

УДК 616.351-006-022-089

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА ОГЛЯД ДАНИХ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Терен Т.І.¹, Горошко С.С.², Перкатюк І.М.², Граф Є.В.²

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології, м. Івано-Франківськ, Україна

² Хіміотерапевтичне відділення КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр», м. Івано-Франківськ, Україна, e-mail: teren70@ukr.net

Резюме. В останні роки визначення деяких генетичних аномалій виявляються важливими предикторами злоякісних новоутворів головного мозку: при астроцитомі, олігодендрогліомі, змішаних гліомах та гліобластомах. Таким чином, ці зміни можуть служити керівництвом для лікування пацієнтів. Сучасні дослідження, спрямовані на вивчення механізмів пухлинного росту на молекулярному та генетичному рівні, дозволяють виявляти принципові відмінності пухлини, що мають однакову гістологічну будову. Такі відмінності мають прогностичне значення та рекомендовані протоколами по лікуванню пухлин головного мозку. Включені такі критерії як: наявність метильованої (MGMT), делецій 1p/19q, мутацій IDH1/IDH2.

Вчасно проведена діагностика та оптимально обґрунтоване комплексне лікування дозволяє досягнути показників тривалості життя: у разі астроцитом I-II ст. – від 2 до 20 років; у разі астроцитом III ст. – від 1 до 8 років; у разі гліобластом – від 1 до 5 років; у разі олігодендром – від 3 до 15 років.

Ключові слова: злоякісні пухлини головного мозку, захворюваність, прогностичні фактори, хіміотерапевтичне лікування.

Вступ. При аналізі поширеності пухлин головного мозку в Україні/світі за період 2013-2016 років встановлено, що загальна кількість випадків захворювання знизилася у 2013 році до 2398 випадків, 2014 року – 1943 випадків, 2015-1878 випадків та 2016 – до 1863. Захворюваність в Україні на 100 тис. населення: у 2013 році – 5,4 випадків; у 2016 році – 5 випадків. Стандартизований показник захворюваності у світі за 2013р. – 5,4; 2014р. – 4,1; 2015р. – 4,1; 2016р. – 4,1 випадків на 100 000 населення. Відома захворюваність в Україні по областях: у 2013 році – найбільший показник в Хмельницькій області – 7,6 промілей, а найменший у Житомирській області

– 2,7. У 2014 році у Хмельницькій області спостерігалось 7 випадків на 100 тисяч населення, що захворіли на злоякісні новоутвори головного мозку, а у Житомирській області – 2,7. За 2015 рік у Рівненській області спостерігалися 7,2 випадки, у Полтавській області – 3,5. У 2016 році захворюваність на території Кіровоградської області – 7,1; Херсонської області – 2,5 [1].

Відомі фактори ризику розвитку пухлин головного мозку, а саме: вплив вінілхлориду, вірусна інфекція Епштейна-Барра. Сімейні пухлинні синдроми та їх хромосомні аномалії, пов'язані з цими синдромами і з новоутвореннями головного мозку, наступні: нейрофіброматоз типу I (17q11), нейрофіброматоз типу II (22q12), туберкульозний склероз (9q34, 16p13), синдром Лі-Фраумені (17p13), синдром Торкота типу 1 (3p21, 7p22), синдром гальмування типу 2 (5q21) [3].

У 5-10% причини раку мозку можуть бути генетичними, також пухлина може розвиватися на тлі:

- хвороби Фон Реклінхаузена або нейрофіброматозу – пошкодження гена NF-1 (тип 1) та другого типу нейрофіброматозу – пошкодження гена NF-2;
- синдрому Турко – пошкодження APC-гена;
- синдрому Горліна – синдрому невуса базальноклітинного (пошкодження гена PTCH);
- туберозного склерозу або хвороби Бурневилля: пошкодження двох генів: TSC-1 і TSC-2;
- синдрому Лі-Фраумені (пошкодження гена TP53).

Імуногістохімічні дослідження пухлин виконуються для виявлення експресії специфічних пухлинних білків: для уточнення гістогенезу проводиться визначення гліофібрилярного кислого білка GFAP і білка S-100

для гліом; епітеліального мембранного антитіла ЕМА для епіндимом; CD20, CD45 CD79 а для В-клітинної лімфоми; С-kit, OCT4 и PLAP для герміном; цитокератинів СК7 и СК20 для виключення метастатичної природи пухлини. Вказані маркери онкопроцесу мають велику інформативність щодо вибору лікувальної тактики.

Визначення генетичних аномалій слугують важливими компонентами діагностики та прогнозу дифузної гліоми. Конкретні зміни полягають в наступному: метилювання ДНК-активатора гена метилгуанін-ДНК-метильтрансферази (MGMT), мутація генів *изоцитрат-дегідрогенази* (IDH) 1 (*IDH1*) або *IDH2*, коліміфікація хромосом 1p и 19q, [8].

Якщо думка про природу пухлини та ступінь малігнізації співпадає у 3 спеціалістів-патоморфологів, тільки тоді формулюється діагноз: (WHO Grade I-II для доброякісних пухлин, WHO Grade III-IV для злоякісних пухлин). У деяких випадках необхідно імуногістохімічне дослідження пухлини з визначенням індексу проліферативної активності Ki-67 для уточнення ступеня малігнізації пухлини [7].

У разі малої кількості біопсійного матеріалу, відсутності гістологічних ознак злоякісності і підвищенні Ki-67 більше 10% допускається формулювання «гліома (астроцитома, епендімома) WHO Grade II з тенденцією в Grade III» [13].

Первинні пухлини головного мозку наступні в порядку зниження їх частоти: анапластичні астроцити і гліобластоми (38% первинних пухлин головного мозку), менінгеоми та інші мезенхімальні пухлини (27% первинних пухлин головного мозку), пухлини гіпофіза, шванноми, лімфоми ЦНС, олігодендрогліома, епендімоми, низькодиференційовані астроцити, медулобластоми [11].

Методами проведення хіміотерапії при злоякісних пухлинах головного мозку слугує системна (довенна та пероральна хіміотерапія), регіонарна, тобто внутрішньоартеріальна, інтерстиційна (локальна), інтравентрикулярне та інтратекальне введення хіміотерапевтичних середників [5, 6].

У проспективних дослідженнях первинних лімфом ЦНС (включаючи RTOG-8806) використовувалися циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрістин і дексаметазон (СНОР) із наступною променевою терапією. Середня медіана виживаності не була краща, ніж для пацієнтів, що спостерігалися тільки після проведення променевої терапії. Неспроможність даних методик лікування в тому, що не всі препарати долають гематоенцефалічний бар'єр

та разом з цим ведуть до збільшення неврологічних токсичних ефектів [4, 14].

Ретроспективний огляд 226 пацієнтів виявив покращені результати з використанням високодозного метотрексата або цитарабину з променевою терапією, а не з іншими комбінованими режимами.

Багатоцентрове дослідження (RTOG-9310) із 102 пацієнтів використовували високодозовий метотрексат (2,5 г / м²) протягом п'яти циклів, внутрішньовенний вінкрістин, пероральний прокарбазин, і 36 Гр в гіперфракційному режимі радіотерапії. Медіана виживаності без прогресування склала 24 місяці, а середня виживаність склала 37 місяців. Важкі прояви неврологічної токсичності були у 15% пацієнтів.

Rindopepimut вакцина орієнтації на *EGFR* мутації EGFRvIII (відомий цей препарат як CDX-110), в дослідженні АСТ IV. Саме тут поставили перед собою мету оцінити, чи може додавання риндопепимута до стандартної хіміотерапії покращити виживаність у пацієнтів з EGFRvIII-позитивною гліобластою.

Пацієнти із 165 лікувальних закладів в 22 країнах з діагностованою гліобластою, підтверженою експресією EGFRvIII, при центральному аналізі піддавалися максимальній хірургічній резекції і завершенню стандартного хіміопроменевого лікування.

Висновок розроблено: риндопепимут не збільшував виживаності у пацієнтів з недавно діагностованою гліобластою.

При рецидиві анапластичних гліом (grade III), рекомендовано використання темозоломида в монотерапії або в комбінації з повторним курсом променевої терапії. Також можливо використання бевацизумаба (в монотерапії або в комбінації з іринотеканом).

Бевацизумаб представляє собою рекомбінантні гуманізовані моноклональні антитіла, які вибірково зв'язуються з біологічно активним ендотеліальним судинним фактором росту (VEGF-A). Ефективність препарату у випадку рецидиву гліобластоми, яка виражалась у збільшенні виживаності пацієнтів і зменшенні частоти рецидиву пухлини, була показана у II фазі клінічних досліджень. Проведений метааналіз досліджень щодо використання бевацизумаба в комбінації з іринотеканом показав збільшення безрецидивного періоду, але значимого росту виживаності пацієнтів не виявлено.

Серед експериментальних засобів прицільної терапії досягають ефекту:

1. Вакцинами, що сповільнюють прогрес мультиформної гліобластоми: CDX-110 і DCVax-Brain.
2. Інгібіторами ферменту тирозинкінази, що пригнічують активні білки, які сприяють росту і розвитку клітин пухлини, як: Эрлотиниб (Тарцева), Іматиніб (Глівек), Гефитиниб (Іресса).
3. Інгібіторами білка МTOR, яка бере участь у рості і розмноженні онкоклітин. Эверолимус (RAD-001) вивчили при впливі на мультиформну гліобластому і астроцитому й інші пухлини.

Такі засоби, як Репамицин (Сиролимус) і Такролімус (Програф) пригнічують активність імунної системи, щоб не допустити відторгнення органів після пересадки.

У хворих з первинною лімфою ЦНС в першій лінії лікування рекомендовані режими з використанням препаратів: метотрексат (високі дози) $4-8\text{г}/\text{м}^2$, похідні платини (цисплатин, карбоплатин), циклофосфамід, рітуксимаб.

Після хірургічного втручання з верифікацією діагнозу астроцитарної гліоми Grade III-IV, показано продовження лікування у вигляді хіміопроменевого лікування.

Для пацієнтів з гліобластому режимом вибору є післяопераційне лікування з темозоломідом: пацієнтам з гліобластому (молодші 70 років, з високим індексом Карновського) показана хіміопроменева терапія з щоденним прийомом темодалу ($75\text{мг}/\text{м}^2$) з подальшими 6-10 курсами протягом 5 днів щомісячно [10].

Для пацієнтів з гліобластому, анапластичною астроцитому, анапластичною олігодендрогліому, анапластичною олігоастроцитому променева терапія є стандартом. Хіміотерапія в режимах PCV (прокарбазин, ломустин, вінкристин) або у вигляді монотерапії нітрозопохідними (ломустин, фотемустин), повинна бути призначена після променевої терапії при анапластичних астроцитомах.

Оскільки олігодендрогліома і анапластична олігодендрогліома – хіміочутливі пухлини особливо ті, у яких є хромосомна делеція 1р або коделеція 1р19q. У таких випадках в післяопераційному періоді може бути призначена як променева терапія, так і хіміотерапія (PCV/монотерапія фотемустином) [12].

У випадку повної відповіді на хіміотерапію, променева терапія у цих пацієнтів може бути відкладена в якості резерву лікування при рецидиві.

При первинних нейроектодермальних пухлинах (медулобластома), первинних гермі-

ногенних пухлинах ЦНС, паренхіматозних пухлинах шишковидної залози (пінеобластома і пінеоцитомом з проміжним ступенем диференціювання), хоріоїдкарциномі використовуються комбінації з таких препаратів: похідні платини (цисплатин, карбоплатин), етопозид, циклофосфамід, іфосфамід.

Рекомендовані для використання у хворих з анапластичною астроцитому, анапластичною олігодендрогліому, анапластичною олігоастроцитому режими лікування на основі нітрозопохідних (PCV або нітрозопохідні в монотерапії – фотемустин в якості хіміотерапії після видалення пухлини та променевої терапії. Ці ж режими можуть бути використані в якості першої лінії лікування або основного післяопераційного методу лікування у хворих з анапластичною олігодендрогліому і анапластичною олігоастроцитому, а також у хворих з олігодендрогліому (нерезектабельних радикально), при підтвердженні 1р/19q делецій.

При встановленні гістологічного діагнозу епендіомомі або у випадку, коли після операції наявна резидуальна (залишкова пухлина), ад'ювантним методом лікування є променева терапія. Хіміотерапія може використовуватися у випадках рецидиву пухлини.

Режими хіміотерапії, що використовуються при епендіомах: цисплатин+етопозид, натулан в монотерапії (21 день прийому в дозі $50\text{мг}/\text{м}^2$, потім 7 днів перерва і відновлення курсу), темозоломід (або стандартний 5-денний режим кожні 28 днів, або 7 днів прийому в дозі $75\text{мг}/\text{м}^2$, 7 днів перерва – повторні цикли).

Оскільки ефективність нинішніх методів лікування гліобластоми бажає бути кращою, вчені активно шукають нові. Наприклад, третю, останню фазу клінічних досліджень зараз проходить вакцина DCVAX-L, ще один імунотерапевтичний препарат – блокатор білків контрольних точок (ніволумаб, виявився неефективним для рецидивів, тестується для вперше діагностованої гліобластоми), препарат генної терапії Тоса 511 та препарат таргетної терапії VB-111.

Висновок. В останні роки визначення деяких генетичних аномалій виявляються важливими предикторами злоякісних новоутворів головного мозку: при астроцитомі, олігодендрогліомі, змішаних гліомах та гліобластомах. Таким чином, ці зміни можуть служити керівництвом для лікування пацієнтів.

Вивчення механізмів пухлинного росту на молекулярному та генетичному рівні дозволяють виявляти принципові відмінності пух-

лин, що схожі гістологічно. Такі відмінності мають прогностичне значення та рекомендовані протоколами по лікуванню пухлин головного мозку. Включені такі критерії, як наявність метильованої (MGMT), делецій 1p/19q, мутацій IDH1/IDH2.

Після завершення курсу променевої терапії пацієнтам повинні призначатися контрольні МРТ (на 2-6 тижні, потім кожні 2-3 місяці протягом 2-3 років).

Так як променева терапія може спровокувати дисфункцію гематоенцефалічного бар'єру, тоді може виникнути потреба в посиленні терапії кортикостероїдами [2].

Вчасно проведена діагностика та оптимально обґрунтоване комплексне лікування дозволяє досягнути показників тривалості життя: у разі астроцитом I-II ст. – від 2 до 20 років; у разі астроцитом III ст. – від 1 до 8 років; у разі гліобластом – від 1 до 5 років; у разі олигодендром – від 3 до 15 років.

References:

1. Biuletyn natsionalnoho kantser-reestru Ukrainy / Z.P. Fedorenko, L.O. Hulak, E.L. Horokh [ta in.]. – Kyiv, 2017. – Vyd. № 18. – 123 с.
2. Bondar H.V., Vitenko I.S., Popovych O.Iu. Paliatyvna medychna dopomoha. – Donetsk: Donechchyna, 2004. – 150 с.
3. Алгоритмы современной онкологии / Под редакцией Щепотина И.Б., Бондаря Г.В., Ганула В.Л. – К.: Книга плюс, 2006.
4. Baklaushev V.P., Iusubalievа H.M. i dr. Fundamentalnye i prikladnye aspekty izucheniа hematоentsefalicheskoho baryera. Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk 2012; 8: 66–78. Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Yusubalievа G.M., et al. Fundamental and application aspects of blood-brain barrier study. Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk 2012; 8: 66–78.
5. Bondar H.V. Lektsii po klinicheskoy onkologii / H.V. Bondar, S.V. Antipova – Luhansk: OAO «Luhanskaia oblastnaia tipohrafia», 2009. – 585 с.
6. Oliushyn V.E. Hlialnye opukholy holovnoho mozha: kratkiy obzor literatury i protocol lecheniа bolnykh. Neyrokhirurgia 2005; 4: 41–47. Chekhonin V.P.
7. Konovalov A.N., Potapov A.A., Oliushyn V.E. i dr. Standarty, optsii i rekomendatsii v lechenii pervichnykh opukholey TsNS (2013–2014). M; 2013.
8. Metody immunoterapii zlokachestvennykh opukholey holovnoho mozha / K.S. Iashyn, I.A. Medianik STM, 2014. – Tom 6, №4 195.
9. Olyushin V.E. Cerebral gliomas: a brief review and a treatment protocol. Neyrokhirurgiya 2005; 4: 41–47.
10. References Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352(10): 987–996.
11. [Standards, options and recommendations in the management of primary CNS tumors (2013–2014)]. Moscow; 2013. Dillman R.O. Cancer immunotherapy. Cancer Biother Radiopharm 2011; 26(1): 1–64.
12. Kuramoto T. Detection of MAGE-1 tumor antigen in brain tumor. Kurume Med J 1997; 44(1): 43–51, <http://dx.doi.org/10.2739/kurumemedj.44.43>.
13. Hashiba T., Izumoto S., Kagawa N., et al. Expression of WT1 protein and correlation with cellular proliferation in glial tumors. Neurol Med Chir (Tokyo) 2007; 47(4): 165–170; discussion 170.
14. Muldoon L.L., Alvarez J.I., Begley D.J., et al. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33(1): 13–21, <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2012.153>.

УДК 616.351-006-022-089

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ОБЗОР ДАННЫХ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Терен Т.И.¹, Горошко С.С.², Перкатюк И.Н.², Граф Е.В.²

¹Ивано-Франковский национальный медицинский университет, кафедра онкологии, г. Ивано-Франковск, Украина

²Химиотерапевтическое отделение КЗ «Прикарпатский клинический онкологический центр», г. Ивано-Франковск, Украина, e-mail: teren70@ukr.net

Резюме. В последние годы определение некоторых генетических аномалий являются важными предикторами злокачественных новообразований головного мозга: при астроцитоме, олигодендроглиоме, смешанных глиомах и гліобластомах. Таким образом, эти изменения могут быть руководством при лечении пациентов. Современные исследования направлены на изучение механизмов опухолевого роста на молекулярном и генетическом

уровнях и дают возможность определить принципиальные отличия опухоли при гистологически одинаковом строении. Эти отличия имеют прогностическое значение и рекомендованы в протоколах лечения злокачественных новообразований головного мозга. Включены такие критерии, как наличие (MGMT), делеции 1q/19q, мутации IDH1/IDH2.

Выводы. Своевременно проведенная диагностика и оптимально обоснованное комплексное лечение позволяет добиться показателей выживаемости в случае строкитомы I-II ст. 2-20 лет, астроцитомы III ст. 1-8 лет, глиобластомы 1-5 лет, олигодендрцитомы 3-15 лет.

Ключевые слова: злокачественные новообразования головного мозга, заболеваемость, прогностические факторы.

UDC 616.351-006-022-089

MORBIDITY CHARACTERISTICS AND CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT REVIEW OF MALIGNANT CEREBRAL NEOPLASMS

T.I. Teren¹, S.S. Goroshko²,
I.M. Perkatyuk², E.V. Graf²

¹ Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University

² Chemotherapy department, Public Institution «Carpathian Clinical Oncological Center», e-mail: teren70@ukr.ne

Abstract. In recent years, definition of some genetical abnormalities has become an important predictor of malignant cerebral neoplasms: astrocytomas, oligodendrogliomas, mixed gliomas and glioblastomas. Consequently, these abnormalities can be followed at treatment. Modern researches direct to scrutiny of molecular and genetical mechanisms, and permit to reduce essential divergencies of histologically identical neoplasms. These divergencies have prognostic sense and are recommended by clinical protocols for treatment of malignant cerebral neoplasms. There are included criteria, such as availability (MGMT), deletion 1q/19q, mutation IDH1/IDH2.

Timely conducted diagnosis and optimally reasonable complex treatment allow achieving survival patients with astrocytomas I-II stage. 2-

20 years, with astrocytomas III stage 1-8 years, with glioblastomas 1-5 years, with oligodendrogliomas 3-15 years.

The standard-of-care treatment for high-grade malignant glioma is a combination of surgery, radiation therapy, and oral chemotherapy with or without implantation of the Gliadel wafer in the tumor cavity during surgery. Radiation therapy starts a few weeks after surgery and takes place 5 days per week for 6 weeks. Concomitant treatment with the chemotherapeutic agent Temodar (the generic name is temozolomide) starts at the same time as radiation therapy. The standard-of-care treatment for high-grade glioma is also called the “Stupp” protocol, named after Roger Stupp, MD, the lead investigator of the randomized controlled trial of the treatment, which was organized by the European Organisation for Research and Treatment Cancer (EORTC) and the National Cancer Institute of Canada (NCIC) Clinical Trials Group. This study found that the addition of oral Temodar chemotherapy to surgery and radiotherapy significantly improved outcomes in patients with GBM. After the 6-week course of radiation therapy and Temodar is completed, treatment with Temodar continues (referred to as “adjuvant therapy” from that point forward). For patients with glioblastoma multiforme (GBM), Temodar is approved by the FDA for six 28-day cycles of adjuvant therapy, with the drug administered on days 1 to 5 of each 28-day cycle. In practice, Temodar is given until it either stops working or is no longer needed, as determined by a lack of tumor growth for a few months as seen by different imaging scans.

Similarly, for the precise FDA indication of “recurrent glioblastoma multiforme,” the Gliadel wafer and Avastin have been approved. Avastin binds to a protein called vascular endothelial growth factor (VEGF). This may prevent the growth of new blood vessels that tumors need to grow. It is a type of antiangiogenesis agent and a type of monoclonal antibody.

It is the standard-of-care chemotherapeutic agent for the treatment of newly diagnosed brain tumors, and it is approved by the FDA specifically for that use. PCV is a combination of the three chemotherapeutic drugs procarbazine, CCNU, and vincristine. Delivered in part orally and in part intravenously.

It is now a second-line treatment for when Temodar does not work, but it is sometimes used as a first-line treatment for oligodendroglioma. A

test is available to tell whether an oligodendroglioma will be sensitive to PCV.

Brain Tumor Guide is for the Newly Diagnosed to spread the infection. With ingestion of the Toca FC antibiotic, the process starts over again and is repeated until the entire tumor has potentially gone. Toca-511 gene therapy is still in clinical trials. Immunotherapy including vaccines, is one of the greatest areas of research for brain tumors. A large number of different immunotherapy clinical trials for brain tumors are performed currently. Immunotherapy is the treatment of disease by enhancing the body's immune system response to a pathogen. There are two main types of vaccine approaches:

Personalized vaccines. Personalized vaccines require a tumor specimen be sent to a laboratory to identify tumor-specific antigens (proteins) on the surface of the tumor cells. Specific tumor antigens are combined with patient dendritic cells - a type of immune cell found in tissue - to form a personalized vaccine. These antigens stimulate an immune response, activating killer T immune cells to destroy the tumor. Results from a phase I clinical trial of the personalized cancer vaccine DC Vax®-L found that patients with GBM receiving a personalized vaccine survive more than twice as long patients receiving just standard-of-care treatment. Please

note: If you are interested in treatment with a personalized vaccine, you must make arrangements before surgery to have the vaccine made or to have frozen tissue stored so that you can have the vaccine made later.

Conclusions. Radiation therapy can cause vascular injury and increase the risk of stroke. Unfortunately, stroke is fairly common among long-term survivors of brain tumors and can be either completely asymptomatic or completely devastating, depending on the location. Stroke risk can be reduced in some patients with diet, aspirin, and other preventive measures. Another long-term side effect of radiation therapy is cognitive loss, which varies with the dose of radiation and the volume and location radiated. Cognitive loss is nearly universal with whole brain radiation.

Keywords: malignant cerebral neoplasms, prognostic factors, morbidity, chemotherapeutic treatment.

Стаття надійшла до редакції 19.04.2018 р.