

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Пилипенко Іван Миколайович

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків***Променева терапія пухлин
головного мозку: стан
нейрокогнітивних функцій****Brain tumours radiotherapy: neurocognitive
functions status**

Дистанційна променева терапія (ПТ) стала стандартним доповненням до хірургічної резекції первинних і метастатичних пухлин головного мозку. За цим протоколом ложе пухлини опромінюють високими дозами [1–8]. Для лікування пацієнтів з множинними метастазами (ММ) широко використовується опромінення всього головного мозку (ОВГМ) [9–11]. При поширеному дрібноклітинному раці легень, за якого частота ММ становить 50% і більше, застосовується профілактичне ОВГМ [12, 13]. Для численних метастазів чи надто великих для хірургії чи радіохірургії ОВГМ залишається методом вибору і засобом симптоматичної терапії у більшості випадків [14].

Радіохірургія (РХ) підтверджена як стандарт лікування солітарних метастазів. Коли зросла популярність РХ, виникла тенденція лікування пацієнтів з обмеженою кількістю метастатичних уражень мозку за допомогою РХ без ОВГМ [15]. Але цей підхід не був підтриманий, оскільки його застосування занадто збільшує вартість лікування [16].

Сторонні ефекти ПТ поділяють на дві категорії залежно від часу появи їх клінічних ознак: ранні і пізні. Ранні ефекти відбуваються протягом перших тижнів лікування і характеризуються сонливістю, головним болем, нудотою, блюванням і погіршенням фокальних неврологічних дефіцитів. Причиною цих симптомів часто є набряк мозку, і кортикостероїди можуть їх усунути. Пізня енцефалопатія, що виникає впродовж від 3 до 6 місяців по закінченні ПТ, може бути результатом дифузної демієлінізації [17]. Пізніші ефекти проявляються більше ніж через 6 місяців і, зазвичай, необоротні [18]. Симптоми варіюють від легкої втоми до втрати пам'яті і важкої деменції [19].

Часто причинами виникнення некрозу мозку стають помилки наведення струменя випромінювання при плануванні ПТ [20] та рух пацієнта за стандартних методів іммобілізації. Для РХ виникнення радіаційного некрозу залежить від дози і об'єму опромінення [21–25].

Після РХ і стереотаксичної ПТ інтракраніальних пухлин часто виникає набряк мозку [26]. Фактори сприяння його розвитку стають: парасагітальне та фронтопаріетальне розташування пухлини [27]; оклюзія сагітального синуса [28]; великий розмір пухлини [28, 29]; інвазія пухлини в кору мозку [30, 31]; менінготеліальна, перехідна і злоякісна гістологічна будова [27]; позитивний статус рецепторів естрогену і прогестерону і секреторна або екскреторна активність пухлинних клітин [32].

У пацієнтів, які отримують хемо- або радіотерапію з приводу раку, в усіх вікових діапазонах спостерігається когнітивний дефіцит [33–36]. Ці порушення в даний час стали фокусом досліджень, оскільки вони істотно впливають на якість життя [35, 37, 38]. Деякі дослідники вказують, що гострі когнітивні порушення можуть бути провісниками довготермінових синдромів деменції [39].

Зниження когнітивних функцій і дисфункції гіпофіза після опромінення голови добре задокументовані [40–43]. Нейрокогнітивні наслідки опромінення мозку у дітей були вивчені за кількома параметрами. З ОВГМ у дозі 24 Гр (з хемотерапією) з метою профілактики ураження ЦНС при гострій лімфобластній лейкемії було асоційоване скорочення коефіцієнта інтелекта по 5 роках та гіршою академічною успішністю і більшим психологічним дистресом по 15 роках після ПТ [44]. Повідомлення про токсичність були нижчі (або не виявлені) при використанні 14–18 Гр [45, 46].

Необоротні когнітивні дефекти виявлені у хворих, які отримали ОВГМ в 3–6 Гр/фракція [47]. У двох дослідженнях зі спостереженням протягом 5 років зазначено негативні когнітивні ефекти ПТ [48, 49]. Сумарні дози становили 56 і 60 Гр. Показано, що ОВГМ є більш шкідливим, ніж локальна ПТ. Факторами ризику нейрокогнітивних знижень є об'єм опромінення [50, 51] і розмір фракції [49].

Дослідники Flickinger et al. вважають, що певні ділянки (зокрема, мозолисте тіло і стовбур мозку) більш радіочутливі [52]. Аналогічної думки дотримуються Merchant et al., стверджуючи, що різні ділянки мозку, особливо супратенторіальні, відіграють особливу роль у розвитку пов'язаного з ПТ зниження когнітивних функцій [53]. Крім того, вказується, що від радіації страждають переважно гіпокампа-залежні функції навчання, пам'яті і просторової обробки інформації [54]. В дослідженнях на тваринах показано, що за таких відносно низьких доз як 2 Гр індукується апоптоз у проліферуючих клітинах гіпокампа, внаслідок чого знижуються можливості репопуляції [55].

Отже, в численних клінічних дослідженнях встановлені свідчення щодо важливості пошуку шляхів зниження ускладнень ПТ (зокрема нейрокогнітивних розладів) для збереження якості життя хворих на пухлини головного мозку. Одним із шляхів розв'язання цієї проблеми може стати створення нових еталонних схем конформного опромінення пухлин мозку, що забезпечували б мінімізацію опромінення особливо радіочутливих структур, зокрема мозолистого тіла, гіпокампа, гіпофіза тощо, і оптимізація фракціонування опромінення.

Література

1. Bindal R.K., Sawaya R.E., Leavens M. et al. *Sarcoma metastatic to the brain: Results of surgical treatment. Neurosurgery*, 1994; 35: 185–191.
2. Kumar A.J., Leeds N.E., Fuller G.N. et al. *Malignant gliomas: MR imaging spectrum of radiation therapy and chemotherapy-induced necrosis of the brain after treatment. Radiology*, 2000; 217: 377–384.
3. Epat N.J., Bilsky M., Lewis J.J. et al. *Soft tissue sarcoma brain metastases. Cancer*, 2001; 94: 2706–2711.
4. Fiveash J.B., Spencer S.A. *Role of radiation therapy and radiosurgery in glioblastoma multiforme. Cancer J*, 2003; 9: 222–229.
5. Chang J.E., Khuntia D., Robins H.I., Mehta M.P. *Radiation therapy and radiosensitizers in the treatment of glioblastoma multiforme. Clin Adv Hematol Oncol*, 2007; 5: 894–915.
6. Barajas R.F., Chang J.S., Sneed P.K., Segal M.R., McDermott M.W., Cha S. *Distinguishing recurrent intra-axial metastatic tumor from radiation necrosis following gamma knife radiosurgery using dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol*, 2009; 30: 367–372.
7. Barajas R. F., Chang J. S., Segal M. R. et al. *Differentiation of Recurrent Glioblastoma Multiforme from Radiation Necrosis after External Beam Radiation Therapy with Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging. Radiology*, 2009; 253: 486–496.
8. Mehta M. P., Shapiro W. R., Phan S. C., Gervais R. et al. *Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol.73, No.4, pp. 1069–1076, 2009.
9. Gaspar L., Scott C., Rotman M. et al. *Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37: 745–751, 1997.
10. Patchell R.A., Regine W.F. *The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. Technol Cancer Res Treat*, 2003, 2: 111–115.
11. Langer C.J., Mehta M.P. *Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. J Clin Oncol*, 2005; 23: 1–13.
12. Auferin A., Arriagada R., Pignon J. et al. *Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med* 1999; 341: 476–484.
13. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. *A randomized trial of pro-phylactic cranial irradiation (PCI) versus no PCI in extensive disease small cell lung cancer after a response to chemotherapy (EORTC 08993–22993). J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2007; 25: 4.
14. Coia L.R. *The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992, 23: 229–238.
15. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. et al. *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 randomized trial. Lancet*, 2004, 363: 1665–1672.
16. Khuntia D., Brown P., Li J., and Mehta M. P. *Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. J. Clin Oncol.* – 2006, v 24, No 8.
17. van der Kogel A.J. *Radiation-induced damage in the central nervous system: An interpretation of target cell responses. Br J Cancer Suppl*, 1986, 7: 207–217.
18. Kramer S. *The hazards of therapeutic irradiation of the central nervous system. Clin Neurosurg*, 15: 301–318, 1968.
19. Schultheiss T.E., Kun L.E., Ang K.K. et al. *Radiation response of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31: 1093–1112.
20. R. Shah, S. Vattoth, R. Jacob et al. *Radiation necrosis in the brain: imaging features and differentiation from tumor recurrence. RadioGraphics*, 2012; 32: 1343–1359.
21. Miyawaki L., Dowd C., Wara W. et al. *Five year results of LINAC radio-surgery for arteriovenous malformations: Outcome for large AVMS. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 44: 1089–1106.
22. Chin L.S., Ma L., DiBiase S. *Radiation necrosis following gamma knife surgery: A case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. J Neurosurg*, 2001; 94: 899–904.
23. Barker F.G. II, Butler W.E., Lyons S. et al. *Dose-volume prediction of radiation-related complications after proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg*, 2003; 99: 254–263.
24. Varlotta J.M., Flickinger J.C., Niranjan A. et al. *Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 57: 452–464.
25. Korytko T., Radivoyevitch T., Colussi V. et al. *12 Gy gamma knife radio-surgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 64: 419–424.
26. Kalapurakal A., Silverman C. L., Akhtar N., Laske D. W. et al. *Thomas. Intracranial meningiomas: factors that*

- influence the development of cerebral edema after stereotactic radiosurgery and radiation therapy. *Radiotherapy*, 1997; 204: 461–465.
27. Inamura T., Nishio S., Takeshita I. et al. Peritumoral brain edema in meningiomas: influence of vascular supply on its development. *Neurosurgery*, 1992; 31: 179–185.
28. Bradac G.B., Ferszt R., Bender A., Schonnen W. Peritumoral edema in meningiomas. *Neuroradiology*, 1986; 28: 304–312.
29. Maiuni F.M., Gangemi M., Cinillo S. et al. Cerebral edema associated with meningiomas. *Sung Neurol*, 1987; 27: 64–68.
30. Go K.G., Kamman R.L., Wilkink J.T., Mooyaant E.L. A study on peritumoral brain edema around meningiomas by MRI and contrast CT. *Acta Neurochirurgica Suppl*, 1994; 60: 365–368.
31. Ohno K., Matushima Y., Aoyagi J. et al. Peritumoral cerebral edema in meningiomas: the role of the tumor-brain interface. *Clin Neurol Neurosurg*, 1992; 94: 291–295.
32. Benzel E.C., Gelden F.B. Correlation between sex hormone binding and peri-tumoral edema in intracranial meningiomas. *Neurosurgery*, 1988; 23: 169–174.
33. Komaki R., Meyers C.A., Shin D.M. et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33: 179–182.
34. Anderson V., Godber T., Smibert E. et al. Neurobehavioral sequelae following cranial irradiation and chemotherapy in children: An analysis of risk factors. *Pediatr Rehabil* 1997; 1: 63–76.
35. Meyers C.A. Neurocognitive dysfunction in cancer patients. *Oncology (Huntingt)*, 2000; 14: 75–79, 81, 82, 85.
36. Mehta M.P., Rodrigus P., Terhaard C.H. et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 2529–2536.
37. Weitzner M.A., Meyers C.A. Cognitive functioning and quality of life in malignant glioma patients: A review of the literature. *Psychooncology*, 1997; 6: 169–177.
38. Schmidinger M., Linzmayer L., Becherer A. et al. Psychometric and quality-of-life assessment in long-term glioblastoma survivors. *J Neurooncol*, 2003; 63: 55–61.
39. Heflin L.H., Meyerowitz B.E., Hall P. et al. Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 854–856.
40. Broadbent V.A., Barnes N.D., Wheeler T.K. Medulloblastoma in childhood: long term results of treatment. *Cancer*, 1981; 48: 26–30.
41. Silverman C.L., Simpson J.R. Cerebellar medulloblastoma: the importance of posterior fossa dose to survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8: 1869–1876.
42. Duffner P.K., Cohen M.E., Thomas P. Late effects of treatment on the intelligence of children with posterior fossa tumors. *Cancer*, 1983; 51: 233–231.
43. Dhellemmes P., Demaille M.C., Lejeune J.P. et al. Cerebellar medulloblastoma: results of multidisciplinary treatment. *Surg Neurol*, 1986; 25: 290–294.
44. Hill J.M., Kornblith A.B., Jones D. et al. A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. *Cancer*, 1998; 82: 208–218.
45. Smibert E., Anderson V., Godber T. et al. Risk factors for intellectual and educational sequelae of cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer*, 1996; 73: 825–830.
46. Waber D.P., Turek J., Catania L. et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: Findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 4914–4921.
47. DeAngelis L.M., Delattre J.Y., Posner J.B. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*, 1989; 39: 789–796.
48. Surma-aho O., Niemela M., Vilkki J. et al. Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology*, 2001; 56: 1285–1290.
49. Klein M., Heimans J., Aaronson N. et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: A comparative study. *Lancet*, 2002; 360: 1361–1368.
50. Kleinberg L., Wallner K., Malkin M.G. Good performance status of long-term disease-free survivors of intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 26: 129–133.
51. Gregor A., Cull A., Traynor E. et al. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: Relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol*, 1996; 41: 55–59.
52. Flickinger J.C., Kondziolka D., Maitz A.H. et al. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: How location affects outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 40: 273–278.
53. Merchant TE, Kiehna EN, Li C. et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006; 65: 210–221.
54. Monje M. L., Palmer T. Radiation injury and neurogenesis. *Curr Opin Neurol*, 2003; 16: 129–134.
55. Peissner W., Kocher M, Treuer H. et al. Ionizing radiation-induced apoptosis of proliferating stem cells in the dentate gyrus of the adult rat hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999; 71: 61–68.

Надходження до редакції 10.02.2014.

Прийнято 11.02.2014.

Адреса для листування:

Пилипенко Іван Миколайович,
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України»,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна