

УДК 616-006.494-085.849.19

Сенютович Р.В., Унгурия В.П., Гушул І.Я., Олійник Е.В.

Гліома низької злоякісності: зміни в тактиці лікування. Роль променевої терапії

Кафедра онкології та радіології (зав. каф. - проф. Р.В.Сенютович)

Буковинського державного медичного університету

Резюме. Тактика лікування гліом низької злоякісності (променевого, хіміотерапевтичного) повинна ґрунтуватися на врахуванні факторів ризику. Допустиме «озброєне» очікування.

Ключові слова: гліома, низька злоякісність, тактика лікування.

Гліома низької злоякісності (ГНЗ) – low-grade glioma (LGG) охоплюють групу первинних, дифузних і дуже повільно ростучих пухлин головного мозку.

Оптимальне лікування LGG залишається незрозумілим і ґрунтується на різних прогностичних факторах – розміру пухлини, гістологічної будови, контролю симптомів (наприклад, епілепсія) та віку хворих [10, 41].

Рішення про виборі методу лікування повинно враховувати, як можливе покращення стану хворих, так і можливі ускладнення терапії.

Клінічні прогностичні фактори.

Чимала кількість дослідників намагалась ретроспективно ідентифікувати прогностичні фактори гліом низької злоякісності (LGG).

Zite et al обстежили 379 хворих з LGG, які протягом 15 років лікувались в Norwegian Radium Hospital. Частіше виживають молоді особи, з добрим загальним станом, без неврологічного дефіциту і накопичення контрасту в зоні уражень.

Дані цього госпіталю (n=160) порівняли з даними регіонального ракового центру в Лондоні (Онтаріо) та університету Каліфорнія в Сан-Франциско (n=62) [1]. Було визначено 4 прогностичних класи ознак.

У молодих хворих (18-40 років) з добрим станом здоров'я (KPS≥70%), пацієнтів старшого віку (> 40 років) з добрим станом здоров'я і при відсутності накопичення контрасту в пухлині виживання в середньому склало > 7 років.

Старші люди з добрим станом здоров'я, але з накопиченням контрасту в пухлині жили менше 4-х років.

Старші люди із поганим загальним станом – тільки 12 місяців.

У дослідженні NCCTG [34] найважливішими критеріями виживання був вік, гістологічна будова та розміри пухлини. Об'єм резекції суттєво не впливає на виживання.

Хворі у віці менше 40 років з олігодендромами переживали 5-річний період у 82%, порівняно з 32% у старших 40 років з астроцитомою.

Краще виживання було при олігодендрогліомах з олігодомінантною гістологічною будовою при пухлинах (<5 см), у молодому віці (< 40 років).

EORTC розробили прогностичну шкалу, що базувалась на 2-х великих, рандомізованих, мультицентричних дослідженнях – більше 600 хворих [30].

В першому дослідженні EORTC 22844 [17] було визначено первинну модель прогностичних факторів, яка в подальшому оцінювалась в дослідженні EORTC 22845 [39].

Оцінювались такі фактори: вік ≥40 років, астроцитарний тип пухлин, розмір >6 см, пухлина, що переходить за середню лінію, неврологічні дефіцити. Це негативні фактори. Виживання зменшувалось з появою кожного негативного фактору. Прогноз вважався добрим за умови наявності, не більше, ніж 2 негативних факторів і складав в середньому 7,7 років.

При наявності 3-5 факторів виживання склало в середньому 3,2 роки.

Променева терапія.

Вибір часу променевої терапії. Променева терапія контролює симптоми у 80% хворих [21, 36].

Найчастіше променеву терапію застосовують у хворих у віці 40 років, із великими пухлинами з наявністю неврологічного дефіциту.

Однак, навіть після повної регресії, пухлини, звичайно, pojawiaються знову, або прогресують через кілька років.

В дослідженні EORTC [44, 39] було показано збільшення безрецидивного періоду при променевої терапії (5,3 роки порівняно із 3,4 роками). Однак різниці в загальному виживанні не було.

В середньому прогресування пухлини затримувалось на 2 роки.

Вплив променевої терапії на якість життя та когнітивні функції залишається нев'ясненими [44].

35% хворих не потребує жодного лікування (ці дані одержані спостереженнями протягом 7,8 років [44] над групою хворих, яким була проведена відстрочена променева терапія).

Дослідження Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) включало в себе 9802 хворих, розділених на групу доброго і поганого прогнозу [35].

Добра прогностична група (вік <40 років, тотальне видалення пухлини). Хворим після операції не проводили жодного лікування.

Прогностично несприятлива група. Вік більше 40 років, субтотальна резекція або біопсія пухлини. Ця група була розділена ще на 2 підгрупи на основі віку, гістологічної будови, загального стану, наявності чи відсутності накопичення контрасту в пухлині MRJ.

В групі Arm 2 хворі одержували тільки променеву терапію (54 Гр).

В групі Arm 3 – променеву терапію та 6 циклів хіміотерапії PCV (прокарбазин, ломустин, вінкрістин). 5-річне безрецидивне виживання для всіх 3-х груп було однаковим і склало 42%-60% [35]. В добрій прогностичній групі таке виживання склало 50%.

Дози променевої терапії. Більшість онкологів призначають опромінення в дозі 50-55 Гр (1,8-2 Гр за фракцією). Є повідомлення, що дози >53 Гр найкращі для виживання [34, 48], інші не підтверджують цих даних [11, 25].

Рандомізовані дослідження EORTC та US Intergroup (NCCTG-RTOG-ECOG) не виявили переваг великих доз (45 і 59,4 Гр, 50,4 і 64,8 Гр) [34, 17].

Токсичність променевої терапії.

Радіаційний некроз 3 ступеня спостерігається в 2,5% при дозах 50,4 Гр і 5% при дозах 64,8 Гр (рандомізовані дослідження Intergroup – 3).

Негативні наслідки безпосередньої і відстроченої променевої терапії майже не відрізняються [40].

Променева терапія супроводжується вираженою втрапою пам'яті [19, 39].

Слід враховувати загальний стан неврологічних функцій внаслідок розвитку пухлини та застосування протиепілептичних засобів [20].

Явища променевої енцефалопатії залишаються стабільними протягом 3-х років [22].

Якість життя хворих, що одержували опромінення в дозі 54 Гр гірше, ніж 45 Гр [19].

Загалом, чим більша доза опромінення тим, вираженіші явища променевої енцефалопатії [28, 39], при застосуванні сучасних методів опромінення його вплив на нервові функції мінімальний [6, 19, 37, 40, 42, 49].

Використання 3-х конформної техніки у хворих з астроцитомою зменшило на 30% об'єм опроміненого мозку, в тому числі – на 50% об'єм опромінених нормальних тканин [42].

Хіміотерапія. Основне питання: «Чи потрібна ад'ювантна хіміотерапія після опромінення мозку?»

Ця проблема вивчалась в RTOG-дослідженні. Хворі з високим ризиком були рандомізовані на 2 групи: А2 – тільки опромінення в дозі 54 Гр. А3 група – опромінення + 6 курсів хіміотерапії за схемою PCV.

Після 4-х років спостереження жодної різниці між двома групами виявлено не було [35].

Хіміотерапія при рецидивах (LGG) гліом низького ступеня злоякісності. При рецидивах пухлина звичайно трансформується у вищу ступінь злоякісності. Ефект хіміотерапії при рецидивах незначний [7, 12].

Ефективність лікування.

Результати лікування і прогноз при ZGG у пацієнтів дуже відрізняються [50]. Природний розвиток олигодендрогліом триваліший, ніж астроцитом.

Олигодендрогліоми більш чутливі до хіміотерапії, коли в пухлині відзначено втрату гетерозиготності хромосоми 1p/19q (транслокація) [16].

Ремісія при цьому варіанті пухлин після проведення хіміотерапії PCV або темозоломідом (TMZ) складають 90-100%, навіть при рецидивних пухлинах [15, 23, 26, 51].

В останні роки стандартом вважають хіміотерапію за схемою PCV (прокарбазин, ломустин (CCNU) та вінкрістин), що заміщується монокіміотерапією TMZ. Темозоломід приймають через рот. Нейтропенія, нудота і втома після хіміотерапії темозоломідом розвиваються менше, ніж у 10% хворих.

Хіміотерапія TMZ. EORTC дослідження показало ефект від TMZ при рецидивах LGG в 45% випадках [45].

Досліджувались схеми зі збільшенням інтенсивності доз [4, 18, 43].

Більшу ефективність очікують при зменшенні в пухлині метил-гуанін-алкіл-трансферази (MGMT), ферментів репарації ДНК.

Висновок. Лікування LGG сьогодні ґрунтується на чіткій оцінці прогностичних факторів.

У хворих без факторів ризику доцільне «озброєне» спостереження.

У хворих із високим ступенем ризику оптимальний варіант лікування ще не вивчено.

Високі дози опромінення (45-50%) не показали особливо добрих результатів і пов'язані з пізньою токсичністю – особливо нейрокогнітивними порушеннями. Ад'ювантна хіміотерапія цих пухлин малоефективна.

Література

1. Bauman G. Pretreatment factors predict overall survival for patients with low grade glioma: a recursive partitioning analysis / G. Bauman, K. Lote, D. Larson [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1999. - №45. - P. 923-929.
2. Baumert B.G. Low-grade glioma: a challenge in therapeutic options: the role of radiotherapy / B.G. Baumert, R. Stupp; European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiation Oncology Group; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor Group // *Ann Oncol.* - 2008. - №19. - Suppl. 7. - P: 217-222.

3. Brada M. Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO II grade gliomas / M. Brada, L. Viviers, C. Abson [et al.] // *Ann Oncol.* - 2003. - №14. - P: 1715-1721.

4. Brock C.S. Phase I trial of temozolomide using an extended continuous oral schedule / C.S. Brock, E.S. Newlands, S.R. Wedge [et al.] // *Cancer Res.* - 1998. - №58. - P: 4363-4367.

5. Brown P.D. Effects of radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma measured by the Folstein MMSE / P.D. Brown, J.C. Buckner, J.R. O'Fallon [et al.] // *J Clin Oncol.* - 2003. - №21. - P: 2519-2524.

6. Brown P.D. The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients / P.D. Brown, J.C. Buckner, J.H. Uhm [et al.] // *Neuro Oncol.* - 2003. - №5. - P: 161-167.

7. Buckner J.C. Phase II evaluation of recombinant interferon alpha and BCNU in recurrent glioma / J.C. Buckner, L.D. Brown, T.L. Casino [et al.] // *J Neurosurg.* - 1995. - №82. - P: 52-57.

8. Buckner J.C. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities / J.C. Buckner, D.Jr. Gesme, J.R. O'Fallon [et al.] // *J Clin Oncol.* - 2003. - №21. - P: 251-255.

9. Chang E.F. Multiinstitutional validation of the University of California at San Francisco Low-Grade Glioma Prognostic Scoring System / E.F. Chang, A. Clark, R.L. Jensen [et al.] // *J Neurosurg.* - 2009. - №6.

10. Chang E.F. Preoperative prognostic classification system for hemispheric low-grade gliomas in adults / E.F. Chang, J.S. Smith, S.M. Chang [et al.] // *J Neurosurg.* - 2008. - №109 (5). - P: 817-824.

11. Fitzek H. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Daurmas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial / M. Fitzek, A.F. Thornton, I.V. Harsh [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2001. - №51. - P: 131-137.

12. Galanis E. Phase II trial of nitrogen mustard, vincristine, and procarbazine in patients with recurrent glioma: North Central Cancer Treatment Group results / E. Galanis, J.C. Buckner, P.A. Burch [et al.] // *J Clin Oncol.* - 1998. - №16. - P: 2953-2958.

13. Gregor A. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters / A. Gregor, A. Cull, E. Traynor [et al.] // *Radiother Oncol.* - 1996. - №41. - P: 55-59.

14. Gutierrez A.N. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: A planning study / A.N. Gutierrez, D.C. Westerly, W.A. Tome [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 2007. - №69. - P: 589-597.

15. Hoang-Xuan K. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions / K. Hoang-Xuan, L. Capelle, M. Kujas [et al.] // *J Clin Oncol.* - 2004. - №22. - P: 3133-3138.

16. Jenkins R.B. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma / R.B. Jenkins, H. Blair, K.V. Ballman [et al.] // *Cancer Res.* - 2006. - №66. - P: 9852-9861.

17. Karim S. A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low grade cerebral glioma: European organization for research and treatment of cancer (EORTC) study 22844 / S.Karim, B. Maat, R. Hatlevoli [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* - 1996. - №36. - P: 549-556.

18. Khan R.B. A phase II study of extended low-dose temozolomide in recurrent malignant gliomas / R.B. Khan, J.J. Raizer, M.G. Malkin [et al.] // *Neuro Oncol.* - 2002. - №4. - P: 39-43.

19. Kiebert G.M. Quality of life after radiation therapy of cerebral low-grade gliomas of the adult: results of a randomised phase III trial on dose response (EORTC trial 22844) / G.M. Kiebert, N.K. Aaronson, M. Bolla [et al.] // *Eur J Cancer.* - 1998. - №34. - P: 1902-1909.

20. Klein M. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study / M. Klein, J.J. Heimans, N.K. Aaronson

- [et al.] // *Lancet*.- 2002.- №360.- P: 1361-1368.
21. Kortmann R.D. Immediate postoperative radiotherapy or 'watch and wait' in the management of adult low-grade glioma? / R.D. Kortmann, B. Jeremic, M. Weiler M [et al.] // *Strahlenther Onkol*.- 2004.- №180.- P: 408-418.
 22. Laack N.N. North Central Cancer Treatment Group. Cognitive function after radiotherapy for supratentorial low-grade glioma: a North Central Cancer Treatment Group prospective study / N.N. Laack, P.D. Brown, R.J. Ivnik [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.- 2005.- №63.- P: 1175-1183.
 23. Levin N. Progressive low-grade oligodendrogliomas: response to temozolomide and correlation between genetic profile and O6-methylguanine DNA methyltransferase protein expression / N. Levin, I. Lavon, B. Zelikovitch [et al.] // *Cancer*.- 2006.- №106.- P: 1759-1765.
 24. Liu R. Quality of life in low-grade glioma patients receiving temozolomide / R. Liu, K. Solheim, M.Y. Polley [et al.] // *Neuro Oncol*.- 2009.- №11 (1).- P: 59-68.
 25. Lote K. Survival, prognostic factors, and therapeutic efficacy in low-grade glioma: a retrospective study in 379 patients / K. Lote, T. England, B. Hager [et al.] // *J Clin Oncol*.- 1997.- №15.- P: 3129-3140.
 26. Mason W.P. Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy / W.P. Mason, G.S. Krol, L.M. DeAngelis // *Neurology*.- 1996.- №46.- P: 203-207.
 27. Mason W.P. Mini-PCV chemotherapy as initial therapy for low-grade oligodendroglial tumors / W.P. Mason [et al.] // *Neuro Oncol*.- 2001.- №3.- P: 275.
 28. Olson I.D. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma / I.D. Olson, E. Riedel, L.M. DeAngelis // *Neurology*.- 2000.- №54.- P: 1442-1448.
 29. Pace A. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response / A. Pace, A. Vidiri, E. Galie [et al.] // *Ann Oncol*.- 2003.- №14.- P: 1722-1726.
 30. Pignatti F. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma / F. Pignatti, M. Van den Bent, D. Curran [et al.] // *J Clin Oncol*.- 2002.- №20.- P: 2076-2084.
 31. Pouratian N. Toxicity and efficacy of protracted low dose temozolomide for the treatment of low grade gliomas / N. Pouratian, J. Gasco, J.H. Sherman [et al.] // *Neurooncol*.- 2007.- №82.- P: 281-288.
 32. Quinn J.A. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma / J.A. Quinn, D.A. Reardon, A.H. Friedman [et al.] // *J Clin Oncol*.- 2003.- №21.- P: 646-651.
 33. Ris M.D. Neurodevelopment outcomes of children with low-grade gliomas / M.D. Ris, D.W. Beebe // *Dev Disabil Res*.- 2008.- №14 (3).- P: 196-202.
 34. Shaw E.G. A prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: Initial report of a NCCTG-RTOG-ECOG study / E.G. Shaw, R. Arusell, B. Scheithauer [et al.] // *J Clin Oncol*.- 2002.- №20.- P: 2267-2276.
 35. Shaw E.G. Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9802: Prospective studies in adult low-grade glioma (LGG). ASCO 2006 Annual Meeting Proceedings / E.G. Shaw, B. Berkey, S.W. Coons [et al.] // *J Clin Oncol*.- 2006.- №24 (18 Suppl).- P: (Abstr 1500).
 36. Skowronska-Gardas A.A. literature review of the recent radiotherapy clinical trials in pediatric brain tumors / A. Skowronska-Gardas // *Rev Recent Clin Trials*.- 2009.- №4 (1).- P: 42-55.
 37. Soffiatti R. Chemotherapy with PCV for low grade nonenhancing oligodendrogliomas and oligoastrocytomas / R. Soffiatti R [et al.] // *Neurology*.- 1999.- №52 (Suppl 2).- P: 423.
 38. Soffiatti R. PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas / R. Soffiatti, R. Ruda, G.B. Bradac [et al.] // *Neurosurgery*.- 1998.- №43.- P: 1066-1073.
 39. Surma-aho O. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients / O. Surma-aho, M. Niemala, J. Vilkki [et al.] // *Neurology*.- 2001.- №56.- P: 1285-1290.
 40. Taphoorn M.J. Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy / M.J. Taphoorn, A.K. Schiphorst, F.J. Snock [et al.] // *Ann Neurol*.- 1994.- №36.- P: 48-54.
 41. Teixeira M.J. Stereotactic biopsies of brain lesions / M.J. Teixeira, E.T. Fonoff, M. Mandel [et al.] // *Arg Neuropsiquiatr*.- 2009.- №67 (1).- P: 74-77.
 42. Thornton A.F. Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: A dosimetric study of cerebral irradiation / A.F. Thornton, T.J. Hegarty, R.K. Haken [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.- 1991.- №20.- P: 1309-1315.
 43. Tolcher A.W. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules / A.W. Tolcher, S.L. Gerson, L. Denis [et al.] // *Br J Cancer*.- 2003.- №88 (1).- P: 1004-1011.
 44. van den Bent M.J. EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial / M.J. van den Bent, D. Afra, O. de Witte [et al.] // *Lancet*.- 2005.- №366.- P: 985-990.
 45. van den Bent M.J. European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971 / M.J. van den Bent, M.J. Taphoorn, A.A. Brandes [et al.] // *J Clin Oncol*.- 2003.- №21.- P: 2525-2528.
 46. van den Bent M.J. Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group / M.J. van den Bent, J.M. Kros, J.J. Heimans [et al.] // *Neurology*.- 1998.- №51.- P: 1140-1145.
 47. van den Bent M.J. Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972 / M.J. van den Bent, O. Chinot, W. Boogerd [et al.] // *Ann Oncol*.- 2003.- №14.- P: 599-602.
 48. Van Kampen M. Low-grade astrocytoma: treatment with conventionally fractionated stereotactic radiation therapy / M. Van Kampen, R. Engenhart-Cabillie, J. Debus [et al.] // *Radiology*.- 1996.- №201.- P: 275-278.
 49. Vigliani M.C. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results / M.C. Vigliani, N. Sichez, M. Poisson [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.- 1996.- №35.- P: 527-533.
 50. Zuzak T.J. Outcome of children with low-grade cerebellar astrocytoma: long-term complications and quality of life / T.J. Zuzak, A. Poretti, B. Drexel [et al.] // *Childs Nerv Syst*.- 2008.- №24 (12).- P: 1447-1455.
 51. Ito Y. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis / Y. Ito, R.A. Betensky, M.C. Zlatescu [et al.] // *Clin Cancer Res*.- 2001.- №7.- P: 839-845.
 52. Karir A.B. Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for research and treatment of Cancer Study 22845 with the Medical research Council Study BR04: An interim analysis / A.B. Karir, D. Afra, Ph. Cornu [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.- 2002.- №52.- P: 316-324.
- Senyutovich R.V., Ungurian V.P., Gushul I.Ya., Oliynyk E.V.*
Low-Grade Glioma: Changes in Tactics of Treatment. The Role of Radiation Therapy
Summary. The tactic of treatment of low-grade glioma (radiation therapy, chemotherapy) must be based on assessment of risk factors. The "armed" waiting is acceptable.
Keywords: glioma, low-grade, tactic of treatment.

Надійшла 28.09.2009 року.