

На правах рукописи

БЕНЦИОН ДМИТРИЙ ЛЬВОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ
ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОРМНОЙ ГЛИОБЛАСТОМОЙ**

14.01.12 – онкология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа-2011

Диссертация выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Екатеринбург).

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Демидов Сергей Михайлович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Липатов Олег Николаевич**

доктор медицинских наук, профессор **Черниченко Андрей Вадимович**

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2011 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.04 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Автореферат разослан «___» _____ 2011 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

И.Р.Рахматуллина

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В мире и РФ регистрируется неуклонный рост заболеваемости опухолями центральной нервной системы. Так в РФ с 1991 по 2009 гг. заболеваемость опухолями ЦНС увеличилась с 2,9 до 4,1 на 100 тыс. населения у мужчин и с 2,0 до 3,2 на 100 тыс. у женщин, что составило прирост 13,9% у мужчин и 18,5% у женщин. В структуре смертности опухоли ЦНС занимают 9 место по приросту (2001-2009 гг.), в этот период прирост составил 2,6% у мужчин, 3,7% у женщин. Стандартизованный показатель смертности у мужчин составил 4,0 на 100 тыс. населения, у женщин - 2,8 (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2009).

Мультиформная глиобластома (МГБ) по классификации ВОЗ является глиомой IV степени злокачественности. МГБ составляет 15-20% от всех интракраниальных опухолей ЦНС, на ее долю приходится 50-60% среди всех астроцитарных опухолей и приблизительно 70% всех вновь выявленных первичных злокачественных новообразований головного мозга у взрослых (NCCN, 2010). Медиана выживаемости для МГБ после резекции и облучения колеблется от 6 до 9 месяцев, 2-х летняя выживаемость не более 15%. Используемые сегодня способы лечения пациентов с МГБ многочисленны, это и хирургическая резекция, и наружное облучение (фотоны, тяжелые заряженные частицы), и радиохирurgia, и брахитерапия, химиотерапия (системная, локорегионарная, интратуморальная). В 1980-2000-е годы развитие получили иммунотерапия (Yung WK., 1991; Jereb V., 1994), биотерапия (Jachimczack P., 1993), облучение нейтронами (Paquis P., 2000; Важенин А.В., 2003), интерстициальное облучение (Gutin PH., 1984; Nishio K., 1984; Maruyama Y., 1984), радиохирurgia (Hitchcock E., 1989; Warnke PC, 2003), местная химиотерапия с применением глиадела (Westphal M., 2003). Однако не один из них существенно не повлиял на эффективность лечения. Сегодня «золотым стандартом» считается режим одновременного химиолучевого лечения с последующей адьювантной химиотерапией с

использованием темозоломида. Он позволил увеличить медиану выживаемости на 2,5 месяца и 2-х летнюю выживаемость на 17% по сравнению со стандартной лучевой терапией (Stupp R., 2002, 2005, 2009). Продолжаются исследования различных режимов эскалации дозы облучения в сочетании с химиотерапией, проводимые RTOG (Радиотерапевтическая онкологическая группа): RTOG-9803, RTOG-0211, RTOG-BR-0023, RTOG-BR-0013, пока это II фазы исследований, первые результаты которых ожидаются в ближайшем будущем.

Большинство современных исследований в нейроонкологии посвящено изучению новых противоопухолевых лекарственных препаратов, их сочетанию с лучевой терапией, поиску альтернативных режимов фракционирования облучения, рациональной последовательности разных терапевтически методов, оценке качества жизни пациентов на этапе лечения. Ряд исследований подтвердили приемлемость по эффективности и токсичности укороченных курсов (гипофракционирование, гиперфракционирование, ускоренное фракционирование и др.) облучения в отдельных группах пациентов (Tomas R.J., 1994; Bauman G., 1994; Brada M., 1995; Slotman B.J., 1996; Kleinberg L.R., 1997; Anders K., 2000).

Несмотря на то, что радиотерапия, несомненно, улучшает результаты лечения пациентов с МГБ, она носит паллиативный характер. Длительность стандартного курса облучения (шесть недель) не очень приемлема с точки зрения короткой ожидаемой продолжительности жизни. Изучение альтернативного ускоренного режима послеоперационной терапии, не уступающего стандартной схеме по эффективности и токсичности, и определило цель нашей работы.

Цель исследования

Повышение эффективности терапии пациентов с глиобластомой.

Задачи исследования

1. Провести анализ эффективности комбинированного лечения пациентов с глиобластомой на основании изучения общей выживаемости.
2. Оценить влияние прогностических факторов на выживаемость пациентов.
3. Провести сравнительную оценку эффективности и токсичности ускоренного и стандартного режимов фракционирования при послеоперационной терапии пациентов с глиобластомой.
4. Провести медико-экономический анализ ускоренного режима радиотерапии при глиобластоме.

Научная новизна исследования

Разработана и апробирована в условиях клиники новая методика послеоперационной ускоренной лучевой и химиолучевой терапии пациентов с глиобластомой, основанная на увеличении дневной очаговой дозы облучения, разделенной на две фракции с одновременной химиотерапией и без нее.

Проведен научный анализ прогностических факторов, влияющих на продолжительность жизни пациентов. Получены новые данные о значении объема резекции, объективного статуса ECOG, возраста, повторной резекции при прогрессировании опухоли, адъювантной химиотерапии.

Научно обосновано применение новой методики послеоперационного лечения больных с глиобластомой с учетом возможности сокращения продолжительности лечения без увеличения частоты и степени тяжести реакций и осложнений.

Практическая значимость работы

На основании полученных данных обоснованы показания и даны рекомендации по использованию курса ускоренной химиолучевой терапии у пациентов с глиобластомой. Данная методика может применяться в

специализированных медицинских учреждениях, использование схемы ускоренного фракционирования сравнимо по эффективности со стандартным режимом лучевой терапии, однако позволяет сократить сроки лечения пациентов при аналогичной классическому фракционированию токсичности.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная и внедренная в практику методика не уступает по эффективности стандартному режиму послеоперационной терапии у больных с глиобластомой.
2. Предложенная методика ускоренного фракционирования радиотерапии не сопровождается увеличением частоты и степени тяжести реакций и осложнений со стороны нормальных тканей.
3. При использовании режима ускоренного фракционирования сокращается длительность курса лечения, что приводит к улучшению медико-экономических показателей (сокращение сроков пребывания в стационаре).

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в повседневной работе отделения радиотерапии Свердловского областного онкологического диспансера, а так же включены в учебный процесс на кафедре онкологии и медицинской радиологии Уральской государственной медицинской академии (г. Екатеринбург).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.02- «Онкология» (медицинские науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области данной специальности, конкретно пункту 5 паспорта научной специальности.

Апробация работы

Результаты исследований доложены и обсуждены на V съезде нейрохирургов России (Уфа, 2009 г.), Юбилейной областной онкологической конференции (Екатеринбург, 2010 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2009, 2010, 2011 г.). В завершённом виде диссертация обсуждена на расширенном заседании кафедры онкологии и медицинской радиологии УГМА (г. Екатеринбург, 2011).

Публикации

По теме работы опубликовано 13 работ, 4 из которых в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ.

Личный вклад автора

Личное участие автора выразилось в разработке и реализации необходимых методологических подходов исследования. Автором лично проведен отбор пациентов для включения в исследование, анализ медицинской документации. Самостоятельно проведены математический анализ и статистическая обработка полученных результатов, их внедрение в клиническую практику. Автор лично провел курсы радио - и радиохимиотерапии 28 пациентам, участвовал в планировании лечения всех пациентов, включенных в исследование.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, иллюстрирована 27 рисунками и 12 таблицами. Список литературы включает 164 источника (29 отечественных и 135 зарубежных).

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре онкологии и медицинской радиологии (заведующий д.м.н., профессор С.М.Демидов) Уральской государственной медицинской академии, клинической базой которой является Свердловский областной онкологический диспансер (СООД). Работа основана на анализе результатов комбинированного лечения 110 пациентов, которое проводилось в СООД в 2002-2007 гг.

Критерии включения: впервые выявленная гистологически верифицированная глиобластома. подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации, объективный статус ECOG 4.

Пациенты поступали в отделение лучевой терапии после операций в нейрохирургических отделениях Свердловского областного онкологического диспансера и городской клинической больницы №40. У всех пациентов была морфологически верифицирована глиобластома.

В исследуемой группе пациентам проводилась послеоперационная лучевая (химиолучевая) терапия в режиме ускоренного фракционирования (УФ), в контрольной – в стандартном (конвенциональном) режиме (КФ). Группа УФ включала – 54, группа КФ - 56 пациентов.

Среди общего числа пациентов было 62 мужчины и 48 женщин. В группе УФ: 67% (36) мужчин, 33% (18) женщин, в группе КФ: 46% (26) мужчин и 54% (30) женщин.

Возраст учитывался на момент проведения операции и варьировал от 11 до 71 года. Средний возраст в основной группе составил 52 ± 8 лет, в контрольной - 49 ± 10 лет.

По локализации первичной опухоли распределение было следующим: наиболее частую локализацию составила лобная доля: 27 пациентов (35%) в группе УФ и 24 (38%) в группе КФ. Затем по частоте следуют височная доля – 24 (31%) и 16 (25%) и теменная доля – 22 (28%) в группе УФ и 17 (27%) в

группе КФ, соответственно. Реже опухоли локализовались в затылочной доле: у 2 пациентов (3%) группы УФ и 4 (6%) в группе КФ. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов

	УФ (n=54)		КФ (n=56)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Мужчины	36	67	26	46
Женщины	18	33	30	54
Возраст (средний)	52 ± 8		49 ± 10	
Психоневрологический статус				
0-1	30	56	28	50
2	20	37	27	48
3	4	7	1	2
Объективный статус ECOG				
0-1	33	61	29	52
2	18	33	26	46
3	3	6	1	2
Локализация (доля)				
лобная	13	24	23	41
теменная	17	31	13	23
височная	21	39	16	29
затылочная	1	2	2	4
другие	2	4	2	4
Объем резекции				
биопсия	2	4	1	2
частичная	3	6	9	16
субтотальная	48	88	43	77
тотальная	1	2	3	5
Одновременная химиотерапия	27	50	27	48
Повторная операция	11	20	14	25
Адьювантная химиотерапия	9	17	12	21

На первом этапе пациентам выполнялась хирургическая резекция опухоли, объем которой определялся по описанию протокола операции. По объему резекции распределение было следующим: тотальная и субтотальная резекция в группе УФ составила – 90%, в группе КФ 82%, частичная – 6 и 16%, биопсия – 4% и 2% соответственно. Значимых различий между группами не выявлено, точный критерий Фишера составил 0,34 при сравнении пациентов с тотальной резекцией, 0,35 – субтотальной, 0,09 для частичной и 0,62 для биопсии.

Психоневрологический статус определяли после операции, для оценки была использована классификация NPS (MRC Working Party, 1983). 30 пациентов (55%) исследуемой группы и 28 (50%) контрольной имели 0-1 степени нарушений психоневрологического статуса, 20 (37%) и 27 (48%) имели 2 степень, 4 (7%) и 1 (2%) 3 степень в группе УФ и КФ соответственно.

Также пациенты были распределены на основании оценки объективного статуса ВОЗ (ECOG). Объективный статус ECOG 0-1 имели 33 пациента (61%) основной группы и 29 (52%) пациентов контрольной группы, ECOG 2 установлен у 18 пациентов (33%) и 26 (46%). Статус ECOG 3 имели три пациента (6%) основной и 1 пациент (2%) в контрольной группе.

Части пациентов выполнялась повторная резекция по поводу прогрессирования опухоли. В группе УФ повторная резекция выполнена 11 пациентам (20%), в группе КФ 14 (25%). Различий между группами не выявлено (критерий Фишера при определении значимости различий составил 0,18).

На основании определенных прогностических характеристик, включающих возраст, соматический и неврологический статус, объем хирургической резекции пациенты были распределены в группы RPA (частичное рекурсивное распределение), в соответствии с рекомендациями RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Данные представлены в табл. 2.

Распределение пациентов по классам RPA

Таблица 2

Класс	Характеристики	Группа УФ		Группа КФ		p
		Абс. число	%	Абс. число	%	
III	возраст < 50; KPS 90–100	9	16,6	13	23,2	0,3
IV	возраст < 50; KPS < 90 возраст > 50; резекция; нормальный неврологический статус	25	46,2	26	46,4	0,56
V	возраст < 50; KPS 70–100; резекция и нарушения неврологического статуса или только биопсия с ЛТ 54.4 Гр возраст > 50; KPS < 70; нормальный ментальный статус	20	37	17	30,3	0,37

KPS –состояние по Карновскому

p – точный критерий Фишера

Из табл. 2 следует, что в группах представлены пациенты, отнесенные к III, IV, V классам. III класс представлен пациентами (9 в группе УФ и 13 в группе КФ), которые имеют наилучший прогноз, это пациенты в возрасте 50 лет и моложе с хорошим соматическим статусом. Медиана выживаемости по данным материала RTOG достигает 17,9 месяцев.

К IV классу отнесены пациенты, в возрасте моложе 50 лет, имеющие нарушения общего статуса (KPS<90), а также пациенты старше 50 лет без неврологических нарушений. Прогноз у этих пациентов хуже, так медиана выживаемости составляет лишь 11 месяцев (RTOG), в анализ включены 25 пациентов из группы УФ и 26 из группы КФ. V класс представлен

пациентами в возрасте моложе 50 лет с нарушениями общего и неврологического статуса или подвергнутые только биопсии, а также пациенты старше 50 лет с неврологическими нарушениями, но с сохраненным ментальным статусом. Эта группа включала 20 пациентов, которым облучение проведено в ускоренном режиме и 17 пациентов в стандартном. Сравнимые группы сопоставимы на основании оценки точного критерия Фишера (p).

При подготовке больных к лучевой терапии алгоритм диагностики и выявления распространенности патологического процесса включал в себя сбор анамнеза заболевания, пересмотр морфологического материала, клинический и биохимический анализ крови, консультации специалистов: невропатолога, терапевта, окулиста, ЛОР-врача, а также комплексное нейровизуализационное обследование. Магнитно-резонансная томография выполнялась на томографе (Philips Gyroscan 0,5 NT). Подготовка к облучению осуществлялась на спиральном компьютерном томографе (КТ).

Дозиметрическое планирование (3D) осуществлялось в соответствии с рекомендациями ICRU №50 и 62 (Международная Комиссия по радиационным единицам). Для определения мишеней использовались изображения, полученные при топометрической разметке на КТ (шаг сканирования 5 мм). В GTV (определяемый опухолевый объем) включали контрастируемую опухоль (МРТ в режиме T1W с контрастированием) или опухолевое ложе (полость). Клинический объем мишени (CTV) состоял из зоны перифокального отека, определяемой по пред- и послеоперационным магниторезонансным томограммам (МРТ) в режиме T2W и отступами 2 см во всех направлениях. Планируемый объем мишени (PTV) составлял 5 мм вокруг CTV.

Радиотерапия в группе КФ проводилась в разовой дозе 2Гр 5 раз в неделю до суммарной дозы 60Гр, уменьшение объема облучения выполнялось после суммарной дозы 46Гр. Локальный объем включал только GTV с отступами 5 мм.

В группе УФ первый этап облучения проводился фракциями по 2Гр дважды в день с интервалом 4-6 часов до суммарной дозы 32Гр, затем осуществлялось уменьшение объема за счёт переформирования лечебных полей (2 см вокруг GTV). Планируемые объемы мишени (PTV1 и PTV2) содержали соответственно CTV и GTV с отступами 5 мм. На втором этапе подводилась доза 20Гр также 2 фракции по 2Гр в день, таким образом, суммарная доза от 2-х этапов составила 52Гр. Облучение в обеих группах проводилось ежедневно 5 раз в неделю.

Изоэффективные дозы рассчитаны с помощью линейно-квадратичной модели, коэффициент $\alpha/\beta=3$ для нормальной ткани головного мозга и $\alpha/\beta=9$ для опухолевой ткани (глиобластомы) соответствии с данными Jones (2007). Пациентам проводилось конформное облучение на линейном ускорителе электронов с энергией 6 Мегавольт (Мв). В зависимости от расположения мишени и критических структур производился выбор количества и направления полей.

На фоне лучевой терапии 50% (27) пациентов исследуемой и 48% (27) контрольной группы получали химиотерапию препаратом Ломустин (производное нитрозомочевины с алкилирующим действием) в дозе 100 мг/м² внутрь 1 раз в 6 недель.

Терапия сопровождения включала дексаметазон и антиконвульсанты у пациентов с эпилептическими припадками или признаками эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме.

После завершения радиотерапии часть пациентов получала адъювантную химиотерапию. В исследуемой группе химиотерапия проведена 16% (9) пациентам, в контрольной 21% (12). 11% (6) пациентов группы УФ и 18% (10) группы КФ продолжили прием ломустина в дозе 100 мг/ м² внутрь 1 раз в 6 недель. Количество циклов составило от 1 до 4 (среднее 2). Значимых различий между группами не наблюдалось, точный критерий Фишера (p) составил 0,38. Причинами прекращения адъювантной химиотерапии были гематологическая токсичность (тромбоцитопения),

прогрессирование болезни, ухудшение состояния пациента без признаков прогрессирования.

3 пациента в группе УФ и 2 в группе КФ получали Темозоломид в стандартной дозировке 150 мг/м² внутрь с 1 по 5 день, интервал между циклами 23 дня, в последующие циклы доза увеличивалась до 200 мг/м² при отсутствии гематологических изменений. Количество циклов составило от 1 до 6 (среднее 2).

Основным критерием сравнения в изучаемых группах пациентов была продолжительности жизни, которая исчислялась в месяцах. Результаты исследования подвергались статистической обработке с помощью пакетов программ Statistica 6.0. и NCCS-PASS 2000. Для сравнительного анализа групп использовался точный критерий Фишера, для анализа выживаемости - метод Каплана-Майера с оценкой достоверности Log-Rank Test. Для оценки факторов, определяющих прогноз заболевания, использовалась регрессионная модель пропорционального риска Кокса. Достоверными считались различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Общая выживаемость пациентов с глиобластомой в нашей работе оценивалась с помощью метода Каплана-Майера. На рис. 1 представлена кривая общей выживаемости пациентов по методу Каплана-Майера.

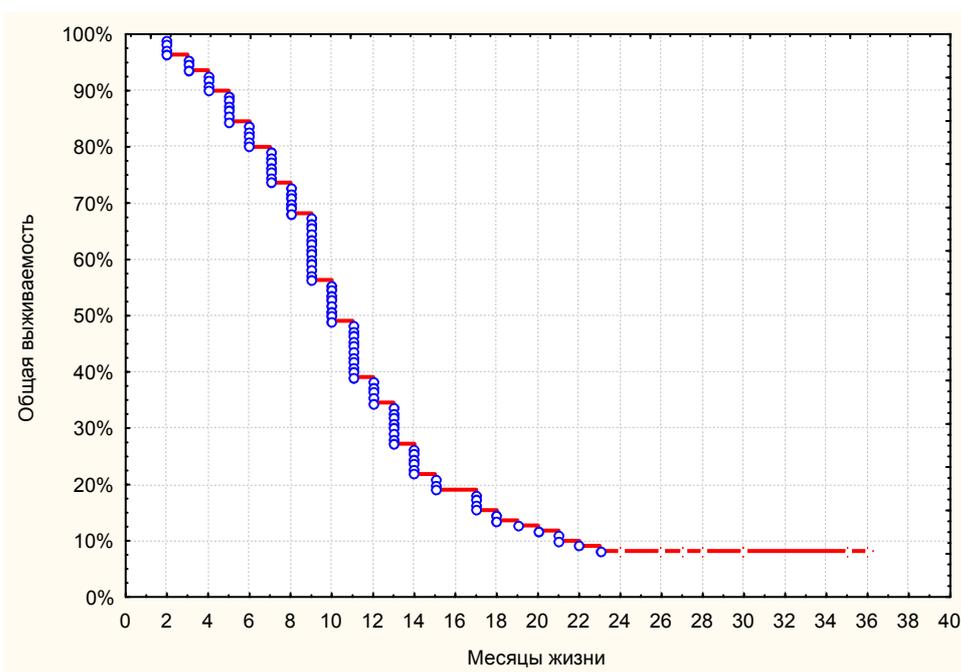


Рис.1. Кривая общей выживаемости пациентов (по Каплану-Майеру)

Представленная на графике кривая характеризует медиану общей выживаемости, 1 и 2-х-летнюю выживаемость. Медиана общей выживаемости составила 10 месяцев, 1-летняя выживаемость – 40%, 2-х летняя – 9%.

Проведено сравнение медианы общей выживаемости в исследуемых группах пациентов, полученные данные сравнивали с данными из базы RTOG. Кривые выживаемости представлены на рис. 2.

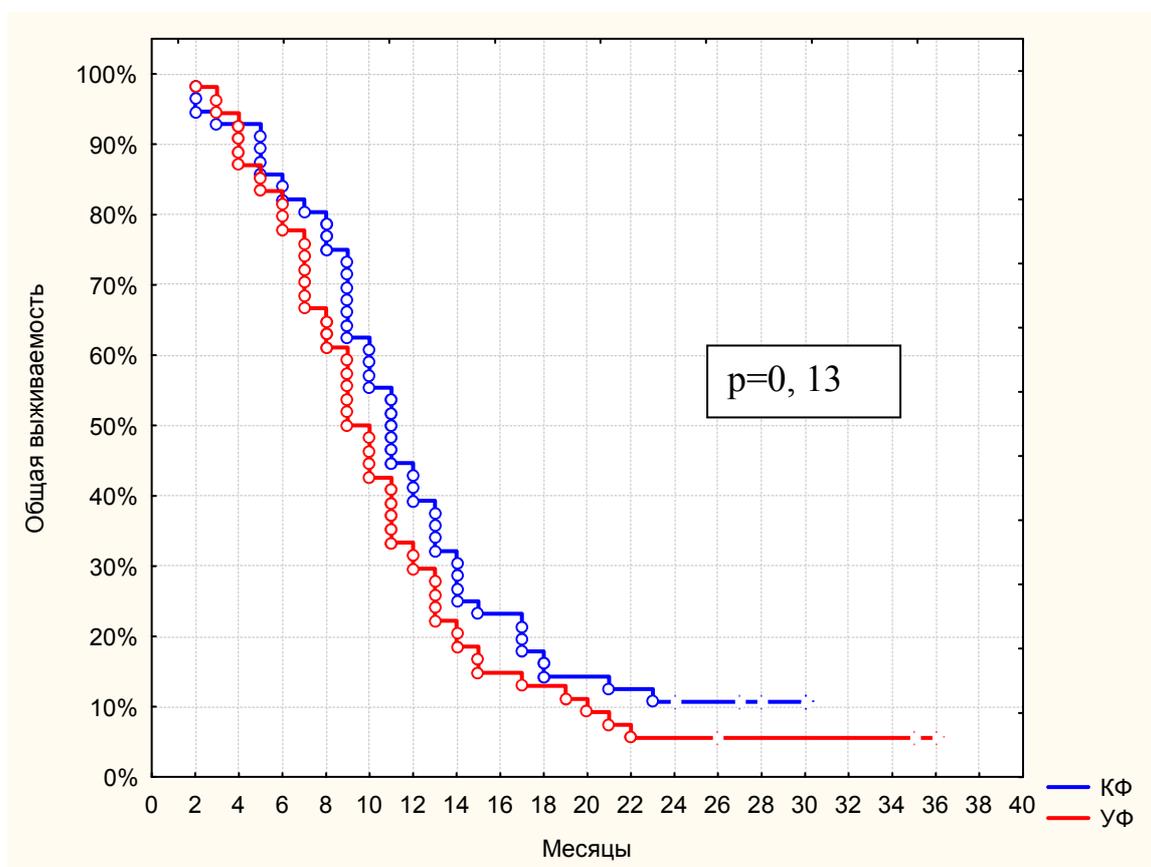


Рис. 2. Сравнение общей выживаемости в зависимости от режима радиотерапии (по Каплану-Майеру).

Получены следующие результаты: медиана общей выживаемости в основной группе (УФ) составила 9 месяцев, в контрольной (КФ) – 10 месяцев. Однолетняя общая выживаемость в основной группе достигла 34%, в контрольной - 39%, 2-х летняя 7 и 10% соответственно. При сравнении

результатов не получено статистически достоверных различий, логранговый показатель $p = 0,13$.

Далее нами была изучена выживаемость в группах пациентов, отнесенных к различным прогностическим классам RPA (рекурсивное частичное разбиение). В табл. 3 представлены результаты общей выживаемости пациентов основной и контрольной групп, а также данные RTOG.

Таблица 3

Сравнение результатов общей выживаемости пациентов, относящихся к определенным классам RPA

Класс	Медиана общей выживаемости, месяцы			
	УФ (n=54)	КФ (n=56)	p	База данных RTOG
III	14	14	0,7	17,9
IV	10	11	0,2	11
V	8	8	0,87	8,9

Из табл.3 видно, что медиана выживаемости отличалась для пациентов из отдельных классов RPA внутри исследуемых групп, так у пациентов, отнесенных к III классу, она составила 14 месяцев в обеих сравниваемых группах. Приведенные данные из базы RTOG – 17,9 месяцев. При сравнении выживаемости пациентов IV класса медиана выживаемости в основной группе (УФ) составила 10 месяцев, в контрольной группе (КФ) 11, данные RTOG – 11 месяцев. Медиана выживаемости у пациентов V прогностического класса не отличалась в сравниваемых группах и достигала 8 месяцев (для сравнения данные базы RTOG 8,9 месяцев). Сравнение медианы общей выживаемости пациентов исследуемой и контрольной групп не выявило достоверных различий, логранговый показатель (p) составил 0,7 для III RPA класса, 0,2 для IV и 0,87 для V.

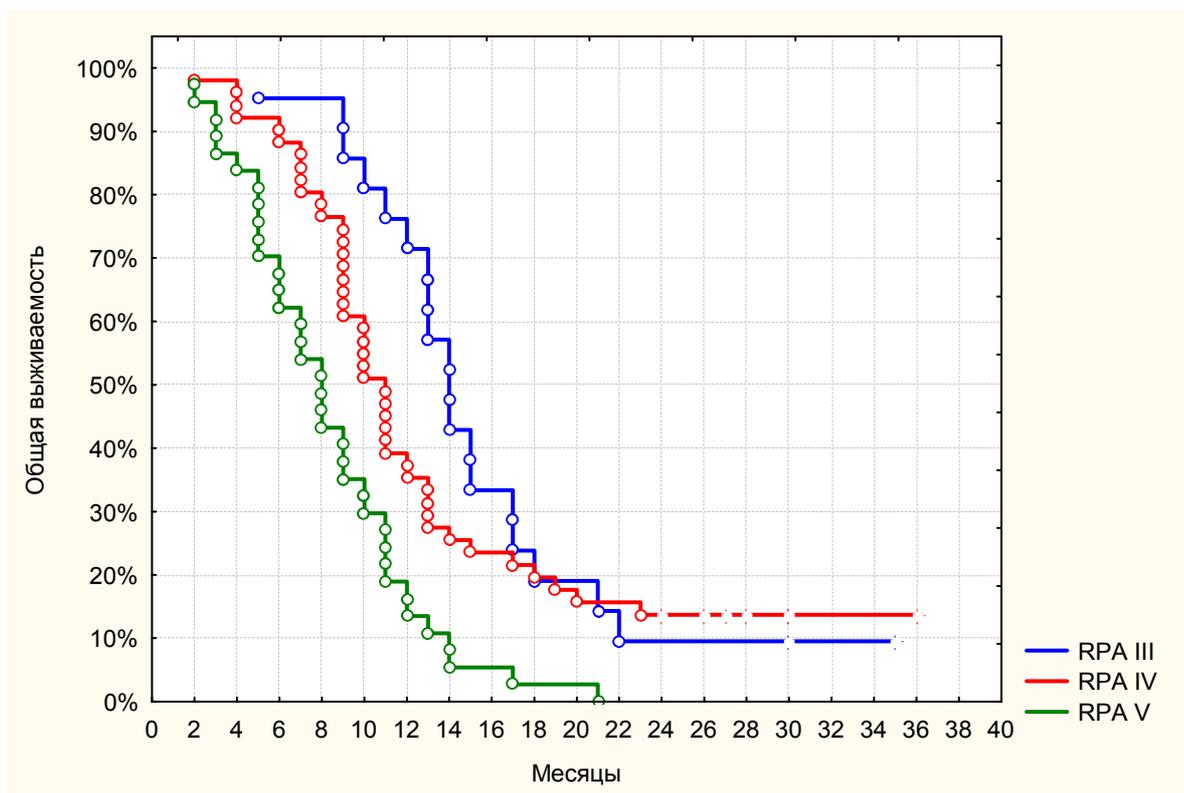


Рис.3. Кривые общей выживаемости в зависимости от класса RPA.

При анализе, представленных на рис. 3 кривых выживаемости для различных классов RPA, выявлено достоверное различие в выживаемости среди пациентов III, IV и V классов ($p=0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о важности прогностического распределения в группы RPA для оценки ожидаемой продолжительности жизни.

Для оценки влияния отдельных прогностических факторов на общую выживаемость пациентов был проведен однофакторный регрессионный анализ (модель Кокса). Выявлено статистически достоверное увеличение продолжительности жизни у пациентов, подвергнутых тотальной и субтотальной резекции по сравнению с биопсией и частичной резекцией ($p=0,001$). Далее мы изучили влияние возраста на выживаемость, было показано увеличение продолжительности жизни у пациентов моложе 60 лет по сравнению с пациентами в возрасте > 60 лет ($p=0,004$). Следующим изученным фактором был объективный статус по ECOG. При сравнении пациентов с ECOG 0-1 и 2-3 выживаемость была достоверно выше у пациентов с более высоким статусом ($p=0,015$). В ходе анализа влияния повторной резекции, установлено, что пациенты, подвергшиеся повторной

резекции имели лучшую выживаемость по сравнению с теми, кому при прогрессировании назначалась только симптоматическая терапия ($p=0,025$). При оценке влияния адъювантной химиотерапии выявлено, что этот фактор также достоверно связан с увеличением продолжительности жизни пациентов ($p=0,03$). Однако небольшое количество наблюдений (9 в основной группе и 12 в контрольной), а также различие в количестве циклов и режимах химиотерапии, не позволяет рассматривать этот фактор как значимый.

При анализе других факторов, а именно при сравнении временного интервала между операцией и началом лучевой терапии до 30 дней и более, мы не получили достоверного различия ($p=0,66$) в пользу более короткого интервала. Проведение одновременной химиолучевой терапии (использование ломустина) также не оказало достоверного влияния на выживаемость пациентов ($p=0,4$). Результаты проведенного анализа представлены в табл. 4.

Таблица 4

Распределение прогностических факторов (регрессионный анализ Кокса)

	*p
Объем резекции	0,001
Возраст <60 против >60 лет	0,004
ECOG (0-1 против 2-3)	0,015
Повторная резекция	0,025
Адъювантная химиотерапия	0,03
Одновременная химиолучевая терапия	0,4
Интервал между операцией и ЛТ (<4 недель против > 4 недель)	0,66

*Статистически значимые различия при $p<0,05$

Острые токсические проявления

Сравнение острой токсичности режимов проводилось в соответствии с классификацией СТС АЕ версия 3.0. Результаты оценивались по максимальной степени выраженности проявления за период лечения. В целом токсические проявления у пациентов были слабой и умеренной степени выраженности (1-2 степени по классификации СТС АЕ) и не потребовали перерыва или прекращения запланированного курса лечения. В группах пациентов, получавших одновременную химиолучевую терапию, наблюдалась более выраженная частота тошноты, рвоты и гематологических нарушений.

Среди негематологических единственно клинически значимым проявлением была тошнота 3 степени, которая наблюдалась в 7% случаев в группах пациентов, получавших ломустин независимо от используемого режима облучения. Другие негематологические проявления (рвота, лучевой дерматит) не превышали 1-2 степени. Большая частота гематологических реакций наблюдалась в группе пациентов, получавших ломустин, так нейтропения встречалась в 19 и 15% случаев при ускоренном и стандартном фракционировании, а тромбоцитопения в 74 и 70% соответственно.

Таким образом, оба режима терапии, исследуемый и стандартный были сопоставимы по токсичности.

Обоснование медико-экономической эффективности применения альтернативного режима радиотерапии.

Стандартная схема лечения состоит из 30 сеансов облучения, т.е. общая длительность курса составляет 6 недель. Сеанс облучения проводится один раз в день, соответственно интервал между сеансами соответствует 24 часам. Средние сроки госпитализации с учетом предлучевой подготовки составляют 45 дней. В отличие от стандартного режима режим ускоренного фракционирования радиотерапии проводился в разовой дозе 2Гр за фракцию

2 сеанса в день с интервалом, т.е. курс лечения состоял из 26 фракций, а средние сроки госпитализации составляют 15 дней.

Учитывая короткую среднюю продолжительность жизни пациентов с глиобластомой (медиана не превышает одного года), оценивались альтернативные схемы радиотерапии, имеющие сопоставимую со стандартным режимом эффективность. Они позволяют сократить общую длительность курса лечения, уменьшить потребность в длительной госпитализации негативно влияющей на качество жизни пациента. Для оценки экономических преимуществ ускоренного режима радиотерапии проведен анализ количественных показателей, характеризующих затраты на лечение пациентов.

На рис. 4 представлены данные о количестве пациентов с глиобластомой, пролеченных в Свердловском областном онкологическом диспансере в 2001 – 2007 гг.

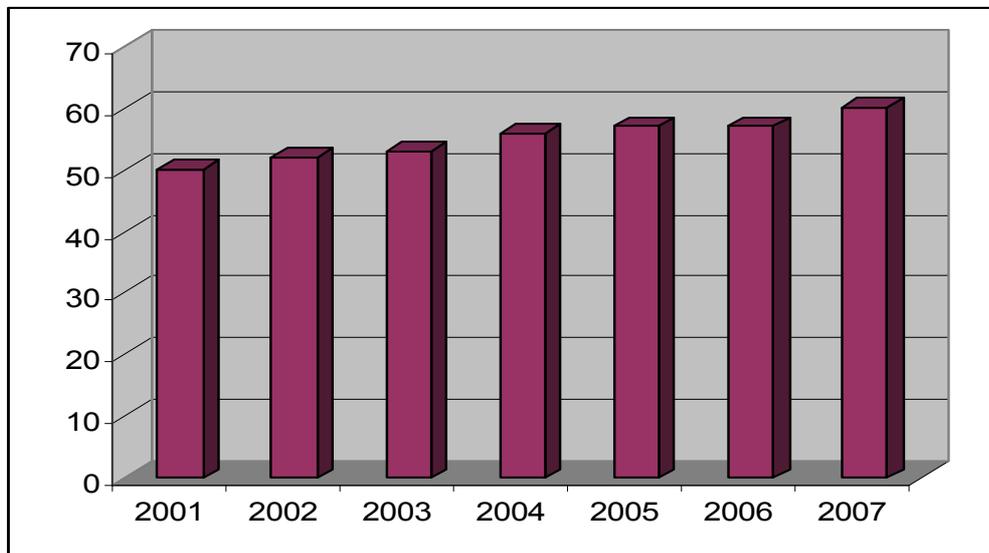


Рис. 4. Количество пациентов с глиобластомой, пролеченных в СООД в 2001 – 2007 гг.

Как видно из диаграммы 4 количество пациентов с МГБ за период 2001 по 2007 г. увеличилось на 8,3%, наблюдаемый рост числа

пролеченных пациентов повышает значение ускоренного режима лечения в плане медико-экономического эффекта.

Экономический эффект от ускоренного режима фракционирования включает две составляющие:

1. снижение затрат на пребывание больного в стационаре за счет сокращения сроков госпитализации с 45 до 15 дней,
2. сокращение затрат на проведение радиотерапии, благодаря уменьшению количества сеансов облучения с 30 до 26.

При этом стоимость 1 койко-дня пребывания в стационаре составляет 670 руб., а средняя стоимость 1 сеанса облучения – 2000 руб.

Мы провели расчет совокупного экономического эффекта, полученного от применения ускоренного режима фракционирования радиотерапии у пациентов с МГБ за период с 2001 по 2007 гг. (табл. 5).

Таблица 5

Совокупный экономический эффект от ускоренного режима фракционирования при лечении больных с глиобластомой в СООД в 2001 – 2007 гг.

Год	Экономический эффект		
	снижение затрат от пребывания больного в стационаре	снижение затрат на проведение радиотерапии	Сумма (тыс. руб.)
2001	1005,0	400,0	1405,0
2002	1045,2	416,0	1461,2
2003	1065,3	424,0	1489,3
2004	1125,6	448,0	1573,6
2005	1145,7	456,0	1601,7
2006	1145,7	456,0	1601,7
2007	1125,6	448,0	1573,6
Итого	7658,1	3048	10706,1

Таким образом, методика позволила за 7 лет с 2001 по 2007 гг. получить совокупный экономический эффект в сумме более 10 млн. руб.

Удельный вес экономии затрат от альтернативной методики радиотерапии в общем объеме бюджета онкологического диспансера составил в среднем 0,7%.

Выводы

1. Проведенный анализ медицинской эффективности комбинированного лечения при глиобластоме показал, что средняя продолжительность жизни пациентов составила 10 месяцев.
2. Основными прогностическими факторами, достоверно влияющими на выживаемость пациентов с глиобластомой, являются: возраст - пациенты моложе 60 лет имели большую продолжительность жизни по сравнению с пациентами старше 60 лет ($p=0,004$); объем резекции - лучшая выживаемость наблюдалась после субтотальной и тотальной резекции по сравнению с частичной и биопсией ($p=0,001$); объективный статус ECOG (0-1 против 2-3) ($p=0,015$); повторная резекция при прогрессировании ($p=0,025$); адъювантная химиотерапия ($p=0,03$).
3. Сравнительная оценка вариантов послеоперационной терапии пациентов с глиобластомой показала, что результаты выживаемости, частота и тяжесть побочных эффектов достоверно не отличаются при использовании ускоренного режима фракционирования по сравнению со стандартным методом. Медиана общей выживаемости составила в основной группе 9 месяцев, в контрольной 10; 1-летняя выживаемость 34% и 39%, 2-х летняя – 7% и 10%, соответственно ($p=0,13$).
4. Медико-экономический эффект использования ускоренного режима радиотерапии выражается в сокращении длительности лечения. Благодаря этому снижаются расходы бюджета на лечение пациентов за счет уменьшения затрат на пребывание больного в стационаре (снижение

среднего койко-дня с 45 до 15 дней) и сокращения количества сеансов радиотерапии (снижение количества сеансов с 30 до 26).

Практические рекомендации.

1. В клинической практике наряду со стандартным режимом фракционирования возможно использование ускоренного фракционирования при послеоперационном лечении пациентов с глиобластомой, независимо от их отношения к определенной прогностической группе (RPA).
2. Для оценки прогноза заболевания следует учитывать следующие факторы: возраст, общесоматический статус, объем резекции, адъювантная химиотерапия, повторная резекция.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бенцион Д.Л. Варианты фракционирования дозы при облучении больных с мультиформной глиобластомой. //Материалы Всероссийской научно-практической конференции: «Междисциплинарный подход к диагностике и лечению опухолей орофарингеальной зоны, головного мозга и органа зрения». - Челябинск, 2005. - С. 81.
2. Бенцион Д.Л., Гвоздев П.Б., Сакович В.П. Первый опыт интерстициальной брахитерапии при первичных и метастатических опухолях головного мозга //Вопросы нейрохирургии. - 2006.- №1. - С. 18-21.
3. Шершевер А. С., Бенцион Д. Л., Лаврова С. А., Сорокова Е. В. Использование кеппры у больных с опухолями головного мозга и эпилептическими припадками после хирургического лечения во время проведения лучевой терапии //Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. –Т. 108. – С.31-36.
4. Бенцион Д.Л., Важенин А.В., Шершевер А.С. Сравнение вариантов фракционирования дозы при облучении больных с впервые выявленной

мультиформной глиобластомой. //Поленовские чтения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2009. - С. 255.

5. Бенцион Д.Л., Чайковский Г.Н., Шершевер А.С., Махнев В.В. Комбинированное лечение больных со злокачественными глиомами в Свердловском областном онкологическом диспансере 2002-2007 гг. //Материалы V съезда нейрохирургов России. - Уфа, 2009. - С. 250-251.

6. Бенцион Д.Л., Важенин А.В., Шершевер А.С. Лучевая терапия в комбинированном лечении больных с впервые выявленной мультиформной глиобластомой. //Материалы V съезда нейрохирургов России. - Уфа, 2009. - С. 251-252.

7. Журавлева М.А., Шершевер А.С., Усольцева Е.Е., Белодед В.М., Гребенев В.А., Бенцион Д.Л. Количественные показатели изменений размера и плотности опухоли по данным магниторезонансной и компьютерной томографии в оценке результатов комбинированного лечения глиальных опухолей головного мозга. //Поленовские чтения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 2009. - С. 266.

8. Бенцион Д.Л., Шершевер А.С. Одновременное химиолучевое лечение с применением темодала у пациентов с мультиформной глиобластомой. //Поленовские чтения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб. , 2009.- С. 254.

9. Бенцион Д.Л., Махнев В.В., Чайковский Г.Н. Факторы, определяющие прогноз и выбор лечения при первичных опухолях головного мозга. //Стратегия развития радиологической службы в регионах РФ: Сб. мат. Всероссийской научно-практической конференции – Челябинск, 2010. - С.73-75.

10. Бенцион Д.Л., Махнев В.В., Шершевер А.С. Химиолучевая терапия при злокачественных глиомах. //Поленовские чтения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – СПб., 2010. - С. 243.

11. Бенцион Д.Л., Демидов С.М., Шершевер А.С.. Варианты адъювантного лечения больных с мультиформной глиобластомой //Уральский медицинский журнал. – 2010. - №12(77). – С. 91-96.

12. Бенцион Д.Л., Демидов С.М., Шершевер А.С.. Влияние некоторых прогностических факторов на выживаемость пациентов с мультиформной глиобластомой. //Поленовские чтения. Материалы X Всероссийской научно-практической конференции. - СПб., 2011. - С. 302.

13. Шершевер А.С., Бенцион Д.Л., Лаврова С.А., Лазарев А.Ю., Журавлева М.А., Махнев В.В., Миронова Ю.А., Сорокова Е.В. Опыт применения антикольвульсанта прегабалина у больных с глиомами головного мозга и парциальными эпилептическими припадками после оперативного лечения во время проведения лучевой терапии. //Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2011. – Т.3, №1. – С.10-16.