

# ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ІЗ ПЕРВИННИМИ ТА МЕТАСТАТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Променева терапія відіграє одну з провідних ролей у лікуванні пацієнтів з пухлинами головного мозку. Використання сучасного обладнання та методик опромінення дозволяє проводити променеву терапію у максимальній кількості хворих із первинними та метастатичними пухлинами головного мозку без виражених променевих реакцій і ускладнень.

Пухлини головного мозку становлять 1,8–2,3% від загальної кількості онкологічних захворювань. Частота виявлення пухлин головного мозку у різних країнах коливається від 2,5 до 16,5 особи на 100 тис. населення. У структурі первинних пухлин головного мозку переважають гліоми, друге місце за частотою займають оболонкові пухлини (менінгіоми), порівняно рідко зустрічаються інші пухлини: невриноми, аденоми гіпофіза, парагангліоми та ін. Основною проблемою дитячої нейроонкології залишаються ембріональні пухлини, які також діагностують і в дорослих. Метастатичні пухлини головного мозку виявляють у 5–10 разів частіше, ніж первинні.

Основними методами лікування хворих із пухлинами головного мозку залишаються хірургічний і радіологічний, а також хіміотерапія при злоякісних процесах. Треба зазначити, що променеву терапію застосовують як при злоякісних, так і при доброякісних пухлинах у разі їх злоякісного перебігу в черепній коробці.

Проведення променевої терапії передбачає високий ступінь індивідуалізації режимів фракціонування і обсягів опромінення з урахуванням гістологічної структури пухлини, особливостей розвитку і стадії пухлинного процесу, клінічних проявів захворювання, соматичного статусу та стану хворого.

Оптимізації обсягу опромінення на сьогодні можна досягти за допомогою сучасної радіотерапевтичної апаратури — лінійних прискорювачів, оснащених багатопелюстковими коліматаорами, рентгенівськими симуляторами, трьох- або чотиривимірними плануючими системами.

Складними проблемами при проведенні променевої терапії є радіорезистентність пухлини і променеві реакції з боку здорової мозкової тканини. Під-

вищення чутливості пухлинних клітин до опромінення можна досягати за допомогою радіопотенціювання.

У цей час у променевій терапії для радіопотенціювання широко застосовують різні лікарські засоби. До них належать антиметаболіти, алкілувальні препарати, протипухлинні антибіотики, гормональні препарати. Аналіз віддалених результатів дозволяє зробити висновок, що комбінація лікарських препаратів з променевою терапією є ефективною стратегією в лікуванні при злоякісних новоутвореннях.

Темодал® (темозолomid) — перший препарат, зареєстрований для лікування пацієнтів зі злоякісними гліомами за останні 20 років. Темодал® — це цитостатичний алкілувальний препарат другого покоління, який належить до класу імідазотетразинів. Основним механізмом дії препарату Темодал® є метилювання ДНК, що забезпечує протипухлинний ефект.

Перевагою Темодалу® є його здатність до спонтанного перетворення на активний метаболіт без необхідності додаткової активації в печінці. Важливою властивістю препарату Темодал® є здатність легко проникати через гематоенцефалічний бар'єр і вибірково накопичуватися в тканині пухлини. Крім того, не можна не підкреслити його 100% біодоступність.

За період з вересня 2006 р. по грудень 2011 р. в Донецькому обласному протипухлинному центрі одержали лікування 1052 хворих з первинними і метастатичними пухлинами головного мозку: 981 дорослий пацієнт і 71 дитина (до 18 років). Із них 538 (51,1%) жіночої статі та 514 (48,9%) — чоловічої. Вік хворих становив від 1 до 82 років, середній — 38,7 року.

Метастази пухлин інших локалізацій у головний мозок діагностовано у 63 (6,0%) пацієнтів.

Із 989 пролікованих хворих із первинними пухлинами головного мозку 763 (77,1%) мають підтвердження гістологічної будови пухлини шляхом оперативного лікування або біопсії. У 226 (22,9%) пацієнтів діагноз встановлювали на підставі комп'ютерної (КТ) і/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) та висновку нейрохірурга.

Серед 763 гістологічних висновків частіше зустрічалася гліобластома — 252 (33,0%), рідше — анапластична астроцитома G3 — 207 (27,1%), олігодендрогліома — 53 (7,0%), медулобластома — 51 (6,7%), менингіома — 40 (5,2%), анапластична олігодендрогліома G3 — 28 (3,7%), астроцитома G1-2 — 19 (2,5%), аденома гіпофіза (рецидивна) — 19 (2,5%), анапластична менингіома G3 — 15 (2,0%), невринома — 14 (1,8%), епендимома — 11 (1,4%), саркома — 10 (1,3%), епендимобластома — 10 (1,3%), пінеобластома — 8 (1,0%), гемангіобластома (ангіома, ангіоретикульома) — 6 (0,8%), інтракраніальна карцинома — 6 (0,8%), лімфома — 6 (0,8%), пінеоцитома — 5 (0,7%), хордома — 2 (0,3%), злоякісна мезенхіома — 1 (0,1%).

Локалізація патологічних осередків у пацієнтів з первинними пухлинами головного мозку за даними МРТ- або КТ-досліджень: стовбур мозку — 44 (4,6%), мозочок — 83 (8,4%), задня черепна ямка — 19 (1,9%), третій шлуночок — 28 (2,8%), лівий бічний шлуночок — 9 (0,9%), правий бічний шлуночок — 9 (0,9%), супра- і параселлярна ділянка — 51 (5,2%), підкіркові ядра — 14 (1,4%), лобова частка зліва — 89 (9,0%), лобова частка справа — 81 (8,2%), ліва скронева ділянка — 69 (7,0%), права скронева ділянка — 64 (6,5%), ліва тім'яна частка — 44 (4,4%), права тім'яна частка — 39 (3,9%), потилична частка — 25 (2,5%), 2 і більше частки або ділянки — 321 (32,4%).

Топометричну підготовку та планування променевої терапії на лінійних прискорювачах здійснювали за наступними етапами:

**КТ-розмітка.** Пацієнту у фіксованому положенні виконували ряд послідовних КТ-знімків головного мозку і черепної коробки. Одержані у цифровому вигляді зображення по локальній мережі передавали на робочу станцію, оснащену спеціалізованою системою планування «Eclipse».

**Топометрична розмітка.** Лікар-топометрист на цифрових знімках у системі планування наносив структури, критичні органи та межі самої пухлини (СТV).

**Оконтурювання.** Лікар-радіолог поверх зображення меж пухлини наносив необхідний об'єм опромінення (РТV) на кожному знімку. Межі РТВ від СТV відрізнялися залежно від нозологічної одиниці — від 3 мм при доброякісних утвореннях до 2 см — при гліобластомах.

При ембріональних пухлинах та метастатичному ураженні на першому етапі оконтурювали весь об'єм головного мозку.

**Планування.** Інженери (медичні фізики) проводили розрахунки та визначали оптимальні поля опромінення і кути їх підведення.

**Симуляція.** Під контролем рентгенівського симулятора здійснюють зіставлення плану опромінення з тілом пацієнта. По проекції лазерних пучків на шкіру наносять мітки, по яких проводитимуть укладання пацієнта для сеансів опромінення.

Безпосередньо сеанси опромінення здійснювали на лінійних прискорювачах VARIAN CLINAC 600C та CLINAC 2100CD, оснащених багатопелюстковими коліматорами, які дозволяють формувати індивідуальні поля опромінення. Прискорювач CLINAC 2100CD також додатково забезпечений рентгенівською системою «Portal vision», яка дозволяє здійснювати контроль якості під час сеансу опромінення.

Із 989 пацієнтів з первинними пухлинами головного мозку — 551 (55,7%) одержав післяопераційні курси дистанційної променевої терапії на ложе видаленої пухлини; за краніоспінальною методикою проліковано 69 (7,0%) хворих; 82 (8,3%) пацієнти отримали лікування з приводу рецидивів пухлини, із них у 41 раніше застосовували променеву терапію в сумарній дозі від 40 до 60 Гр; 287 (29,0%) хворих одержали променеву лікування в самостійному режимі.

Променеву терапію проводили: в 1 етап — 563 (56,9%) випадки, 2 етапи — 426 (43,1%) випадків; у нижчеперелічених режимах: 839 (84,9%) — методом класичного фракціонування, 124 (12,5%) — з використанням середніх фракцій (2,5–3 Гр), 26 (2,6%) — із застосуванням мультифракціонування (1–1,5 Гр 2 рази на день). Вибір методики опромінення залежав від розмірів і локалізації пухлини, гістологічної структури, загальносоматичного стану.

«Розщеплення» курсу променевої терапії обирали при:

- розмірах пухлини >6 см в найбільшому вимірі;
- стисканні шлуночків мозку;
- ознаках набряку мозку на КТ або МРТ;
- локалізації пухлини в стовбурі мозку і мозочку;
- ослабленому стані пацієнта.

У такому разі на першому етапі сумарну вогнищеву дозу (СВД) доводили до 40 Гр з подальшою 3-тижневою перервою в променевому лікуванні. Потім проводили повторні КТ-розмітку і планування, в ході яких оцінювали динаміку процесу і можливе зменшення обсягу опромінення при зменшенні пухлини. Другий етап — до СВД 60–70 Гр.

СВД при всіх методиках для пацієнтів, які раніше не одержували променеву терапію, була ізофективною — 60–72 Гр класичного фракціонування. Для хворих з рецидивними пухлинами головного мозку, які мали в анамнезі променеве лікування, СВД становила 40–60 Гр класичного фракціонування. У пацієнтів дитячого віку до 14 років опромінення проводили в разовій вогнищевій дозі (РВД) 1,8–50,4 Гр на вогнище та при необхідності — до СВД 30 Гр на спинномозковий канал.

При метастазах у головному мозку пацієнти одержували опромінення всього об'єму головного мозку до СВД 20–30 Гр. Окремо на вогнища на другому етапі СВД доведено до 50–60 Гр.

Хіміопроменеве лікування — променева терапія на тлі прийому препарату Темодал® отримували 78 пацієнтів з гліомами високого ступеня злоякісності і метастатичним ураженням головного мозку.

У цій групі хворих не спостерігалося жодних значних токсичних проявів з боку ШКТ та кровотворної системи. Нудота купірувалася прийомом антиеметиків.

Схема хіміопроменевого лікування: дистанційна променева терапія РВД 2 Гр, СВД 60 Гр на фоні темозоломиду 75 мг/м<sup>2</sup> протягом усього курсу ПТ, з подальшими ад'ювантними курсами препаратом Темодал®.

Лікування в повному обсязі проведено у 1037 (98,6%) зі 1052 хворих. Променеве лікування проходило на фоні призначення протинабрякової терапії протягом усього курсу променевої терапії: стероїдні протизапальні засоби (дексаметазон), діуретики (ацетазоламід). При збільшенні вираженості загально-мозкової симптоматики додатково призначали осмотичні діуретики (маніт) і ангіопротектори (L-лізину есцинат). Безпосередні променеві реакції носили зворотній характер і проявлялися у вигляді посилення загально-мозкових симптомів, таких як головний біль, запаморочення, нудота, блювання. Призначення симптоматичної, протинабрякової, нейрометаболічної терапії в більшості випадків зменшувало вираженість променевої реакції. У 61 (5,8%) пацієнта відзначали судомний синдром, проте при призначенні протисудомної терапії вдалося закінчити променеве лікування без тривалих перерв.

У 14 (1,3%) хворих не вдалося провести повний курс променевого лікування у зв'язку з клінічною картиною набряку мозку, вираженість якої посилилася. У 1 (0,1%) пацієнта у процесі лікування відкрілася шлункова кровотеча, що було викликано тривалим застосуванням стероїдних протизапальних засобів. Для зниження ризику розвитку цього загрозливого стану пацієнти групи ризику з виразковою хворобою або гастритом

в анамнезі одержували інгібітори протонної помпи (омепразол) або антагоністи гістамінових рецепторів (фамотидин).

Катамнез простежувався у всій групі пацієнтів на підставі очних консультацій, а також за телефоном. МРТ-дослідження з контрастуванням рекомендували через 2 міс після опромінення, потім з інтервалом 3 міс протягом 1-го року спостережень. Відзначено загальну 1-річну виживаність пацієнтів, пролікованих до 2011 р. за групами: доброякісні пухлини головного мозку (менінгіоми, аденоми гіпофіза, невриноми, гемангіобластоми, епендиміоми, пінеоцити) — 99%, ембріональні пухлини (медуллобластоми, епендимобластоми) і пінеобластоми — 91%, низькозлоякісні гліоми (астроцити G1-2, олігодендрогліоми) та хордоми — 96%, високозлоякісні пухлини (анапластичні астроцити G3, анапластичні олігодендрогліоми G3, анапластичні менінгіоми G3, саркоми, інтракраніальні карциноми, лімфоми, злоякісні мезенхімоми) — 74%, пухлини без верифікованої гістологічної структури — 89%, метастатичні — 58%.

Використання сучасних багатопільних методів опромінення, із застосуванням

багатопелюсткового коліматора, системи планування, а також призначення супутньої терапії дозволяє проводити променевою терапію в максимальній кількості хворих із первинними пухлинами головного мозку до СОД 60–72 Гр без виражених променеви реакцій і ускладнень.

Променева терапія може бути використана в лікуванні пацієнтів як зі злоякісними пухлинами, так і доброякісними при рецидивах, нерадикальному видаленні чи відмові від оперативного лікування.

Основним критерієм прогнозу при пухлинах головного мозку є гістологічна структура процесу від найбільш сприятливого перебігу при доброякісних пухлинах до найбільш несприятливого при гліобластоми та метастатичному ураженні пухлин інших локалізацій.

Перспективним напрямком у комплексному лікуванні хворих із гліомами високого ступеня злоякісності (Grade III–IV) є застосування темозоломід у протягом курсу променевого лікування, а також після нього в ад'ювантному режимі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Розуменко В.Д. (2002) Епидемиологія опухолей головного мозка: статистические факторы. Укр. нейрохірургічний журнал, 3: 47–48.
2. Лазар Д.А. (2002) Роль лучевой терапии при комбинированном лечении злокачественных опухолей головного мозга. Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика: 95–102.
3. Лазар Д.А. (2004) Современные подходы к лечению злокачественных опухолей головного мозга: возможности и перспективы. Український медичний часопис, 3(41): 87–94.
4. Гальперин Э.К., Констаин Л.И., Констаин Л.С., Кан Л.Е. (1999) Лучевая терапия в детской онкологии. Пер. с англ.: 50–177.
5. Олюшин В.Е. (2005) Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных. Нейрохирургия, 4: 41–47.
6. Машко Д.Е., Олюшин В.Е., Улитин А.Ю. (2008) Современный классификационный подход к опухолям центральной нервной системы. Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, 2: 45–49.
7. Справочник по классификации злокачественных опухолей (2007). Официальные рекомендации Американской объединенной комиссии по злокачественным новообразованиям. Пер. с англ.: 388–399.

*Ця інформація надана в якості інформаційної підтримки лікарям. Судження, викладені в матеріалі, відображають точку зору авторів і не обов'язково збігаються з точкою зору компанії MSD. Матеріал призначений для спеціалістів сфери охорони здоров'я і тільки для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах або для публікації в спеціалізованих виданнях.*

### Лучевая терапия в лечении больных с первичными и метастатическими опухолями головного мозга

*Н.Г. Семикоз*

*Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького  
Донецкий областной противоопухолевый центр*

**Резюме.** Лучевая терапия играет одну из ведущих ролей в лечении пациентов с опухолями головного мозга. Использование современного оборудования и методик облучения позволяет проводить лучевую терапию у максимального количества больных с первичными и метастатическими опухолями головного мозга без выраженных лучевых реакций и осложнений.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, лучевая терапия, линейные ускорители.

### Radiation therapy in treatment of patients with primary and metastatic brain tumors

*N.G. Semikoz*

*Maxim Gorky Donetsk National Medical University  
Donetsk regional antitumor center*

**Summary.** Radiation therapy is of primary importance in the treatment of patients with brain tumors. The modern equipment and techniques of irradiation allows to apply the radiation therapy in the maximum number of patients with primary and metastatic brain tumors without the expressed radiation reactions and complications.

**Key words:** brain tumors, radiation therapy, linear accelerators.

#### Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

ТЕМОДАЛ®. Р.п. МОЗ України № УА/4893/02/01. Склад. 1 капсула містить 5 мг, 20 мг, 100 мг, 140 мг, 180 мг або 250 мг темозоломід. Код АТС. L01A X03. **Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. **Фармакологічні властивості.** Темодал® (темозоломід) — це імідазотетразинний алкілюючий засіб з протипухлинною активністю. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з уперше виявленою мультиформною гліобластоною у супроводі радіотерапії та потім як монотерапія; дітей у віці старше 3 років і дорослих пацієнтів зі злоякісною гліоною у формі мультиформної гліобластоми або анапластичної астроцитиоми

за наявності рецидиву або прогресування захворювання після стандартної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату або дакарбазину; пацієнти з ознаками вираженої мієлосупресії. **Побічні реакції.** Нудота, блювання, запор, анорексія, головний біль і втома, інфекція, простий герпес, інфекція ран, фарингіт, кандидоз ротової порожнини, лейкопенія, лімфопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, гіпокаліємія, підвищення рівня лужної фосфатази, збільшення маси тіла та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Оріон Фарма, Фінляндія. **Повна інформація про застосування лікарського засобу та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Перед призначенням препарату Темодал® обов'язково ознайомтеся з інструкцією.**