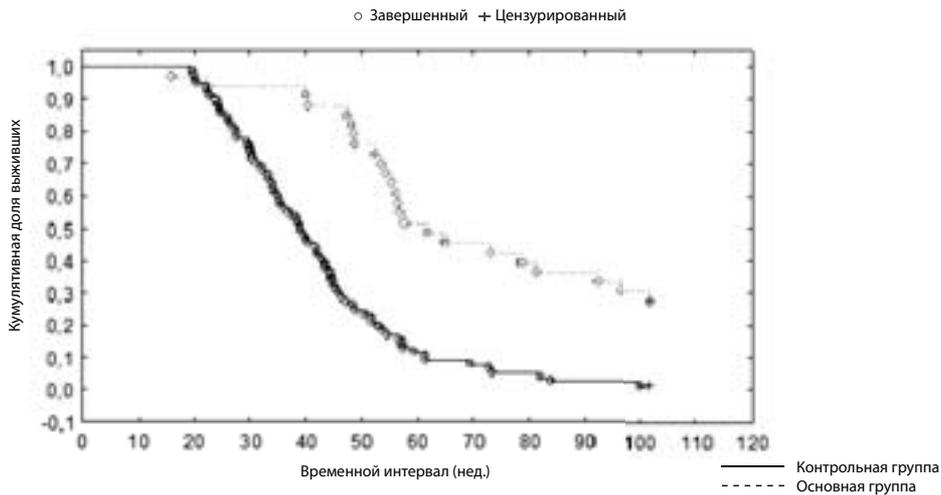
**Рис. 10. Одногодичная выживаемость пациентов с Grade II–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 11. Одногодичная выживаемость пациентов с Grade III–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 12. Двухгодичная выживаемость пациентов с Grade II–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 13. Двухгодичная выживаемость пациентов с Grade III–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**

**Таблица 2**  
**Одно- и двухгодичная выживаемость пациентов с нейроэпителиальными опухолями супратенториальной локализации, % (абс.)**

Признак		Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Одногодичная выживаемость	Grade I–IV	76,9 (30)	33,3 (27)	WW=19,6, p=0,0001
	Grade II–IV	72,7 (24)	20,8 (16)	WW=20,6, p=0,0001
Двухгодичная выживаемость	Grade I–IV	38,5 (15)	10,1 (9)	WW=23,2, p=0,000
	Grade II–IV	27,3 (9)	1,3 (1)	WW=26,3, p=0,0001

Кумулятивная доля выживших пациентов в основной группе при одногодичном наблюдении составила 61,5%, в контрольной – 15,1% соответственно (рис. 10). При этом медиана продолжительности периода кумулятивной выживаемости в основной группе обследуемых оказалась равной 37,1 (9,275 мес.) (ДИ 21,6÷51,3), в контрольной – 27,2 (6,8 мес.) (ДИ 17,4÷44,0) (WW=1002, p=001) недели.

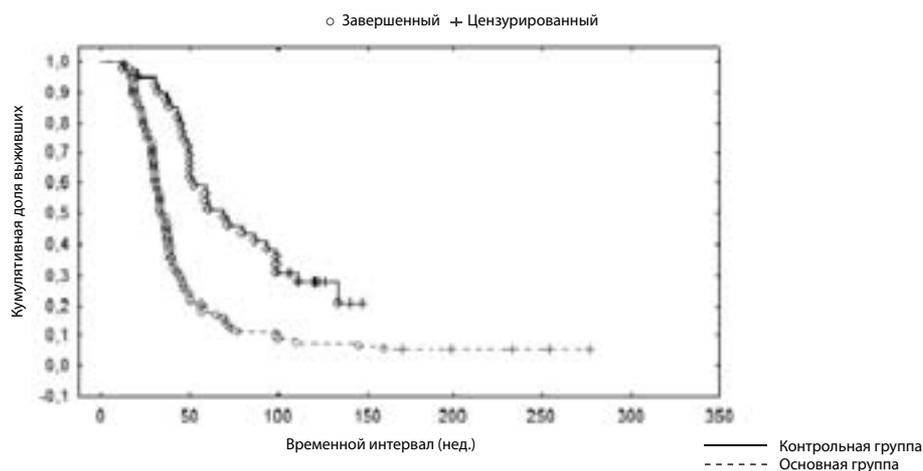
Как видно из рис. 10–13 и табл. 2, кумулятивная доля выживших пациентов с Grade II–IV опухолями основной группы при одногодичном наблюдении составила 76,9%, в контрольной – 33,3% (WW=19,6, p=0,0001).

Доля выживших пациентов с Grade III–IV опухолями основной группы при одногодичном наблюдении составила 72,7%, контрольной группы – 20,8% (WW=20,6, p=0,0001).

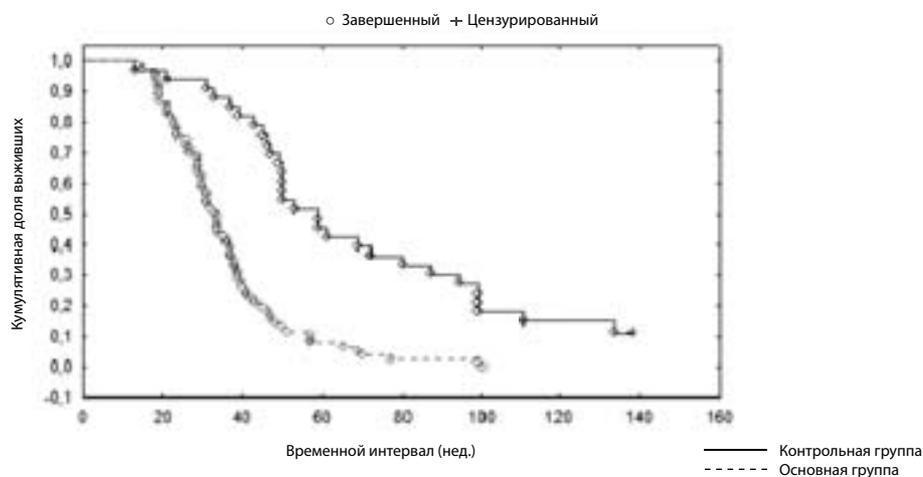
Кумулятивная доля выживших пациентов с Grade II–IV опухолями основной группы при двухгодичном наблюдении составила 38,5%, в контрольной – 10,1% (WW=23,2, p=0,0001).

Доля выживших пациентов с Grade III–IV опухолями основной группы при двухгодичном наблюдении составила 27,7%, контрольной – 1,3% (WW=26,3, p=0,0001).

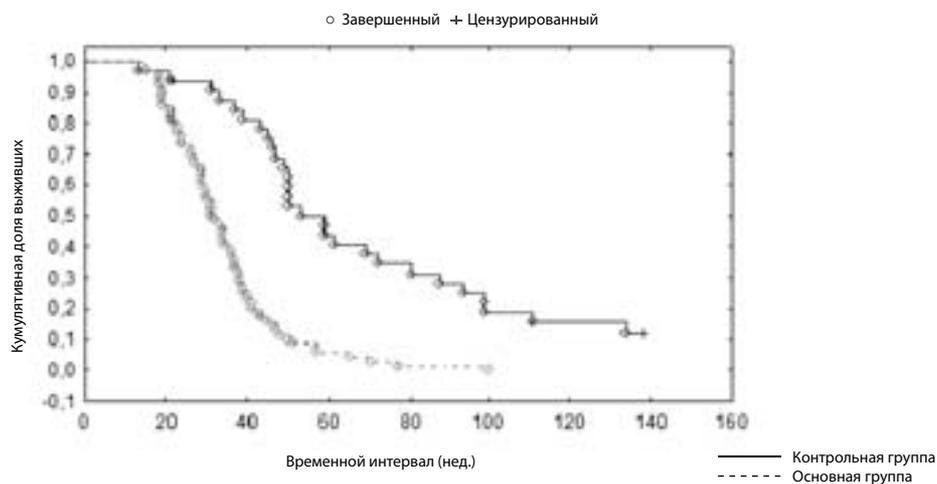
На рис. 14–16 и в табл. 3 представлены данные о длительности безрецидивного периода пациентов основной и контрольной групп с Grade II–IV нейроэпителиальными опухолями супратенториальной локализации.



**Рис. 14. Продолжительность безрецидивного периода пациентов с Grade II–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 15. Продолжительность безрецидивного периода пациентов с Grade III–IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**



**Рис. 16. Продолжительность безрецидивного периода пациентов с Grade IV опухолями в зависимости от используемой технологии лечения**

**Таблица 3**  
**Выживаемость без прогрессирования среди пациентов с Grade II–IV опухолями головного мозга в зависимости от используемой технологии лечения, нед., Me (25–75%)**

Признак		Основная группа	Контрольная группа	Дост. различий
Степень злокачественности	Grade I <sub>I-IV</sub>	69,0 (47,0–111,0)	35,0 (27,0–48,0)	WW=22,2, p=0,0001
	Grade I <sub>II-IV</sub>	59,0 (46,0–51,0)	34,0 (26,0–41,0)	WW=26,0, p=0,0001
	Grade I <sub>V</sub>	56,0 (13,0–138,0)	31,5 (14,0–100,0)	WW=26,2, p=0,0001

Из этих данных видно, что применение ЛХТ сопровождалось увеличением длительности безрецидивного периода по сравнению со стандартной технологией лечения пациентов с Grade II–IV опухолями: безрецидивный период в основной группе составил 69,0 (17,25 мес.) (47,0–111,0), в контрольной – 35,0 (8,75 мес.) (27,0–48,0) (WW=22,2, p=0,0001). У пациентов с Grade III–IV опухолями безрецидивный период в основной группе достигал 59,0 (14,75 мес.) (46,0–51,0) недели, в контрольной он оказался равным 34,0 (8,5 мес.) (26,0–41,0) недели (WW=26,0, p=0,0001). У пациентов с самыми злокачественными Grade IV опухолями безрецидивный период в основной группе составил 56,0 (14 мес.) (13,0–138,0) недели, в контрольной – 31,5 (7,875 мес.) (14,0–100,0) (WW=26,2, p=0,0001).

Для оценки эффективности применения интраоперационной ЛХТ темодексом был также рассчитан относительный риск возникновения рецидива у пациентов контрольной группы по отношению к основной в зависимости от степени злокачественности опухолевого процесса (Grade II–IV, Grade III–IV и Grade IV опухоли). Данные представлены в табл. 4–7.

**Таблица 4**  
**Распределение пациентов с Grade II–IV опухолями по наличию рецидива, % (абс.)**

Рецидив опухоли	Группа	
	Основная	Контрольная
Да	74,4 (29)	94,4 (84)
Нет	25,6 (10)	5,6 (5)

**Таблица 5**  
**Распределение пациентов с Grade III–IV опухолями по наличию рецидива, % (абс.)**

Рецидив опухоли	Группа	
	Основная	Контрольная
Да	87,8 (29)	100 (77)
Нет	17,1 (4)	0,0 (0)

**Таблица 6**  
**Распределение пациентов с Grade IV опухолями по наличию рецидива, % (абс.)**

Рецидив опухоли	Группа	
	Основная	Контрольная
Да	28 (87,5)	100 (70)
Нет	4 (12,5)	0,0 (0)

Расчеты этого показателя показали, что риск рецидива (RR) опухоли у пациентов контрольной группы с Grade II–IV опухолями в 4,56 (1,67–12,5) раза выше по сравнению с пациентами основной группы ( $\chi^2=10,5$ ; p=0,012).

Риск рецидива опухоли контрольной группы с Grade III–IV опухолями в 1,14 (1,0–1,29) раза выше по сравнению с пациентами основной группы ( $F=0,1$ ;  $p=0,007$ ).

Риск рецидива опухоли в контрольной группе у пациентов с Grade IV опухолями в 1,10 (1,0–1,3) раза выше по сравнению с аналогичными пациентами основной группы ( $F=0,01$ ;  $p=0,009$ ).

В настоящее время для клинического применения для локальной химиотерапии используются два препарата – биорезорбируемые пластинки полифепросана 20 с имплантацией кармустина и цисплатина, иммобилизованного на окисленной целлюлозе [2, 24]. Первый является разработкой американской фармацевтической компании, второй – белорусской.

Оба препарата состоят из активного вещества (химиопрепарата), который помещен в полимерный носитель (резервуар). Они имеют сходную методику применения и принцип действия. Во время операции препарат помещается в ложе удаленной ОГМ, где он резорбируется в течение нескольких недель, поставляя высокие дозы цитостатика в резидуальную порцию опухоли. В результате создается зона активного действия вещества, которая прилежит по окружности ложа опухоли и составляет около 5 см. Таким образом, оказывается цитостатическое воздействие химиопрепарата на опухолевые клетки, которые не были удалены во время операции из-за невозможности их визуализации. В дальнейшем пациент не нуждается в реоперации для эвакуации имплантатов, так как они являются биодegradурующими. Общими являются и противопоказания к применению препаратов: беременность, индивидуальная непереносимость, интраоперационные осложнения, не позволяющие осуществить имплантацию системы. Однако между препаратами существует и ряд различий.

Действующим веществом американского аналога является кармустин (каждая пластина содержит 7,7 мг кармустина (1,3-бис(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевины) – химиопрепарата алкилирующего типа действия из группы производных нитрозомочевины, гомогенно распределенного в матрице сополимера – полифепросана 20. После резекции опухоли головного мозга в образовавшуюся полость закладывают до 8 пластинок. Имплантаты растворяются медленно, в течение 2–3 недель [9, 18].

Препарат одобрен Food and Drug Administration (FDA) и утвержден как метод лечения для всех первично диагностированных злокачественных глиальных опухолей, в том числе глиобластомы, анапластической астроцитомы, анапластической олигодендроглиомы и анапластической олигоастроцитомы, а также для лечения рецидивов данных опухолей. Считается общепринятой формой терапии для первично диагностированных и рецидивных злокачественных глиальных опухолей в самых последних руководящих принципах National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines) для опухолей центральной нервной системы [19].

Результаты клинического применения цисплатина, иммобилизованного на окисленной целлюлозе, при лечении ОГМ были опубликованы в нескольких научных работах [1, 4]. Основу препарата составляет окисленная оксидом азота целлюлоза, которая также обладает гемостатическим действием. Именно она используется в качестве полимерного носителя для действующего вещества цисплатина (цис-диамминдихлороплатина). Концентрация химиопрепарата в полимере равна  $1\pm 0,15$  мг на  $1\text{ см}^2$  салфетки. Допустимое количество при имплантации салфеток цисплатина, иммобилизованного на окисленной целлюлозе, в ложе удаленной опухоли – 15–20 штук. Рассасывание в организме происходит в течение 20–30 дней. Короткевич Е.А. и соавт. [4] изучили действие препарата у 40 пациентов. Контрольную группу составили 155 лиц, которые получили только

послеоперационную дистанционную лучевую терапию. Между средними значениями длительности безрецидивного периода в основной ( $50,8 \pm 3,2$  нед.) и контрольной группах ( $31,9 \pm 2,8$  нед.) получены достоверные различия ( $p < 0,05$ ). Продолжительность жизни у пациентов основной группы в возрасте до 40 лет составила  $159,3 \pm 6,3$  нед., контрольной группы –  $124,7 \pm 5,2$  нед. Расчет показателей выживаемости по таблицам продолжительности жизни (Life table method) показал, что кумулятивная выживаемость в основной группе была выше, чем в контрольной.

По литературным источникам за последние 10 лет большая часть сообщений по интраоперационной ЛХТ посвящена американскому аналогу, в меньшей степени – белорусскому [11, 12]. С февраля 2003 г. в США (USA FDA approved) и с 2004 г. в Европе в качестве препарата локального действия при нейроэпителиальных ОГМ супратенториальной локализации GII–IV используется препарат кармустин, иммобилизованный на биорезорбируемых пластинках.

За это время накоплен достаточный опыт применения данного препарата, изучены его эффективность и побочные эффекты. Исследователи, анализируя антиопухолевый эффект американского препарата, показали значительное увеличение выживаемости. Так, в Германии в 2003 г., используя данные 38 центров 14 стран мира с участием 240 пациентов с high-grade глиомами, показали, что резекция опухоли в условиях ЛХТ с этим препаратом и последующей лучевой терапией показывает медиану выживаемости 13,9 мес., в контрольной группе – 11,6 мес. [14]. Результаты проведенного в США 10-летнего исследования противоопухолевой эффективности кармустина, иммобилизованного на биорезорбируемых пластинках, у 1013 пациентов показали, что у тех из них, кто получал этот препарат, отмечалось более радикальное удаление опухоли. У пациентов с мультиформной глиобластомой медиана выживаемости составила 13,5 мес. после первичной резекции и 11,3 мес. после повторной операции в связи с продолженным ростом опухоли. У пациентов с анапластической астроцитомой и анапластической олигоастроцитомой медиана выживаемости составила 57 мес. (66% пациентов живы 2 года) и 23,6 мес. после повторной резекции опухоли (47% пациентов живы 2 года) [15]. Мнение, что американский аналог способствует значимому увеличению выживаемости, разделяют не все исследователи. Так, R. Soffietti и L. Dörner утверждают, что положительный эффект возможен только при использовании данного препарата либо с лучевой терапией, либо в сочетании лучевой терапией с темозоломидом [21].

Большим преимуществом американского препарата является его огромная доказательная база, основанная на множестве клинических исследований [16, 17, 20]. Chowdhary S.A. et al. [16] представили показательный литературный обзор на основе отдельно отобранных 62 работ, посвященных изучению действия препарата, и обобщили полученные результаты. Для первично диагностированных злокачественных глиальных опухолей однолетняя выживаемость составила 67% с применением кармустина, иммобилизованного на биорезорбируемых пластинках, и 48% – без его использования; двухлетняя выживаемость равнялась 26 и 15% соответственно; медиана выживаемости составляла  $16,4 \pm 21,6$  мес. и  $13,1 \pm 29,9$  мес. соответственно. Для рецидивирующих злокачественных глиом 1-летняя выживаемость составила 37% с применением американского препарата и 34% без его использования. Таким образом, прослеживается четкая статистическая зависимость увеличения продолжительности жизни при применении локальной химиотерапии данным препаратом.

Послеоперационная летальность среди пациентов, получавших препарат, составила 0,9%. Меньше 1% пациентов нуждались в удалении пластин, и приблизительно 3% потребовалась реоперация. Наиболее распространенными причинами реопераций

были инфекционные осложнения, гидроцефалия, образование гематомы или кисты в ложе удаленной опухоли, замедленное заживление послеоперационной раны, которое иногда сопровождалось раневой ликвореей [22].

На официальном сайте американского средства фармацевтической компании [13] имеется информация о возможных осложнениях, побочных эффектах, а также методах предупреждения и мерах предосторожности при использовании препарата. Исходя из представленной информации, самым частым осложнением были судороги. 54% пациентов испытали появление или усиление судорог в течение первых 5 послеоперационных дней. Внутричерепная гипертензия (отек головного мозга) в раннем послеоперационном периоде имела место у 23% пациентов. Замедленное заживление послеоперационной раны наблюдалось у 16% и у 5% осложнилось раневой ликвореей. Инфекционные осложнения (менингит) наблюдались у 4%. Устранение вышеуказанных осложнений достигается путем послеоперационного мониторинга пациентов и при необходимости проведением реоперации с изъятием препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование противоопухолевой активности препарата темодекс в качестве средства для локальной химиотерапии Grade II–IV опухолей в комбинации с адъювантной химио-лучевой терапией указывает на достижение при этом вполне сопоставимых с препаратами американского и белорусского производства результатов в части повышения общей выживаемости и продолжительности безрецидивного периода. Следует при этом заметить, что препарат не проявил сколько-нибудь выраженной общей токсичности и нейротоксичности. Сопоставимыми с контрольной группой оказались и данные об осложнениях раннего послеоперационного периода. Кроме того, учитывая то обстоятельство, что в качестве матрицы в темодексе используется гидрофильный высокозамещенный фосфат декстрана, можно предполагать, что это также будет оказывать дополнительное противоотечное действие препарата в зоне нейрохирургической интервенции.

Разработка и внедрение новых отечественных препаратов для локальной пролонгированной химиотерапии, изучение их механизмов действия и эффективности позволят расширить арсенал доступных средств лечения злокачественных опухолей, что предоставит нейрохирургу возможность выбора и создаст условия для экономической эффективности и импортозамещения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bychkovski P. (2011) "Cisplacel" – otechestvennyy protivopuholevyj preparat prolongirovannogo dejstviya dlya lokal'noj himioterapii zlokachestvennyh opuholej golovnogo mozga i opuholej golovy i shei ["Tsisplatsel" – domestic long-acting anti-cancer drug for local chemotherapy of malignant brain tumors and tumors of the head and neck]. *Belarusian Innovation Week. "Scientific and technological cooperation organizations in Belarus and Latvia in the field of biotechnology, medicine, energy and environmental Safety, laser technology": scientific and practical seminar, November 16–17.*
2. Bychkovskij P. (2013) Farmaceuticheskie substancii i gotovye lekarstvennye formy, razrabotannye v NII FHP BGU i proizvodimye na UNP RUP "Unitehprom BGU" [The pharmaceutical substances and finished dosage forms, developed in the Institute of Physical and Chemical Problems of BSU and produced at the UNP RUE "Unitechprom BSU" biotherapeutic]. *Russian biotherapeutic journal*, vol. 12, no 2, p. 15.
3. Veevnik D. (2015) Primenenie lokal'noj himioterapii pri zlokachestvennyh opuholyah golovnogo mozga. Chast' 1: Osobennosti nejrohirurgicheskoj intervencii i techeniya posleoperacionnogo perioda u pacientov s opuholyami golovnogo mozga v usloviyah lokal'noj himioterapii [Part 1: Features neurosurgical intervention and postoperative period in patients with brain tumors in a local chemotherapy Innovative technologies in medicine]. *Innovacionnye tehnologii v medicine*, vol. 7, no 4, pp. 22–34.

4. Korotkevich E. (2009) Lokal'naya himioterapiya nevroepitelial'nih opuholej golovnoogo mozga [Local chemotherapy neuroepithelial brain tumors]. *Neurology and Neurosurgery in Belarus*, vol. 3, pp. 58–65.
5. Korotkevich E. (2013) *Vnutricherepnye opuholi (e'pidemiologiya, diagnostika, lechenie)* [Intracranial tumors (epidemiology, diagnosis, treatment)]. Minsk: Biznesofset. (in Russian).
6. Olyushin V. (2005) Glial'nye opuholi golovnoogo mozga: kratkij obzor literatury i protokol lecheniya bol'nyh [Glial brain tumors: an overview of the literature and report of treatment of patients]. *Neurosurgery*, no 4, pp. 41–47.
7. Sinajko V. (2015) Sravnitel'naya e'ffektivnost' preparatov temobel i temodal v kompleksnom lechenii vysokozlokachestvennyh (Grade III–IV) glial'nyh opuholej golovnoogo mozga [Comparative efficacy and Temodal Temodal in treatment of highly malignant]. *Russian biotherapeutic Journal*, vol. 14, no 2, pp. 59–63.
8. Poddubnaya I. (2002) Novyj vek – novye vozmozhnosti himioterapii: temodal v lechenii zlokachestvennyh opuholej [New century – new opportunities chemotherapy: Temodal in the treatment of malignant tumors]. *Modern oncology*, vol. 4, no 1, pp. 12–15.
9. Attenello F.J. (2008) Use of Gliadel (BCNU) wafer in the surgical treatment of malignant glioma: a 10-year institutional experience. *Neuro-oncology*, vol. 15, no 10, pp. 2887–2893.
10. Bartek J.Jr. (2012) Key concepts in glioblastoma therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 83, no 7, pp. 753–760.
11. Bock H.C. (2010) First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. *Neurosurg Rev*, vol. 33, no 4, pp. 441–449.
12. Bregy A. (2013) The role of Gliadel wafers in the treatment of high-grade gliomas. *Exp Rev Anticancer Ther*, vol. 13, no 12, pp. 1453–1461.
13. Arbor Pharmaceuticals. (2013) *GLIADEL® Wafer (carmustine implant) for intracranial use [Prescribing Information]*. Atlanta, GA: Arbor Pharmaceuticals, LLC.
14. Catalan-Uribarrena G. (2012) Prognostic factors and survival in a prospective cohort of patients with high-grade glioma treated with carmustine wafers or temozolomide on an intention-to-treat basis. *Acta Neurochir*, vol. 154, no 2, pp. 211–222.
15. Chaichana K.L. (2015) Risk of surgical site infection in 401 consecutive patients with glioblastoma with and without carmustine wafer implantation. *Neurol Res*, vol. 37, no 8, pp. 717–726.
16. Chowdhary S.A. (2015) Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol*, vol. 122, no 2, pp. 367–382.
17. Dixit S. (2011) The sequential use of carmustine wafers (Gliadel®) and post-operative radiotherapy with concomitant temozolomide followed by adjuvant temozolomide: a clinical review. *Br J Neurosurg*, vol. 25, no 4, pp. 459–469.
18. Dörner L. (2013) Growth pattern of tumor recurrence following bis-chloroethylnitrosourea (BCNU) wafer implantation in malignant glioma. *J of Clin Neurosci*, vol. 20, no 3, pp. 429–434.
19. National Comprehensive Cancer Network (2013) *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): central nervous system cancers, version 2.2013*. National Comprehensive Cancer Network, Fort Washington, PA.
20. Nagpal S. (2009) The role of BCNU polymer wafers (Gliadel) in the treatment of malignant glioma. *Neurosurg Clin N Am*, vol. 23, no 2, pp. 289–295.
21. Soffietti R. (2007) New chemotherapy options for the treatment of malignant gliomas. *Anticancer Drugs*, vol. 18, no 6, pp. 621–632.
22. Sabel M. (2008) Safety profile of carmustine wafers in malignant glioma: a review of controlled trials and a decade of clinical experience. *Curr Med Res Opin*, vol. 24, no 11, pp. 3239–3257.
23. Stupp R. (2009) 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. *Lancet Oncol*, vol. 10, no 5, pp. 459–466.
24. Westphal M. (2003) A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol*, vol. 5, no 2, pp. 79–88.