

виключення осіб, підданих оперативному лікуванню, ніж у контрольній групі хворих, у зв'язку з чим досягнутий результат — понад 50% надає оптимізму, порівняно з даними літератури, щодо цієї категорії пацієнтів. Отриманий показник виживаності після комбінованого лікування в контрольній групі навряд чи можна точно оцінити через незначну кількість спостережень, про це додатково свідчить невисокий загальний показник виживаності по всій групі $55,2 \pm 5,41\%$, який відповідає даним літератури.

Таким чином, застосування розщепленого двоетапного способу хемопроменевого лікування нерезектабельного місцево-поширеного РШМ дозволяє досягти клінічно значущого ефекту (регресу пухлини) після першого етапу лікування у 86,2% випадків, після другого — в 98,7%. Розроблений комбінований спосіб терапії дозволяє досягти резектабельного стану пухлинного процесу в 49,6% хворих, при цьому задовільні результати 5-річної виживаності досягаються в 51,9–75,5% випадків відповідно.

Література

1. Думанский Ю.В., Семикоз Н.Г., Бондарь В.Г. и др. Оптимизация комбинированного лечения рака шейки матки // *Матер. 10 з'їзду онкологів України, 2001.* — С. 227.
2. Сухіна О.М., Немальцова О.А., Старенький В.П., Панов О.В. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 4. — С. 66–69.
3. Іслямова Г.С. Комбіноване лікування раку шийки матки із застосуванням передопераційної хіміопроменевої терапії: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.07 «Онкологія» — Донецьк, 2004. — 20 с.
4. Іванкова В.С., Хруленко Т.В., Шевченко Г.М. та ін. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2008. — № 2. — С. 37–41.
5. Мечев Д.С., Столярова О.Ю. // *УРЖ.* — 2005. — Т. XIII, вип. 1. — С. 53–57.
6. Сухіна В.С., Міхановський О.А. // *Там же.* — 2008. — Т. XVI, вип. 3. — С. 353–358.
7. Сухіна О.М., Немальцова О.А. // *Промен. діагност., промен. тер.* — 2005. — № 3. — С. 58–61.
8. Nishio S., Katsumata N., Matsumoto K. et al. // *Oncol. Rep.* — 2008. — Vol. 19. — P. 497–503.
9. Liu J., Li Y., Li S., Wang D., Hu T. et al. // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* — 2010. — Vol. 30, № 5. — P. 626–630.
10. Gasparian N.A., Pozharisskii K.M., Zharinov G.M. et al. // *Vop. Onkol.* — 2007. — Vol. 53, № 4. — P. 439–44.

В.В. Синайко

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

Послеоперационная лучевая и химиолучевая терапия с использованием темозоламида у пациентов с анапластическими глиомами (Grade III) головного мозга

Post-operative radiation and chemoradiation therapy with Temozolamide in patients with grade III anaplastic gliomas of the brain

Summary. Post-operative radiation (RT) or chemoradiation therapy (CRT) with Temozolamide promotes 5-year survival in 52.4 % of cases of anaplastic oligodendroglioma

and oligoastrocytoma and in 39.3 % of cases of anaplastic astrocytoma. CRT (vs. RT) increases 5-year survival of the patients with anaplastic astrocytoma from $28.4 \pm 9.5\%$ to $56.2 \pm 15.7\%$ ($p = 0.042$).

Key words: grade III anaplastic glioma, post-operative radiation (chemoradiation) therapy.

Резюме. Післяопераційна променева (ПТ) або хемопроменева терапія (ХПТ) з темозоламідом забезпечує 5-річну виживаність у 52,4 % хворих при анапластичній олигодендрогліомі й олигоастроцитомі та в 39,3 % при анапластичній астроцитомі. ХПТ (у порівнянні з ПТ) підвищує 5-річну виживаність пацієнтів з анапластичною астроцитомою з $28,4 \pm 9,5\%$ до $56,2 \pm 15,7\%$ ($p = 0,042$).

Ключові слова: анапластична гліома (Grade III), післяопераційна променева (хемопроменева) терапія.

Ключевые слова: анапластическая глиома (Grade III), послеоперационная лучевая (химиолучевая) терапия.

Анапластические глиальные опухоли головного мозга (Grade III) включают анапластические астроцитомы, составляющие 6,7% случаев среди всех глиом головного мозга (ГМ), и анапластические олигодендроглиомы и олигоастроцитомы, составляющие от 5 до 20% глиальных опухолей ГМ. Пятилетняя выживаемость при анапластической астроцитоме составляет (по данным SEER) 27,4%, а при анапластической олигодендроглиоме и олигоастроцитоме — от 28 до 75% в зависимости от генетического типа опухоли и метода лечения [1–2]. Новый этап в лечении данных форм опухолей связан с внедрением в клиническую практику темозоламида, применение которого совместно с лучевой терапией (ЛТ) в состоянии увеличить выживаемость этой категории пациентов [3].

Целью исследования стала оценка результатов комбинированного и комплексного лечения пациентов с анапластическими глиомами (Grade III), включающего послеоперационную лучевую и химиолучевую терапию с использованием темозоламида.

В исследование включен 71 пациент с морфологически подтвержденным при хирургическом вмешательстве диагнозом анапластической глиомы (Grade III). Анапластическая астроцитомы (Grade III) была диагностирована у 54 (76,1%), а анапластическая олигодендроглиома и анапластическая олигоастроцитомы (Grade III) — у 17 (23,9%) пациентов. Среди них было 40 (56,3%) мужчин и 31 (43,7%) женщина в возрасте от 20 до 70 лет. Общее состояние пациентов по шкале Карновского перед началом послеоперационной лучевой (ЛТ) либо химиолучевой (ХЛТ) терапии было не менее 50%, ЛТ проводилась в условиях объемного планирования и конформного облучения в РОД 1,8–2 Гр (1 фракция в день, 5 фракций в неделю) до СОД 54–60 Гр. У 37 (52,1%) пациентов облучение сочеталось с приемом темозоламида в дозе 75 мг/м² за 1 час до сеанса ЛТ в первые и последние 2 недели облучения с последующим (через 3–5 недель после окончания лучевого лечения) назначением до 6 курсов темозоламида 150–200 мг/м² в 1–5-й день с интервалом 28 дней. У остальных 34 (47,9%) пациентов использовалась только послеоперационная ЛТ по вышеуказанной схеме. Выживаемость оценивалась на основании данных канцер-регистра Республики Беларусь и рассчитывалась методом Kaplan–Meier с использованием log-rank теста (программа SPSS Statistics 17.0).

Среди 71 пациента, включенных в исследование, в настоящее время продолжают наблюдаться 42 (59,2%) при сроках наблюдения от 12 до 84 месяцев. Из 17 больных с анапластической олигодендроглиомой и олигоастроцитомой живы 12 (70,6%), а из 54 с анапластической астроцитомой — 30 (55,6%) человек. Медиана выжива-

емости всех включенных в исследование составила 46 месяцев, а 1-, 2-, 3-, 4-, 5- и 7-летняя выживаемость — 88,4 ± 3,9 %, 73,4 ± 5,4 %, 51,7 ± 7,2 %, 48,2 ± 7,5 %, 44,5 ± 7,8 % и 44,5 ± 7,8 % соответственно. Результаты лечения в зависимости от морфологического строения опухоли представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выживаемость пациентов с анапластическими глиомами (Grade III) головного мозга в зависимости от морфологического строения опухоли

| Срок наблюдения (годы) | Выживаемость (%) | |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| | анапластическая олигодендроглиома (n = 17) | анапластическая астроцитомы (n = 54) |
| 1 | 100 | 84,6 ± 5,0 |
| 2 | 94,1 ± 5,7 | 66,4 ± 6,7 |
| 3 | 78,7 ± 11,2 | 39,3 ± 8,8 |
| 4 | 65,5 ± 15,2 | 39,3 ± 8,8 |
| 5 | 52,4 ± 16,9 | 39,3 ± 8,8 |
| 7 | 52,4 ± 16,9 | 39,3 ± 8,8 |
| Медиана, мес. | Не достигнута | 29 |
| Достоверность | P = 0,037 | |

Как видно из представленных данных, при наличии олигодендроглиального компонента в удаленной опухоли результаты выживаемости пациентов были статистически достоверно выше, чем при его отсутствии (p = 0,037), причем расчетная медиана выживаемости этой группы больных не была достигнута при более чем 7-летнем периоде наблюдения. В связи с этим представлялось целесообразным проанализировать влияние включения темозоламида в схему комплексного лечения отдельно в каждой из 2 вышеуказанных групп.

Из 17 пациентов с анапластической олигодендроглиомой и олигоастроцитомой (Grade III) у 8 использовалась послеоперационная ХЛТ с темозоламидом и у 7 — только послеоперационная ЛТ. Несмотря на явную тенденцию к улучшению выживаемости при использовании послеоперационной ХЛТ у всех включенных в исследование пациентов, (включая послеоперационную ЛТ у 44,4 %), статистически значимой достоверности в результатах лечения достигнуто не было, что можно объяснить прежде всего небольшим количеством исследованных пациентов (таблица 2).

Среди 54 пациентов с анапластической астроцитомой (Grade III) послеоперационная ХЛТ с темозоламидом использовалась у 29 (53,7 %), причем 22 из них (75,9 %) продолжают наблюдаться. Среди 25 человек, у которых в послеоперационном периоде использовалась только ЛТ, продолжают наблюдаться 8 (32 %) больных. Данные о результатах лечения пациентов с анапластической астроцитомой представлены в таблице 3.

Как следует из представленных данных, включение в схему послеоперационного лечения пациентов с анапластической астроцитомой (Grade III) темозоламида статистически достоверно повышает результаты лечения, причем улучшение выживаемости прослеживается в течение всего периода наблюдения (p = 0,042).

Использование современных схем послеоперационной ЛТ и ХЛТ с использованием темозоламида у пациентов с высокозлокачественными глиомами ГМ (Grade

Таблица 2

Выживаемость пациентов с анапластической олигодендроглиомой и олигоастроцитомой (Grade III) в зависимости от схемы послеоперационного лечения

| Срок наблюдения (годы) | Выживаемость (%) | |
|------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | химиолучевая терапия (n = 8) | лучевая терапия (n = 9) |
| 1 | 100 | 100 |
| 2 | 100 | 88,9 ± 10,5 |
| 3 | 100 | 64,8 ± 16,5 |
| 4 | 100 | 51,9 ± 17,6 |
| 5 | 100 | 38,9 ± 17,3 |
| 7 | — | 38,9 ± 17,3 |
| Достоверность | P = 0,701 | |

Таблица 3

Выживаемость пациентов с анапластической астроцитомой (Grade III) в зависимости от схемы послеоперационного лечения

| Срок наблюдения (годы) | Выживаемость (%) | |
|------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | химиолучевая терапия (n = 8) | лучевая терапия (n = 9) |
| 1 | 92,6 ± 5,0 | 76,0 ± 8,5 |
| 2 | 80,2 ± 8,0 | 52,0 ± 10,0 |
| 3 | 56,2 ± 15,7 | 28,4 ± 9,5 |
| 4 | 56,2 ± 15,7 | 28,4 ± 9,5 |
| 5 | 56,2 ± 15,7 | 28,4 ± 9,5 |
| 7 | — | 28,4 ± 9,5 |
| Достоверность | P = 0,042 | |

III) позволяет обеспечить 3-, 5- и 7-летнюю выживаемость в (51,7 ± 7,2) %, (44,5 ± 7,8) % и (44,5 ± 7,8) % соответственно при медиане выживаемости 46 месяцев.

Наличие олигодендроглиального компонента в удаленной опухоли статистически достоверно повышает результаты лечения. Выживаемость пациентов с анапластической олигодендроглиомой и олигоастроцитомой (Grade III) при 3-, 5- и 7-летнем периоде наблюдения составила 78,7 ± 11,2 %, 52,4 ± 16,9 % и 52,4 ± 16,9 %, с анапластической астроцитомой (Grade III) — 39,3 ± 8,8 %, 39,3 ± 8,8 % и 39,3 ± 8,8 % соответственно при тех же сроках наблюдения (p = 0,037).

Включение в схему послеоперационной ХЛТ темозоламида позволяет статистически достоверно (в сравнении с ЛТ) улучшить результаты лечения пациентов с анапластической астроцитомой (Grade III), повысив их 5-летнюю выживаемость с 28,4 ± 9,5 % до 56,2 ± 15,7 % (p = 0,042). Несмотря на явную тенденцию к улучшению выживаемости при использовании послеоперационной ХЛТ при анапластической олигодендроглиоме и олигоастроцитоме (Grade III), для окончательных выводов в отношении этой формы опухоли требуется накопление большего количества пациентов.

Литература

1. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004 – 2006. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). – 2010.

2. Coons S.W., Johnson P.C., Scheithauer B.W. et al. // *Cancer*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1381 – 1391.
3. *Primary Central Nervous System Tumors; Pathogenesis and Therapy*/ Eds. A.D. Norden, D.A. Reardon, P.Y.C. Wen. Springer Science+Business Media, – 2011. – P. 195 – 248.

П.П. Сорочан, Н.Е. Прохач, І.А. Громакова,
І.М. Кругова, В.С. Сухін

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Роль цитокінів у розвитку гематологічних та імунних порушень при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки

The role of cytokines in development of hematological and immune disorders at radiation therapy for uterine body cancer

Summary. The changes in hematological and immune parameters in patients with uterine body cancer were analyzed by the stages of the combined treatment. The role of cytokines (IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α) in the development of hematologic and immune disorders was assessed.

Key words: cytokines, radiation therapy, cancer of the uterine body.

Резюме. Проаналізовані змінення гематологічних і імунних показателів у больних раком тіла матки на етапах комбінованого лікування. Оцінена роль цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНО- α) в розвитку гематологічних і імунних порушень.

Ключевые слова: цитокины, лучевая терапия, рак тела матки.

Ключові слова: цитокіни, променева терапія, рак тіла матки.

Встановлено, що цитокіни можуть опосередковувати розвиток у онкологічних хворих як орган-обмежених, так і системних токсичних симптомів, пов'язаних із проведенням радіо-, хемо- або гормональної терапії. Існують дані щодо залучення цитокінів до розвитку таких соматичних ускладнень лікування, як лімфопенія, анемія, тромбоцитоз або тромбопенія, кахексія [1–4]. Численні дослідження свідчать про причетність цитокінів до індукції симптомів, які погіршують якість життя онкологічних пацієнтів [5, 6]. Повідомляють також про зв'язок цитокінів з виживаністю [5].

Метою нашого дослідження було вивчення внеску цитокінів у розвиток індукованих променевим лікуванням гематологічних та імунних порушень у хворих на рак тіла матки (РТМ).

Клініко-лабораторне обстеження проведено 26 хворим на РТМ І–ІІІ стадії. Гістологічно у всіх діагностовано аденокарциному. Хворим виконували пангістеректомію та післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті «РОКУС–АМ» методом дрібного фракціонування. Сумарна осередкова доза складала 40–45 Гр на точки А та В. Хворих обстежували до початку лікування, після хірургічного втручання та після закінчення променевої терапії (ПТ). У пацієнок визначали вміст основних популяцій лімфоцитів – CD3⁺ (Т-загальних), CD8⁺ (Т-супресорів/цитотоксичних), CD20⁺ (В-лімфоцитів) з використанням панелі моноклональних антитіл (ООО «Сорбент», Москва), циркулюючих імунних комплексів

(ЦІК) у сироватці крові спектрофотометричним методом [7], імуноглобулінів класів G, A, M-імуноферментним [8]. При дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові використовували метод завершеного фагоцитозу [9]. Оцінювали такі показники фагоцитарної активності: кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарне число (ФЧ), бактерицидну активність нейтрофілів (БАН), індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Рівні інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) та фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) в сироватці крові визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу (Росія, «Вектор-Бест»). Гематологічні показники визначали за допомогою гематологічного аналізатора М 2000 SYSMEX.

Для перевірки вірогідності відмінностей використовували критерій Манна-Уїтні для непов'язаних та критерій Вількосона для пов'язаних вибірок.

Визначення рівнів цитокінів у хворих на РТМ виявило значну варіабельність як рівнів, так і профілів цитокінів на всіх етапах комбінованого лікування. У зв'язку з цим для визначення внеску цитокінів у розвиток гематологічних та імунних порушень при проведенні ПТ хворі були розподілені на групи з відносно низькими (1-ша група) та відносно високими рівнями цитокінів (2-га група). До 1-ї групи ввійшли хворі, у яких до проведення лікування визначався рівень лише одного цитокіну, ІЛ-6, тоді як рівні інших цитокінів не визначались або майже не відрізнялись від 0. До цієї ж групи ввійшли хворі, у яких рівні усіх досліджуваних цитокінів дорівнювали 0 до початку лікування. До 2-ї групи ввійшли ті, у кого до початку лікування значущими були рівні трьох або всіх досліджуваних цитокінів (таблиця 1).

У хворих 1-ї групи рівні ІЛ-10, ІЛ-2 та ФНП- α в сироватці крові були близькими до 0 на всіх етапах дослідження, рівень ІЛ-6 вірогідно підвищувався на II етапі та вірогідно знижувався після завершення променевого лікування. У хворих 2-ї групи рівні ІЛ-10, ІЛ-6 та ФНП- α збільшувались на II етапі та вірогідно знижувались після завершення лікування. Рівні ІЛ-2 у хворих 2-ї групи варіювали у широкому діапазоні, але у більшості осіб були низькими, про що свідчать низькі значення медіан цього показника на всіх етапах дослідження. Вірогідної різниці між рівнями ІЛ-2 на етапах дослідження не встановлено (див. таблицю 1).

Порівняння рівнів гематологічних та імунних показників у хворих 1-ї та 2-ї груп до проведення лікування не виявило вірогідної різниці між величинами жодного з досліджуваних показників. Після проведення хірургічного лікування у хворих 2-ї групи вірогідно нижчими, ніж величини показників у 1-й групі, були рівні абсолютної кількості загальних лімфоцитів, CD3⁺-лімфоцитів та тромбоцитів (таблиця 2). Після проведення ПТ у хворих обох досліджуваних груп відмічено істотне погіршення гематологічних та імунних показників, але більшого негативного впливу променевого лікування ці показники зазнавали у хворих з відносно високими рівнями цитокінів. Після завершення лікування у хворих 2-ї групи вірогідно нижчими, ніж у 1-й групі, були величини загальної кількості лейкоцитів, відносної та абсолютної кількості лімфоцитів, абсолютної кількості CD3⁺-лімфоцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, відносної та абсолютної кількості CD20⁺-лімфоцитів (див. таблицю 2).

Нижчими у хворих 2-ї групи були також величини загальної кількості еритроцитів ($3,9 \cdot 10^{12}/л$ проти $4,3 \cdot 10^{12}/л$) та гемоглобіну (116,5 г/л проти 121,5 г/л). У цих же хворих після завершення лікування спостерігався розвиток еозинofilії. Відносна кількість еозинofilів майже вдвічі перевищувала показник, встановлений у хворих 1-ї групи (12,9 проти 6,5 %).