

УДК: 615.849:616.831-006-033.2-08

ГІПОФРАКЦІЙНА СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОХІРУРГІЯ В ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

А.Б. Грязов, В.П. Івчук

ДУ "Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України", м. Київ
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

У 20-40% онкологічних хворих злоякісні пухлини метастазують у головний мозок, що різко погіршує якість життя і скорочує його тривалість [1]. Тому пошук шляхів підвищення ефективності лікування вторинних пухлин головного мозку є актуальною проблемою нейроонкології.

Ще донедавна лікування пацієнтів із метастазами в головний мозок було симптоматичним. На сьогодні лікування цих пухлин включає: хірургічне втручання, променеви терапію та антибластичну хіміотерапію. Променеве лікування здійснюють найчастіше опроміненням всього головного мозку (ОВГМ) або поєднанням хірургічного і ОВГМ при поодиноких пухлинах, а також за допомогою стереотаксичної радіохірургії [2].

При неоперабельних метастазах доцільно поєднувати стереотаксичну радіохірургію (СРХ) і ОВГМ. Це подовжує виживаність пацієнтів із поодинокими метастазами і покращує локальний контроль у хворих з 2-3 метастазами в головний мозок [3, 4].

Прогноз лікування метастатичних пухлин СРХ залежить від розмірів пухлини і підведення тумороцидної дози для повного руйнування пухлини [5]. Але підведення такої дози часто лімітовано толерантністю оточуючих тканин [6], особливо для метастазів великих розмірів [7]. Тому пошук шляхів підвищення ефективності радіотерапії метастатичних пухлин головного мозку обумовлює його актуальність.

Одним із таких шляхів є використання гіпофракційної стереотаксичної радіохірургії (ГСРХ). При опроміненні пухлин у гіпофракційному режимі досягається ефективне ураження пухлинної тканини. При цьому не збільшується променеве ушкодження оточуючих тканин за рахунок крутого градієнту спаду дози опромінення в оточуючих тканинах [6-8].

Таким чином, ГСРХ є одним із перспективних методів лікування метастатичних пухлин головного мозку.

ГСРХ вторинних пухлин головного мозку проведена 20 хворим віком від 28 до 80 років. Середній вік становив 52 роки. Серед них було чоловіків 12, жінок 8. Метастази у цих пацієнтів були розміром від 3,5 до 6,5 см і відповідно об'ємом від 14 до 60 см³. Середній об'єм становив 42 см³. У 6 пацієнтів метастази були солітарні, у 6 – одиночними (від 2 до 3), у 8 – множинними (від 4 до 14). Первинною пухлиною

у цих осіб були: рак нирки — у 6 хворих, злоякісні пухлини легенів — у 5 пацієнтів, рак грудної залози також у 5 хворих, меланома шкіри – у 2 випадках і по одному рак шлунка і товстого кишечника.

Опромінення пухлин проводили з 5 направлень за допомогою методики Дуп ARC та з 8-12 направлень за допомогою методики IMRT, залежно від показників beamlets.

При проведенні СРХ сумарна доза опромінення становила від 21 до 40 Гр (медіана – 30 Гр), підведена за 3-5 фракцій залежно від розміру пухлини. Доза за фракцію становила від 4 до 8 Гр. Максимальна кількість фракцій залежала від розмірів метастазів та гістології первинної пухлини. Так, при лікуванні радіорезистентних метастазів меланоми призначалась РОД до 8-10 Гр, СОД — до 40 Гр (за 4-5 фракцій). При лікуванні радіочутливих метастазів раку грудної залози РОД становила 7-8 Гр, СОД — 21-24 Гр за 3 фракції.

Пухлину контурували за допомогою суміщення зображень МРТ-дослідження, які передавались на плануючу станцію і накладались на КТ-дослідження хворого в термопластичній масці. Макроскопічний об'єм пухлини визначався на плануючій станції Brain LAB. В обсяг опромінення включали візуальний об'єм пухлини (GTV) + 2 мм незміненої навколишньої тканини (PTV). Плануючий лікувальний об'єм мішені був обмежений 90% ізодозною кривою.

Після лікування пацієнти проходили обстеження через 30 днів. А потім наступні обстеження кожні 3 місяці. Ступінь регресування пухлини оцінювали згідно з критеріями REGIST за МРТ-дослідженнями:

1. Повна регресія (ПР) – зникнення пухлини на МРТ-знімках.
2. Часткова регресія (ЧР) – регрес пухлини більше 15%.
3. Прогресуюча хвороба (ПХ) – збільшення розмірів пухлини більш ніж на 15%.
4. Стабільна картина (СК). Стабільна картина визначалась в разі відсутності змін у рамках регресу чи збільшення розмірів пухлини на 15%.

Неефективним вважали лікування у випадках появи нових пухлин, які розцінювались як дистанційні рецидиви метастазів.

Ступінь токсичності на головний мозок оцінювали за шкалою RTOG. Гостра токсичність у наших хворих не спостерігалась. Відтерміновану токсичність, яка клінічно проявлялась набряком головного мозку 3-5 ступеня, спостерігали у 3 пацієнтів.

Спостереження за хворими проводились від 3 місяців до 3 років (в середньому 12 місяців).

Позитивний результат лікування досягнутий у 18 хворих. І тільки у двох пацієнтів був виявлений локальний рецидив за термін спостереження.

Найбільш радіочутливими пухлинами виявилися метастази раку грудної залози. Зазначимо, що чутливість пухлин до лікування значно підвищувалась при застосуванні радіосенсибілізатора метранідазолу. Хворі його приймали по 2 гр *per os* за 4 години до сеансу радіохірургічного лікування щоденно протягом 3 днів. При черговому дослідженні через 30 днів після закінчення лікування в однієї хворої з метастазами раку грудної залози констатували повну регресію пухлини (застосування в процесі лікування метранідазолу, рис. 1). В інших хворих з метастазами раку грудної залози, які не отримували метранідазол, строки регресії пухлини становили від 6 до 15 місяців (рис. 2).

Менш чутливими пухлинами до радіохірургічного лікування були метастази нирок. У цих хворих найчастіше досягалась часткова регресія пухлини (рис. 3) і, відповідно, стабілізація процесу протягом всього періоду спостереження (до 24 місяців).

У 8 пацієнтів із метастазами інших локалізацій первинної пухлини (злоякісні пухлини легенів, мела-

нома шкіри, рак шлунка і товстого кішечника) досягнуто також позитивного результату – часткова регресія пухлин понад 50%. Стан хворих задовільний.

Згідно з отриманими нами даними медіана виживаності становила 11,8 місяців (від 5,5 до 26 міс.). Живі на кінець першого року спостереження 17 (85%) хворих. На другому і третьому році відповідно 12 (60%) і 4 (20%) пацієнтів.

Локальний контроль пухлини відмічено у 18 (90%) хворих на першому році спостереження, на другому – у 17 (85%) і на третьому році – у 16 (80%) пацієнтів. Таким чином, гіпофракційна стереотаксична радіохірургія є ефективним методом лікування і суттєво покращує ефективність локального контролю при метастатичних пухлинах головного мозку. При цьому завдяки конформному дозовому розподілу не підвищуються побічні ефекти лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Patchell RA: *The management of brain metastases // Cancer Treat Rev.* — 2003. — 29. — P. 533-540.
2. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D: *Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and metaanalysis // Cancer Treat Rev.* — 2006. — 32. — P. 203-213.

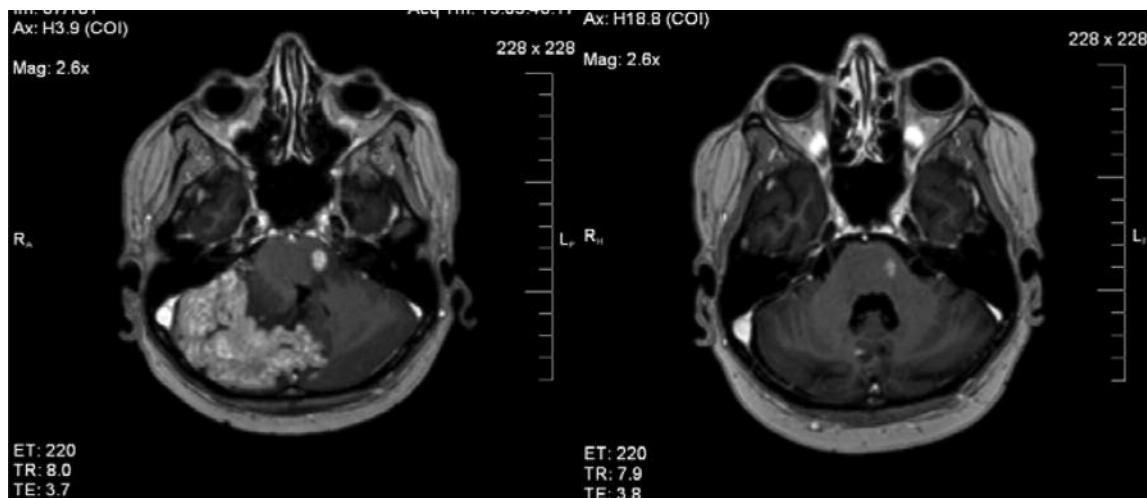


Рис. 1. Множинні метастази раку грудної залози з метастазом великих розмірів в задню черепну ямку. МРТ до лікування (а) і МРТ через 30 днів після лікування. (б) Повна регресія

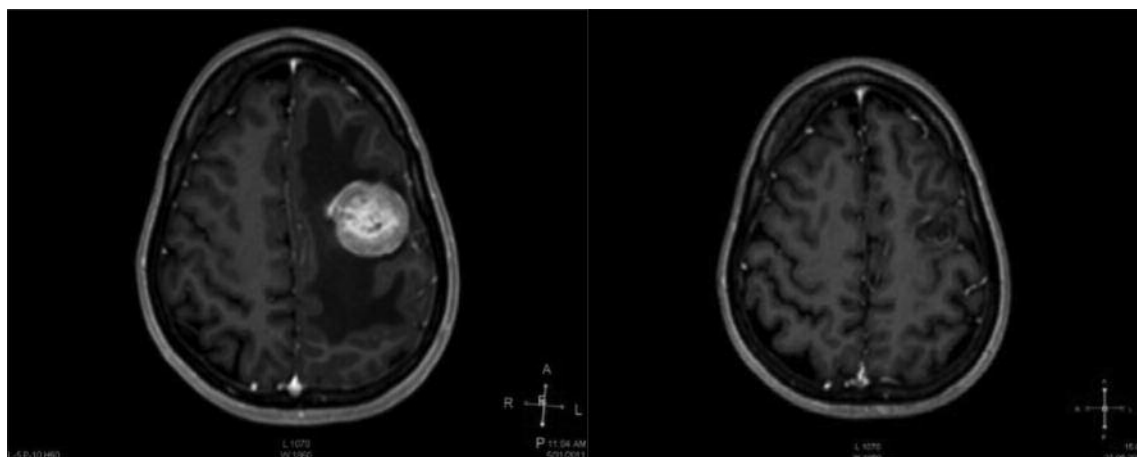


Рис. 2. Результати лікування метастазу раку грудної залози в ліву тім'яну ділянку. МРТ до лікування (а). МРТ через 15 місяців після лікування. (б) Повний регрес

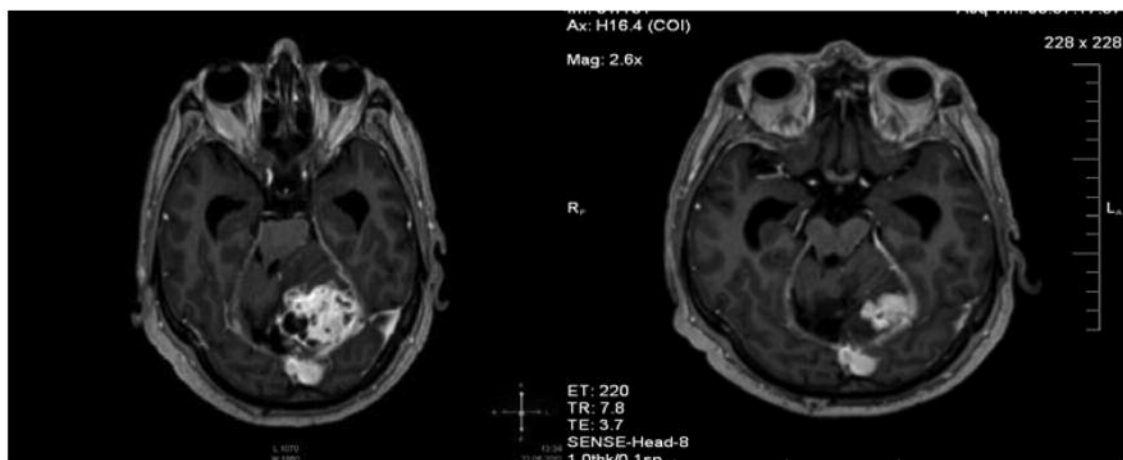


Рис. 3. Результат лікування метастазу раку нирки в ліву гемісферу мозочка. МРТ до лікування (а) МРТ через 24 місяці після лікування (б) Часткова регресія

3. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *Lancet*. — 2004. — 363. — P. 1665-1672.

4. Muller-Riemenschneider F, Bockelbrink A, Ernst I, Schwarzbach C, Vauth C, von der Schulenburg JM, Willich SN. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases // *Radiother Oncol*. — 2009. — 91. — P. 67-74.

5. Molenaar R, Wiggenraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis // *Br J Neurosurg*. — 2009. — 23. — P. 170-178.

6. Wegner RE, Leeman JE, Kabolizadeh P, Rwigema JC, Mintz AH, Burton SA, Heron DE. Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases // *Am J Clin Oncol*. — 2013 Apr 3. (Epub ahead of print).

7. Yang HC, Kano H, Lunsford LD, Niranjana A, Flickinger JC, Kondziolka D. What factors predict the response of larger brain metastases to radiosurgery? // *Neurosurgery*. — 2011. — 68. — P. 682-690.

8. Minniti G., D'Angelillo R.M., Scaringi C., Trodella L.E., Clarke E., Matteucci P., Osti M.F., Ramella S., Enrici R.M., Trodella L. Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases // *Journal of Neuro-Oncology*. — April 2014. — Vol. 117, Issue 2. — P. 295-301.

ГІПОФРАКЦІЙНА СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОХІРУРГІЯ В ЛІКУВАННІ МЕТАСТАТИЧНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

А.Б.Грязов, В.П.Івчук

Наведені результати радіохірургічного лікування 20 хворих із метастазами в головний мозок. Медіана підведеної дози становила 30 Гр (від 21 до 40 Гр) за 3-5 фракцій. 17 (85%) пацієнтів живі на першому році спостереження, 12 (60%) хворих – на другому році і 4 (20%) – на третьому. Гіпофракційна стереотаксична радіохірургія є ефективним методом лікування хворих із метастазами в головний

мозок; збільшення дози при гіпофракційній стереотаксичній хірургії покращує локальний контроль з допустимим рівнем токсичності.
Ключові слова: головний мозок, метастази, радіохірургія, гіпофракційне стереотаксичне лікування.

ГИПОФРАКЦИОННАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.Б.Грязов, В.П. Івчук

Приведены результаты радиохирургического лечения 20 больных с метастазами в головной мозг. Медиана подведенной дозы составила 30 Гр (от 21 до 40 Гр) за 3-5 фракций. 17 (85%) пациентов живы на первом году наблюдения, 12 (60%) больных – на втором году и 4 (20%) – на третьем. Гипофракционная стереотаксическая радиохирургия является эффективным методом лечения больных с метастазами в головной мозг; увеличение дозы при гипофракционной стереотаксической радиохирургии может улучшить локальный контроль с допустимым уровнем токсичности.
Ключевые слова: головной мозг, метастази, радиохирургия, гипофракционное стереотаксическое лечение.

STEREOTACTIC HYPOFRACTION RADIOSURGERY IN THE TREATMENT OF METASTATIC BRAIN TUMORS

A.B. Griazov, V.P. Ivchuk

The results of fractionated stereotactic radiosurgery (FRAS) of 20 patients with brain metastases are represented in this article. The median prescribe dose was 30.0 Gy (range – from 21 to 40 Gy) for 3-5 fractions. 17 (85%) patients were alive during first year after treatment, 12 (60%) patients – during second year 4 (20%) – third year. FRS was a safe and effective method of treatment for patients with brain metastases; dose escalation of FRS may improve local control with absence of toxic effects manifestations.
Key words: brain metastases, radiosurgery, fractionated stereotactic therapy.