

Д.А. Лазар, Т.М. Говоруха, Д.С. Мечев

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ,

Київська міська онкологічна лікарня

## Комплексне лікування дітей, хворих на злоякісні пухлини головного мозку, з використанням фотонного гіперфракціонованого випромінювання на фоні хемотерапії темозоломідом

### Complex treatment of children with brain malignancies using photon hyperfractionated radiation with chemotherapy Temozolomid

**Summary.** In children with brain malignancies, hyperfractionated radiation therapy with spatial-temporal dose optimization using linear accelerator with three-dimensional planning and accurate patient fixation as well as administration of Temozolomid during the course of treatment allows to improve general two-year survival without increase in radiation reactions and lesions.

**Key words:** brain malignancies in children, hyperfractionated radiation therapy on linear accelerator, chemotherapy with Temozolomid.

**Резюме.** При злокачественных опухолях головного мозга у детей гиперфракционированная лучевая терапия с пространственно-временной оптимизацией дозы на линейном ускорителе с использованием трехмерного планирования и точной фиксации пациента, а также с приемом темозоломида в течение лечения позволяет увеличить общую двухгодичную выживаемость без увеличения лучевых реакций и повреждений.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли головного мозга у детей, гиперфракционированная лучевая терапия на линейном ускорителе, химиотерапия темозоломидом.

**Ключові слова:** злоякісні пухлини головного мозку у дітей, гіперфракціонована променева терапія на лінійному прискорювачі, хемотерапія темозоломідом.

Лікування пухлин головного мозку (ПГМ) здійснюють за допомогою трьох основних методів: хірургічного, променевого та хемотерапевтичного [1–3]. Окремо кожний з них недостатньо ефективний для лікування пухлин даної локалізації. Удосконалення сучасної радіотерапевтичної техніки (3D-планування, лінійних прискорювачів, гамма- та кібер-ножів) надає додаткових можливостей у комплексному лікуванні злоякісних ПГМ. Використання при топометричній підготовці до опромінювання сучасних спіральних КТ, МРТ, ПЕТ у поєднанні з комп'ютерним програмним забезпеченням дозволяє провести об'ємне 3D-планування — основу для вдосконалення контактних і, особливо, дистанційних видів ПТ. Більш широке використання лінійних прискорювачів з багатопелюстковими коліматорами в поєднанні з об'ємним 3D-плануванням, ретельною фіксацією пацієнта і періодичним контролем точності виконання ПТ відповідає умовам сучасної конформної ПТ та опромінення з модульованою інтенсивністю (IMRT). Реалізація цього принципу дозволила створити максимальний градієнт поглинутої дози на межі пухлина — здорова тканина. Використання технологій ПТ на основі 3D-планування (конформного, IMRT) уможливило збільшення сумарної осередкової дози (СОД) при гіперфракціонованому опроміненні до 74–90 Гр без підвищення частоти променевих реакцій та ускладнень

у навколишніх здорових тканинах, підвищуючи ймовірність радикального контролю над пухлиною [4–6]. Це однією технологією променевого лікування, яку використовують уже багато років при опромінюванні невеликих за розміром (не більше 3 см) первинних та метастатичних пухлин головного мозку, є стереотаксичне опромінювання. Лікування здійснюють за допомогою апаратів «Гамма-ніж» і «Кібер-ніж», що дозволяє підвести осередкову дозу, еквівалентну 60–100 Гр за 1–5 фракцій. Сучасні лінійні прискорювачі з багатопелюстковими коліматорами та шириною пелюстки менше 0,5 см дозволяють перенести технологію високоточного стереотаксичного зовнішнього конформного опромінювання на новоутвори розмірами до 3–4 см. Це особливо актуально при лікуванні ПГМ, які межують із критичними структурами мозку: хіазмою, зоровим нервом, гіпофізом, кристаликом, стовбуром мозку [7–9]. Особливого значення конформна ПТ набуває при лікуванні дітей зі злоякісними ПГМ, з огляду на такі особливості дитячого організму:

при плануванні ПТ у дітей насамперед доводиться враховувати той факт, що організм хворого перебуває в стадії росту і розвитку, і при цьому різні органи і тканини мають різний ступінь радіочутливості;

відносно невеликі розміри головного мозку та його співвідношення з розмірами новоутвору;

схильність більшості ПГМ до поширення субарахноїдальним простором, що потребує застосування методики краніоспінального опромінювання;

застосування більш низьких разових та сумарних осередкових доз порівняно з дорослими пацієнтами; певні складнощі порівняно з дорослими при позиціонуванні та фіксації дитини під час опромінювання.

З огляду на зазначене, особливу увагу слід приділяти плануванню ПТ з метою максимального зниження променевого навантаження на пухлинний осередок, навколишні здорові органи і тканини, щоб запобігти не тільки розвиткові променевих реакцій та ускладнень, але й порушенням росту і розвитку дитячого організму.

Згідно з висновком експертів ВООЗ, успіх ПТ приблизно на 50 % залежить від радіочутливості пухлини, на 25 % — від апаратного забезпечення і на 25 % — від вибору раціонального плану лікування та точності його відтворення від сеансу до сеансу опромінювання. Тому передпроменева підготовка є вкрай важливим етапом ПТ зазначених хворих. Помилка, пропущена при підготовці до опромінювання, веде до систематичного відхилення та повторюється при кожному сеансі лікування, що істотно впливає на його результати.

Основне завдання планування ПТ полягає в тому, щоб з урахуванням індивідуальної анатомо-топометричної інформації, радіобіологічних особливостей і припустимих рівнів променевого навантаження на критичні органи вибрати найоптимальніший план опромінювання [6, 10].

Сучасне радіотерапевтичне обладнання, за рахунок використання тривимірного планування (3D), дозво-

ляє перейти від застосовуваних раніше розрахунків розподілу доз одноплощинними зрізами тіла на рівні середини мішені до об'ємного тривимірного планування, що, в свою чергу, дає можливість створити необхідний дозовий розподіл у всьому об'ємі мішені.

Метою дослідження є підвищення ефективності лікування дітей, хворих на злоякісні ПГМ, за рахунок застосування тривимірного планування опромінювання та використання гальмівного випромінювання на фоні хемотерапії темозоломідом.

З травня 2007 р. по квітень 2009 р. в радіологічному відділенні променевої терапії Київської міської онкологічної лікарні (КМОЛ) проліковано 17 дітей з ПГМ (9 хлопчиків та 8 дівчинок). З них з приводу медулобластоми задньої черепної ямки — 5 пацієнтів, анапластичної астроцитомі — 4, астроцитомі II ст. злоякісності — 1, епендимомі — 1, анапластичної олігодендрогліомі — 1, дифузної гліоми стовбура головного мозку — 4 (без верифікації), тератоми третього шлуночка — 1.

У 4 пацієнтів діагноз не був верифікований у зв'язку з високим ризиком післяопераційних ускладнень, решта пацієнтів були прооперовані в об'ємі тотального або субтотального видалення ПГМ.

Лікування проводили на лінійному прискорювачі ONCOR фірми Siemens з використанням фотонного опромінювання енергією 6 та 15 МеВ. Топометричну підготовку виконували на СКТ-симуляторі SOMATOM DUO з використанням фіксуючих та позиціонуючих пристроїв (підголівники, фіксуючі маски). Розрахунки проводили за допомогою планувальної системи ХІО.

При проведенні опромінювання використовували гіперфракціоновану ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози. Остання та розміри полів опромінювання залежали від гістологічної форми, локалізації пухлини та віку дитини. Разова осередкова доза становила 1,1 Гр двічі на добу з інтервалом 4–5 годин між сеансами. Сумарна осередкова доза була у межах 55–65 Гр.

Променеву терапію у пацієнтів з гістологічно встановленою анапластичною астроцитомою, гліобластомою проводили на фоні хемотерапії темозоломідом 75 мг/м<sup>2</sup> протягом усього курсу ПТ.

Контрольну групу хворих склали 40 дітей з відповідними гістологічними формами та локалізаціями злоякісних ПГМ, які отримували традиційну ПТ на гамма-терапевтичних апаратах РОКУС-М та АГАТ-Р з разовою осередковою дозою 1,4 або 1,8 Гр, залежно від віку дитини, до СОД 50–55 Гр.

Попередній аналіз матеріалів проведеного дослідження показав, що всі хворі отримали гіперфракціоновану ПТ в повному (запланованому) обсязі без перерви у лікуванні. Гіперфракціонована ПТ дозволила підвести СОД на 10–15 Гр вище, ніж традиційне опромінювання, без збільшення кількості променевих реакцій або ускладнень.

Застосування хемотерапії темозоломідом на фоні гіперфракціонованого опромінювання не підвищило

загальної токсичності лікування. Протягом періоду спостереження за хворими, які отримали фотонну ПТ за гіперфракціонованою методикою на фоні хемотерапії темозоломідом (з травня 2007 р.), 1 помер від прогресування хвороби, ще в 1 пацієнтки діагностовано рецидив. У решти хворих не було констатовано рецидиву або продовженого росту новоутвору. За даними КТ або МРТ, у 15 хворих дітей відзначено стабілізацію процесу. Якість життя пацієнтів за шкалою Lansky зросла до 70–90 балів.

Порівняно з вищезазначеним періодом при аналогічному терміні спостереження у хворих контрольної групи було констатовано значно гірші результати: 10 пацієнтів (25 %) померли від пролонгації хвороби; у 5 (12,5 %) на даний час за даними КТ або МРТ-досліджень зафіксовано рецидиви новоутворів; ще в 1 пацієнта (2,5 %) встановлено часткову атрофію зорових нервів після проведеної ПТ з приводу анапластичної астроцитомі лівої скронево-тім'яної частки головного мозку.

Крім того, гіперфракціонована ПТ на фоні хемотерапії темозоломідом дозволила збільшити дворічну виживаність хворих дітей з 75 до 90 % та практично звести нанівець променеві реакції й ушкодження.

Дослідження за запропонованою комплексною схемою лікування дітей, хворих на злоякісні ПГМ, продовжується з поглибленим аналізом отриманих результатів.

Отже, гіперфракціонована ПТ з просторово-часовою оптимізацією дози на лінійному прискорювачі дозволяє збільшити СОД з 55 Гр до 65 Гр, не підвищуючи при цьому толерантної дози на критичні структури головного мозку.

Використання тривимірного планування (3D), фіксуючих та позиціонуючих пристроїв дає можливість забезпечити конформність опромінення, що, в свою чергу, підвищує ефективність лікування без збільшення променевих реакцій та ускладнень.

Незначна гемотоксичність темозоломідом дає можливість застосовувати його в комплексному та комбінованому лікуванні пацієнтів з анапластичною астроцитомою та гліобластомою.

Комплексне застосування гіперфракціонованої ПТ та хемотерапії темозоломідом підвищує середню дворічну виживаність хворих дітей з 75 до 90 % та зменшує кількість рецидивів захворювання з 12,5 до 5,8 %.

### Література

1. Желудкова О.Г., Тарасова И.С., Горбатов С.В. // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 356–359.
2. Дукач В.А., Білинський Б.Т. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 174–176.
3. Гальперин Э.К., Констайн Л.С. и др. *Лучевая терапия в детской онкологии.* — 1999. — С. 123–163.
4. Лазар Д.А., Мечев Д.С., Чеботарьова Т.І. // *Промен. диагн., промен. тер.* — 2006. — № 2. — С. 75–77.
5. Лазар Д.А. // *УРЖ.* — 2004. — Т. XII, вип. 3. — С. 260–265.
6. Акимов А.А., Ильин Н.В. // *Вопр. онкол.* — 2005. — Т. 51, № 6. — С. 647–654.
7. Чеботарьова Т.І., Лазар Д.А., Івчук В.П. // *УРЖ.* — 2003. — Т. XI, вип. 2. — С. 236–238.
8. Морозова С.К., Бегун И.В., Спивак Л.В. // *Вопр. онкол.* — 2002. — Т. 48, № 3. — С. 361–365.

9. Щербенко О.И., Пархоменко Р.А., Говорина Е.В. и др. // Там же. — 2000. — Т. 46, № 6. — С. 724–727.  
10. Синайко В.В. // Онкол. журн. — 2007. — № 2. — С. 85–93.

Т.М. Литвинова, И.А. Косенко, Л.А. Фурманчук,  
Г.К.Таргонская

ГУ «Республиканский научно-практический  
центр онкологии и медицинской радиологии  
им. Н.Н. Александрова»,  
Минск, Республика Беларусь

## **Снижение лучевых реакций и осложнений с помощью внутривенного лазерного облучения крови**

### **Reduction of radiation reactions and complications with intravenous blood laser irradiation**

**Summary.** The changes in the number of radiation complications at combination treatment of the patients with uterine body cancer and intravenous laser irradiation of the blood were investigated. The obtained findings were compared with the results of treatment without laser hemotherapy.

**Key words:** blood, intravenous laser irradiation, reduction of radiation complications.

**Резюме.** Досліджено зміну кількості променеви́х ускладнень при комбінованому лікуванні хворих на рак тіла матки з процедурою внутривенного лазерного опромінювання крові й проведено порівняння отриманих даних з результатами лікування без лазерної гемотерапії.

**Ключові слова:** кров, внутривенне лазерне опромінення, зниження променеви́х реакцій, зменшення променеви́х ускладнень.

**Ключевые слова:** кровь, внутривенное лазерное облучение, снижение лучевых реакций, уменьшение лучевых осложнений.

Для комбинированного лечения больных раком тела матки (РТМ), одним из компонентов которого в большинстве случаев является дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) органов малого таза, характерно возникновение лучевых реакций и осложнений со стороны здоровых тканей, окружающих опухолевый очаг. К ним относят реакции и осложнения со стороны кожи, подкожно-жировой клетчатки, крови, органов желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы [1–5]. Эти побочные эффекты специального лечения ухудшают качество жизни больных и препятствуют подведению запланированных канцерцидных доз, что может привести к неизлеченности злокачественного процесса.

Медикаментозное лечение радиационных повреждений в большинстве случаев малоэффективно, что свидетельствует о необходимости поиска новых средств, обладающих широким спектром действия. К последним можно отнести физиотерапевтический метод внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), который в последние годы используется для лечения целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов желудочно-кишечного тракта, мочеполовой, неврологической систем и многих других. Установлено, что низкоинтенсивное ла-

зерное излучение, воздействуя на кровь, стимулирует иммунитет, обладает противовоспалительным и антикоагулянтным действиями, нормализует микроциркуляцию, повышает регенеративные свойства тканей, угнетая одновременно рост злокачественной опухоли и процессы ее метастазирования [6–13].

Целью нашей работы стало изучение числа лучевых осложнений при комбинированном лечении больных РТМ с процедурой ВЛОК и сравнение полученных данных с результатами лечения без лазерной гемотерапии.

В исследование были включены 135 больных РТМ I стадии, которые в зависимости от метода лечения были подразделены на 2 группы (1-я — контрольная — 88 больных, 2-я — исследуемая — 47). Всем пациенткам проводили комбинированную терапию, состоящую из сеанса высокодозной контактной лучевой терапии (КЛТ) в дозе 13,5 Гр, операции в объеме экстирпации матки с придатками и ДЛТ на область малого таза с двух противолежащих полей — надлобкового и крестцового — размерами 14 × 16, 16 × 18 см. Лучевую терапию осуществляли на гамма-терапевтическом аппарате «Рокус» в дозах 40 Гр, из которых 20 Гр подводили с центральным блоком размерами 4 × 6 см.

Больным 1-й группы, которым не проводили процедуры ВЛОК, для брахитерапии использовали аппарат «Агат-В», при этом референтной служила точка А. Пациенткам 2-й группы, которых облучали на аппарате microSelectron-HDR, точкой нормировки дозы была выбрана середина миометрия. У больных контрольной группы при КЛТ использовали метракольпостат, исследуемой — метрастат Rotte Endometrial Applicator.

Внутривенное лазерное облучение крови проводили на аппарате отечественного производства ЛЮЗАР-МП одноразовым световодом (длина волны 0,67 Мкм, мощность на выходе световода — 1,5–2,0 мВт). Пять процедур лазерной гемотерапии длительностью 30 мин выполняли до сеанса КЛТ, остальные 5 — на 4–5-е сутки после операции.

Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту женщин, степени распространенности злокачественного процесса, гистологической структуре опухоли и сопутствующим заболеваниями. Изучали число лучевых реакций и осложнений, возникших при ДЛТ, а также послеоперационные осложнения, так как КЛТ могла повлиять на их возникновение. Общую и безрецидивную выживаемость рассчитывали с помощью интервального метода построения таблиц дожития. Степень достоверности полученных данных определяли по t-критерию Стьюдента.

Процедуры ВЛОК больные исследуемой группы переносили без осложнений; более того, были отмечены нормализация сна и уменьшение депрессии, а также снижение артериального давления у пациенток с артериальной гипертензией и нормализация частоты пульса при наличии тахикардии.