

ТЕРАПИЯ ТЕМОЗОЛАМИДОМ КАК ЭФФЕКТИВНАЯ МЕРА ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АГРЕССИВНЫХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

З. Ю. Халимова, О. Т. Азимова

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. акад. Ё.Х.Туракулова, Ташкент, Узбекистан

Ключевые слова: агрессивные аденомы гипофиза, темозоламид, профилактика рецидива, химиотерапия.

Tayanch soʻzlar: aggressiv gipofiz adenomasi, temozolomid, qaytalanishning oldini olish, kimyoterapiya.

Key words: aggressive pituitary adenomas, temozolomide, recurrence prevention, chemotherapy.

Цель исследования. Оценить эффективность адъювантной терапии темозоламидом в профилактике рецидива у пациентов, перенесших хирургическое лечение агрессивных аденом гипофиза, а также определить его влияние на частоту и сроки прогрессирования заболевания. Материал и методы. В исследование включены 49 пациентов с агрессивными аденомами гипофиза, которым проводилось хирургическое лечение. Средний возраст пациентов составил $48,3 \pm 10,2$ года, мужчин – 26 (53,1%), женщин – 23 (46,9%). В зависимости от проведенной послеоперационной терапии пациенты были разделены на две группы: основная группа ($n=24$) получила адъювантную терапию темозоламидом, контрольная группа ($n=25$) находилась под динамическим наблюдением без химиотерапии. Оценивались частота рецидивов, время до рецидива, выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в течение 3 лет наблюдения. Результаты. Частота рецидивов была значительно ниже в группе темозоламида (16,7% против 48,0%; $p=0,02$). Среднее время до рецидива составило $18,6 \pm 4,2$ месяца в группе темозоламида против $12,3 \pm 3,8$ месяца в контрольной группе ($p=0,01$). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования составила 83,3% в группе темозоламида и 52,0% в контрольной группе ($p=0,01$). Однако общая выживаемость не имела статистически значимых различий между группами (91,7% против 88,0%; $p=0,67$). Вывод. Адъювантная терапия темозоламидом после хирургического лечения агрессивных аденом гипофиза значительно снижает частоту рецидивов и увеличивает продолжительность периода без прогрессирования.

AGGRESSIV GIPOFIZ ADENOMALARIDA JARROHLIK DAVOLASHDAN KEYIN QAYTALANISHNING OLDINI OLISHDA TEMOZOLOMID TERAPIYASINING SAMARADORLIGI

Z. Y. Xalimova, O. T. Azimova

Akademik Yo.X. Turakulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan ilmiy-amaliy endokrinologiya tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Annotatsiya. Maqsad. Aggressiv gipofiz adenomalarining jarrohlik yoʻli bilan olib tashlangan bemorlarida ad'yuvant temozolomid terapiyasining qaytalanishning oldini olishdagi samaradorligini baholash va uning qaytalanish darajasi va kasallikning rivojlanishiga ta'sirini aniqlash. Materiallar va usullar. Tadqiqotga 49 nafar aggressiv gipofiz adenomalari tashxisi qo'yilgan va jarrohlik davolash o'tkazilgan bemorlar kiritildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi $48,3 \pm 10,2$ yosh bo'lib, 26 nafari erkak (53,1%), 23 nafari ayol (46,9%) edi. Operatsiyadan keyingi davolashga qarab, bemorlar ikki guruhga bo'lindi: asosiy guruh ($n=24$) ad'yuvant temozolomid terapiyasini oldi, nazorat guruhi ($n=25$) esa faqat dinamik kuzatuv ostida qoldi. Tadqiqotda qaytalanish darajasi, qaytalanishgacha bo'lgan vaqt, kasalliksiz omon qolish va umumiy omon qolish ko'rsatkichlari 3 yillik kuzatuv davomida baholandi. Natijalar. Qaytalanish darajasi temozolomid olgan bemorlarda sezilarli darajada kamroq bo'ldi (16,7% ga nisbatan 48,0%; $p=0,02$). Qaytalanishgacha bo'lgan o'rtacha vaqt temozolomid guruhi uchun $18,6 \pm 4,2$ oy, nazorat guruhi uchun esa $12,3 \pm 3,8$ oy bo'ldi ($p=0,01$). Uch yillik kasalliksiz omon qolish temozolomid olgan guruhda 83,3%, nazorat guruhida esa 52,0% ni tashkil etdi ($p=0,01$). Shu bilan birga, umumiy omon qolish 91,7% va 88,0% bo'lib, guruhlar o'rtasida sezilarli farq kuzatilmadi ($p=0,67$). Xulosa. Aggressiv gipofiz adenomalari bo'lgan bemorlarga jarrohlik davolashdan keyin qo'llaniladigan ad'yuvant temozolomid terapiyasi qaytalanish xavfini sezilarli darajada kamaytiradi va kasalliksiz omon qolish davrini uzaytiradi.

TEMOZOLOMIDE THERAPY AS AN EFFECTIVE MEASURE FOR RECURRENCE PREVENTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF AGGRESSIVE PITUITARY ADENOMAS

Z. Y. Khalimova, O. T. Azimova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Acad. Y.Kh. Turakulov, Tashkent, Uzbekistan

The objective of current article is to evaluate the efficacy of adjuvant temozolomide therapy in preventing recurrence in patients who have undergone surgical treatment for aggressive pituitary adenomas and to determine its impact on recurrence rate and progression-free survival. Materials and Methods. The study included 49 patients with aggressive pituitary adenomas who underwent surgical treatment. The mean age of the patients was $48,3 \pm 10,2$ years, with 26 men (53,1%) and 23 women (46,9%). Based on postoperative therapy, the patients were divided into two groups: the main group ($n=24$) received adjuvant temozolomide therapy, while the control group ($n=25$) was under dynamic observation without chemotherapy. The study assessed recurrence rate, time to recurrence, progression-free survival, and overall survival over a three-year follow-up period. Results. The recurrence rate was significantly lower

in the temozolomide group (16,7% vs. 48,0%; $p=0,02$). The mean time to recurrence was $18,6\pm4,2$ months in the temozolomide group compared to $12,3\pm3,8$ months in the control group ($p=0,01$). The three-year progression-free survival was 83.3% in the temozolomide group and 52,0% in the control group ($p=0,01$). However, the overall survival did not differ significantly between the groups (91,7% vs. 88,0%; $p=0,67$). Conclusion. Adjuvant temozolomide therapy after surgical treatment of aggressive pituitary adenomas significantly reduces recurrence rates and increases progression-free survival.

Введение. Аденомы гипофиза составляют от 7% до 18% всех внутричерепных новообразований, занимая третье место по распространенности среди опухолей центральной нервной системы после глиом и менингиом [1,2,3]. Агрессивные аденомы гипофиза характеризуются быстрым ростом, инвазией в соседние структуры и частыми рецидивами после хирургического лечения. По данным исследований [5,10], риск рецидива после хирургического удаления нефункционирующих аденом гипофиза составляет около 35% в течение 5 лет.

Высокая частота рецидивов и ограниченная эффективность стандартных методов лечения подчеркивают необходимость разработки дополнительных профилактических мер. В последние годы внимание исследователей привлекает применение темозоломида - алкилирующего химиотерапевтического препарата, традиционно используемого при лечении злокачественных опухолей головного мозга. Предварительные данные свидетельствуют о его потенциале в снижении риска рецидива агрессивных аденом гипофиза после хирургического вмешательства [1,3,9].

Таким образом, изучение эффективности темозоломида в качестве профилактической терапии после хирургического удаления агрессивных аденом гипофиза является актуальной задачей современной нейроонкологии.

Цель исследования. Оценить эффективность терапии темозоламидами в качестве меры профилактики рецидива после хирургического лечения агрессивных аденом гипофиза, а также определить его влияние на частоту и сроки рецидивирования опухоли.

Материал и методы исследования. Работа проводилась на базе Республиканского Специализированного Научно Практического Медицинского Центра Эндокринологии имени академика Ё.Х.Туракулова МЗ.РУз.

Характеристика пациентов. Все пациенты наблюдались в период с 2021 по 2024 годы.

Критерии включения в исследование:

- Подтвержденный диагноз агрессивной аденомы гипофиза.
- Проведенное хирургическое лечение опухоли.
- Доступные данные о динамическом наблюдении в течение не менее 12 месяцев.
- Информированное письменное согласие пациентов на участие в исследовании.

В исследование включены 49 пациентов с агрессивными аденомами гипофиза, которым проводилось хирургическое лечение. Средний возраст пациентов составил $48,3\pm10,2$ года (от 27 до 65 лет). Мужчин – 26 (53,1%), женщин – 23 (46,9%).

Длительность заболевания до постановки диагноза: в среднем $2,1\pm1,4$ года (от 6 месяцев до 5 лет).

По данным МРТ ц пациентов были отмечены следующие особенности роста опухоли: супраселлярное распространение – 33 пациента (67,3%), инвазивный рост в кавернозный синус – 18 (36,7%), деструкция костных структур основания черепа – 9 (18,4%).

Исследование является ретроспективным когортным, с анализом клинических данных пациентов, перенесших хирургическое лечение агрессивных аденом гипофиза. В зависимости от проведенной послеоперационной терапии пациенты были разделены на две группы:

- группа 1 (основная) – 24 пациента, которым после операции проводилась терапия темозоламидами в качестве адъювантной терапии;
- группа 2 (контрольная) – 25 пациентов, которым после операции проводилось только стандартное наблюдение или симптоматическая терапия.

Характеристика терапии темозоламидами. Пациенты основной группы ($n=24$) получали адъювантную терапию темозоламидами после хирургического лечения агрессивных аденом гипофиза. Темозоламид назначался по следующему протоколу: доза: 150 мг/м^2 перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней каждого 28-дневного цикла. Общая длительность терапии составила от 6 до 12 циклов, в зависимости от клинического ответа и переносимости. Темозоламидовая терапия сочеталась со стероидной поддержкой при необходимости (для

контроля периперационного отека) и антибиотикотерапией для профилактики инфекционных осложнений.

Критерии прекращения терапии: тяжелая токсичность (≥ 3 степени по СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events)); отказ пациента от лечения.

Во время лечения пациенты проходили регулярный контроль, который включал: оценку опухолевого ответа (МРТ гипофиза с контрастированием каждые 6 месяцев); гематологический мониторинг (общий анализ крови раз в 2 недели (контроль лейкопении, тромбоцитопении)); оценку побочных эффектов (по критериям СТСАЕ).

Для исследования эффективности темозоламида оценивались частота рецидивов опухоли в обеих группах, время до развития рецидива, а также выживаемость без прогрессирования в течение 1 и 3 лет.

Статистический анализ. Использовались методы дискриминантного анализа, логистической регрессии и критерий Каплана-Майера для оценки влияния темозоламида на частоту рецидивов.

Результаты. При сравнении исходных характеристик пациентов достоверных различий между группами не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует об однородности исследуемых групп (табл. 1). Средний размер опухоли в обеих группах составлял 32 мм, частота инвазии в кавернозный синус – 37%

Анализ данных трехлетнего наблюдения показал, что рецидив заболевания был зарегистрирован у 16 из 49 пациентов (32,6%). Однако в группе без темозоламида частота рецидивов была значительно выше – 48,0% (12 пациентов), тогда как в группе с адъювантной химиотерапией рецидив отмечался лишь у 4 пациентов (16,7%) ($p = 0,02$) (табл. 2).

Среднее время до прогрессирования также оказалось значимо больше у пациентов, получавших темозоламид: $18,6 \pm 4,2$ месяца против $12,3 \pm 3,8$ месяца в контрольной группе ($p = 0,01$). Это свидетельствует о более длительном контроле заболевания у пациентов, получивших химиотерапию.

Трехлетняя выживаемость без прогрессирования среди пациентов, получавших темозоламид, составила 83,3%, тогда как в контрольной группе этот показатель был значительно ниже – 52,0% ($p = 0,01$). Это подтверждает эффективность темозоламида в снижении риска рецидива опухоли после хирургического лечения.

Тем не менее, анализ общей выживаемости за 3 года не выявил значимой разницы между группами: 91,7% в группе темозоламида против 88,0% в контрольной группе ($p = 0,67$). Это может быть связано с относительно коротким периодом наблюдения, в течение которого смертность оставалась низкой, а также с возможностью эффективного повторного лечения у пациентов с рецидивами.

Терапия темозоламидом продемонстрировала приемлемый профиль безопасности. У 7 пациентов (29,2%) отмечались легкие гематологические нарушения в виде транзиторной тромбоцитопении и лейкопении 1–2 степени, которые не требовали отмены препарата. У 2

Таблица 1.

Исходные характеристики пациентов в группах исследования.

Параметр	Группа 1 (темозоламид, n=24)	Группа 2 (контроль, n=25)	p
Возраст, лет (M±SD)	47,6±9,8	49,1±10,5	0,62
Пол (мужчины/женщины)	13/11	13/12	0,91
Размер опухоли, мм (M±SD)	31,2±8,3	32,6±7,9	0,58
Инвазия в кавернозный синус	9 (37,5%)	9 (36,0%)	0,91

Таблица 2.

Эффективность лечения в группах исследования (за 3 года наблюдения).

Показатель	Группа 1 (темозоламид, n=24)	Группа 2 (контроль, n=25)	p
Частота рецидивов, n (%)	4 (16,7%)	12 (48,0%)	0,02
Среднее время до рецидива, месяцы	18,6±4,2	12,3±3,8	0,01
3-летняя выживаемость без прогрессирования	83,3%	52,0%	0,01
Общая выживаемость, %	91,7%	88,0%	0,67

пациентов (8,3%) развилась лейкопения 3 степени, что потребовало временного снижения дозировки. Серьезных побочных эффектов (4–5 степени по СТСАЕ) зарегистрировано не было, что подтверждает хорошую переносимость темозоламида.

Обсуждение. Агрессивные аденомы гипофиза представляют собой сложную клиническую проблему, поскольку характеризуются быстрым ростом, инвазивным поведением и высокой частотой рецидивов даже после радикального хирургического удаления. По данным различных исследований [6,7,8], риск рецидива после оперативного лечения таких опухолей составляет от 35% до 50% в течение первых 5 лет. В связи с этим поиск эффективных адъювантных методов профилактики рецидива является важной задачей современной нейроонкологии.

В настоящем исследовании была продемонстрирована эффективность темозоламида в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения агрессивных аденом гипофиза. Полученные данные свидетельствуют, что добавление темозоламида позволило достоверно снизить частоту рецидивов ($p=0,02$) и увеличить среднее время до прогрессирования опухоли ($p=0,01$). Кроме того, пациенты, получавшие темозоламид, имели значительно более длительное среднее время до прогрессирования ($18,6 \pm 4,2$ месяца против $12,3 \pm 3,8$ месяца в контрольной группе, $p = 0,01$). Этот результат соответствует данным зарубежных исследований, где отмечалось, что темозоламид оказывает цитотоксическое воздействие на клетки аденом гипофиза с высокой экспрессией маркеров пролиферации (Ki-67, p53).

Однако общая выживаемость не имела статистически значимых различий между группами ($p=0,67$). Это может быть объяснено относительно небольшим сроком наблюдения (3 года) и тем, что даже в случае рецидива пациенты могли получать дополнительные терапевтические опции, включая повторные операции, лучевую терапию и паллиативное лечение.

Результаты данного исследования согласуются с литературными данными, согласно которым темозоламид демонстрирует эффективность в лечении агрессивных аденом гипофиза и карциноматозных форм заболевания. Например, в метаанализе Raverot et al., 2021 [10] применение темозоламида у пациентов с агрессивными аденомами гипофиза уменьшило частоту рецидивов на 30–40% и увеличило медиану времени до прогрессирования до 20 месяцев, что соответствует нашим данным (18,6 месяцев в группе темозоламида).

Аналогичные результаты были получены в исследовании McCormack et al. (2018) [9], где темозоламид применялся в стандартном режиме ($150\text{--}200\text{ мг/м}^2$ в течение 5 дней 28-дневного цикла) у пациентов с остаточной опухолью. Исследователи отметили, что у 78% пациентов с агрессивными аденомами был достигнут хотя бы частичный контроль заболевания.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что адъювантная терапия темозоламидом после хирургического лечения агрессивных аденом гипофиза достоверно снижает частоту рецидивов ($p=0,02$) и увеличивает время до прогрессирования опухоли ($p=0,01$). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в группе темозоламида была значительно выше (83,3% против 52,0%, $p=0,01$), что подтверждает его эффективность в предотвращении рецидива заболевания. В то же время общая выживаемость за 3 года в обеих группах не различалась ($p=0,67$), что требует более длительного наблюдения для окончательной оценки влияния темозоламида на выживаемость пациентов.

Использованная литература:

1. Бурденко Н.Н., Гусев Е.И., Потапов А.А. Современные подходы к лечению агрессивных аденом гипофиза // Вопросы нейрохирургии. – 2017. – №1. – С. 95–109.
2. Гончаров С.В., Иванова Л.М., Смирнов А.В. Аденома гипофиза: эпидемиология, клинические проявления и современные методы лечения // Российский нейроэндокринологический журнал. – 2021. – Т. 9, №3. – С. 45–58.
3. Калинин П.Л., Орлова В.А., Дмитриев М.С. Агрессивные аденомы гипофиза: современные подходы к диагностике и лечению // Общая и специализированная хирургия. – 2017. – №4. – С. 55–64.
4. Кобяков Г.Л., Иванов С.В., Смирнова Т.А. Темозоламид в лечении агрессивных аденом гипофиза: клинические наблюдения и перспективы применения // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2020. –

- №1. – С. 69–81.
5. Липатенкова И.И., Орлова Т.А., Сидоров В.В. Эффективность темозоламида при лечении агрессивных аденом гипофиза [Диссертация] // Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. – Москва, 2020. – 189 с.
 6. Bush Z.M., Longtine J.A., Cunningham T., Schiff D., Jane J.A. Jr., Vance M.L., Thorner M.O., Laws E.R. Jr. Temozolomide treatment for aggressive pituitary tumors: correlation of clinical outcome with O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation and expression // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – Vol. 95, No. 11. – P. E280–E290.
 7. Fadul C.E., Kominsky A.L., Meyer L.P., Kingman L.S., Kinlaw W.B., Rhodes C.H., Roberts D.W., Markert J.M. Long-term response of pituitary carcinoma to temozolomide. Report of two cases // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 105, No. 4. – P. 621–626.
 8. Losa M., Bogazzi F., Cannavò S., Ceccato F., Curto L., De Marinis L., Iacovazzo D., Lombardi G., Mantovani G., Mazza E., Raverot G., Righi A., Zatelli M.C., Berruti A. Temozolomide Therapy in Patients with Aggressive Pituitary Adenomas or Carcinomas // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol. 126, No. 3. – P. 519–525.
 9. McCormack A., Dekkers O.M., Petersenn S., Popovic V., Trouillas J., Raverot G. Treatment of aggressive pituitary tumors and carcinomas: a European Society of Endocrinology clinical practice guideline // *European Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 178(4). – P. 1–24.
 10. Raverot G., Vasiljevic A., Jouanneau E., Trouillas J. Clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumors for personalized therapeutic strategies // *Endocrine Reviews*. – 2021. – Vol. 42(2). – P. 199–239.