

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Баужадзе М. В. Пути улучшения результатов хирургического лечения местно-распространенного рака слизистой оболочки дна полости рта и языка : авторефер дис. ... канд. мед. наук / М. В. Баужадзе. — Ростов-н/Д., 2012, — 98 с.
2. Малые дозы ионизирующего излучения как радиомодифицирующий фактор / Г. С. Календо, Ю. И. Бобков, Е. Г. Тырина и др. // Гигиена и санитария. — 2001. — № 3. — С. 14–16.
3. Роль та місце застосування радіосенсибілізації пухлини малими дозами іонізуючого випромінювання при променево-му лікуванні раку слизової оболонки ротової порожнини / М. В. Соколовська, О. С. Чурікова, В. С. Бублик та ін. // Радіол. вісн. — 2014. — № 3, вип. 52. — С. 24–26.
4. Сокуренько В. П. Обоснование выбора лучевой и химиолучевой терапии больных местно-распространенным раком ротоглотки и полости рта III–IV стадии : автореф дис. ... д-ра мед. наук / В. П. Сокуренько. — СПб., 2010. — 237 с.
5. Яриніч В. І. Результати променевої терапії злоякісних новоутворень ротової порожнини та глотки / В. І. Яриніч, І. М. Макачук, І. В. Смаглюк // XI з'їзд онкологів України : матеріали з'їзду (м. Судак, АР Крим, 29 трав. – 2 черв. 2006 р.). — Київ, 2006. — С. 67.
6. Kruaysawat W. Survival time and prognostic factors of oral cancer in Ubon Ratchathani Cancer Center / W. Kruaysawat, W. Aekplakorn, R. S. Chapman // J. Med. Assoc. Thai. — 2010. — Vol. 93, N 3. — P. 278–284.
7. Reed S. I. Cell cycle // DeVita V. T. Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds.) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. — 9th ed. — Philadelphia : Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. — P. 68–81.

Резюме. Показана ефективність проведення радіосенсибілізації опухолі малими дозами іонізуючого випромінювання при лучевій терапії (ЛТ) больных во II і III стадіях рака слизової оболонки порожнини рота. Установлено, що при примененні данного метода радиомодифікації, в отличие от традиційної ЛТ, улучшаються як непосредственные, так и отдаленные результаты радиотерапии, независимо от стадии процесса.

Ключевые слова: полость рта, лучевое лечение, радиомодификация, рак, сенсибилизация малыми дозами ионизирующего излучения.

Summary. The efficiency of tumor radiosensitization by low doses of ionizing radiation in radiotherapy patients in the II–III stages of oral mucosa cancer. There was established, that this radiomodification method improving both the immediate and long-term results of radiotherapy is not dependent of the stage process.

Keywords: oral cavity, cancer, beam treatment, radio modification, sensitization small doses of ionizing radiation.

Н. Ю. СПІЖЕНКО, Т. І. ЧЕБОТАРЬОВА, О. А. ШАРАЄВСЬКИЙ
В. М. БУРІК, А. О. КАРНАУХОВА, О. Г. ЯРМАК, І. С. ДІОНІСЬЄВА

Медичний центр «Кібер Клініка Спіженка», Київ

ГІПОФРАКЦІЙНА СТЕРЕОТАКСИЧНА РАДІОТЕРАПІЯ ГІПЕРНЕФРОЇДНОГО РАКУ (SABR)

HYPOFRACTIONAL STEREOTACTIC RADIOTHERAPY OF HYPERNEFROID CANCER (SABR)

Рак нирки (РН) займає до 3 % серед усієї онкопатології і є однією з найбільш частих пухлин в урологічній практиці [1]. Щороку в Україні реєструють понад 5000 випадків захворювання раком нирки. Радикальна нефректомія залишається методом вибору лікування цієї патології [2]. Променева терапія (ПТ) застосовувалася зрідка, передусім з паліативною метою. Нирково-клітинний рак (Renal Cell Cancer, RCC) (НКР) більш стійкий до опромінення і хіміотерапії порівняно з іншими епітеліальними пухлинами. Твердження про радіорезистентність НКР ґрунтувалось на результатах опромінення з використанням стандартного режиму

© Н. Ю. Спіженко, Т. І. Чеботарьова, О. А. Шараявський,
В. М. Бурік, А. О. Карнаухова, О. Г. Ярмак,
І. С. Діонісєва, 2015

ПТ (2 Гр за фракцію). Проте застосування більш інтенсивних методик опромінення, зокрема гіпофракціонування та ескалації дозного навантаження до абляційних доз, дозволило досягти ефективної радіобіологічної відповіді РН [6]. Визначений, при радіохірургічному лікуванні метастазів НКР у головний мозок позитивний результат у понад 90 % випадків, порівняно з неефективністю звичайної (конвенціональної) ПТ [11], спонукав до застосування радіохірургічної методики і до первинного вогнища. Для ефективного лікування первинного та метастатичного РН використовуються абляційні дози опромінення. Абляційними вважаються разові вогнищеві дози понад 8 Гр. Такі дози, за твердженням відомого американського радіолога R. Timmerman, зупиняють поділ клітин, а також

припиняють клітинну функцію і одночасно пригнічують репарацію пухлинних клітин [5]. Отримані нами результати підкреслюють важливу роль ПТ у лікуванні нирково-клітинного раку.

У 76 пацієнтів з гіпернефроїдним раком (I стадії або за наявності віддалених метастазів у головний мозок, легені, печінку, кістки), які з жовтня 2009 р. до травня 2015 р. перебували на лікуванні в МЦ «Кібер Клініка Спідженка» було проведено гіпофракційне стереотаксичне опромінення SABR із використанням радіохірургічної системи Кібер-ніж. Всі хворі мали або медичні протипоказання до операції, або категорично відмовлялися від хірургічного втручання. У 19 з них було діагностовано злоякісну пухлину єдиної нирки (як правило, після проведеної раніше радикальної нефректомії протилежної нирки з приводу раку). У 5 хворих на момент звернення були уражені обидві нирки. У 12 пацієнтів одночасно відзначалися метастази в головний мозок, печінку, легені, кістки. Всім хворим проводилося послідовне опромінення наявних патологічних вогнищ. Разова поглинута доза в патологічних вогнищах нирок становила 10–15 Гр, проводилося 3 фракції, СОД 30–45 Гр. Метастази в головний мозок опромінювалися одноразово або за 3 фракції залежно від величини та локалізації пухлин дозою 20–24 Гр. Об'єм пухлинних вогнищ у нирці коливався від 5 до 190 сс. Можливість підведення високих разових і сумарних доз обумовлювалася технічними можливостями апарату Кібер-ніж, які забезпечують точність доставки дози до 0,2–0,3 мм, та крутий дозовий градієнт за межами вогнища, що зменшує навантаження на навколишні нормальні тканини. Радіохірургічна система Кібер-ніж дозволяє проводити лікування під візуальним контролем для прецизійного опромінення з орієнтацією на умови, що змінюються в часі. За тиждень до топографічної КТ і МРТ процедури у патологічне вогнище нирки вводиться золота рентгеноконтрастна мітка для додаткової гарантії високої точності поглинутої дози. Після введення золотої мітки в пухлину виконували КТ і МРТ з товщиною кроку 1 мм, а також дифузійно-зважене МРТ (ДЗ МРТ).

Моніторинг дихальних екскурсій діафрагми і грудної стінки виконується за допомогою спеціальних жилетів зі світлодіодними датчиками, що дозволяє формувати мінімальне і точне поле опромінення, не виходячи за межі вогнища, при цьому радіаційна голівка гойдається в такт і з амплітудою дихальних рухів конкретного пацієнта.

Для пухлин великого об'єму (понад 180–200 сс) застосовується складна і не часто використовувана методика: 3D high — dose Lattice radiotherapy (LRT). Концепція LRT розроблена і описана Wu X. et al. [7] для паліативного опромінення великих пухлин і з метою створення всередині пухлинного об'єму численних локалізованих острівців високої дози, оточених зоною низької дози, при цьому одночасно знижується дозове навантаження на навколишні здорові тканини за межами вогнища, що особливо важливо при опроміненні великих пухлинних вогнищ. Методика LRT була застосована у пацієнтки Т. з об'ємом пухлини правої нирки

1594 сс. При плануванні використовувалося 7 сферичних ізоцентрів, перепад доз у вогнищі становив 10–2 Гр. На рис. 1. представлений план лікування хворої. Уже через 2 міс. відзначалося зменшення пухлини по всьому периметру на 9 мм. Хвора отримала за цією методикою РОД 10 Гр, СОД 50 Гр. Спостереження за пацієнткою триває. В механізмі позитивної радіобіологічної дії методики LRT присутні: 1. абскопальний (abscopal) і 2. байстандер (bystander) ефекти. Перший пов'язаний зі звільненням після опромінення пухлинних фрагментів, що містять імуногенні молекули, здатні стимулювати клітини імунної системи для імунної відповіді, в результаті чого пухлинні вогнища, що знаходяться поза зоною опромінення, регресують [8, 10].

Другий, радіаційно-індукований, ефект (bystander, ефект свідка) характеризується стимуляцією біологічних ефектів у клітинах, що знаходяться поряд з пошкодженими, що в кінцевому підсумку збільшує результативність опромінення [9]. Серед онкозахворювань, при яких зустрічається абскопальний ефект: нирково-клітинний рак, лімфома і лейкемії, нейробластома, рак молочної залози, меланома. Прояви абскопального ефекту ми спостерігали у пацієнта з ураженням обох нирок, коли після гіпофракційного стереотаксического опромінення правої нирки (11 Гр \times 3 фракції) через місяць було зафіксовано зменшення пухлини не тільки в опроміненій нирці, але і вогнищ у лівій нирці, що не піддавалася променевою впливу.

Спостереження хворих тривало від 6 до 36 міс., при цьому 4 хворих померли, їх госпіталізували на лікування з ураженням нирки і множинними віддаленими метастазами в головний мозок, легені, печінку і спостерігали 14–25 міс.

Для контролю застосовувалися комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та спеціальні методики МРТ: дифузійно-зважене і перфузійне МР-дослідження, які дозволяють кількісно інтерпретувати зображення і диференціювати пухлину (або залишкову пухлину) від післяпроменевих змін. На рис. 2 зображена пухлина нирки до лікування.

За даними ДЗ МРТ, показник коефіцієнта дифузії ADC коливався в ділянці пухлини в межах $0,6\text{--}1,0 \times 10^{-3}$ мм²/с. Після лікування він збільшувався до $1,8\text{--}2,8 \times 10^{-3}$ мм²/с, при всіх наступних ДЗ МРТ дослідженнях, що свідчить про деградацію пухлинних клітин [3, 4].

Локальний контроль визначався, як стабілізація процесу, повна і часткова відповідь, яку спостерігали у всіх хворих з нирково-клітинним раком. Часткову відповідь визначали, як зменшення об'єму пухлини більш ніж на 50 %, що було виявлено у 54 пацієнтів, повна відповідь — відсутність реєстрованої при МРТ пухлини у 10 хворих (рис. 3), стабілізація процесу — у 12 хворих. Трирічна виживаність складала 66 %. Функція нирок при роздільній динамічній радіонуклідній реносцинтиграфії після гіпофракційного опромінення залишалася незмінною у порівнянні з вихідними значеннями до лікування у 70 пацієнтів, покращилася — у 6, рівень креатиніну перебував

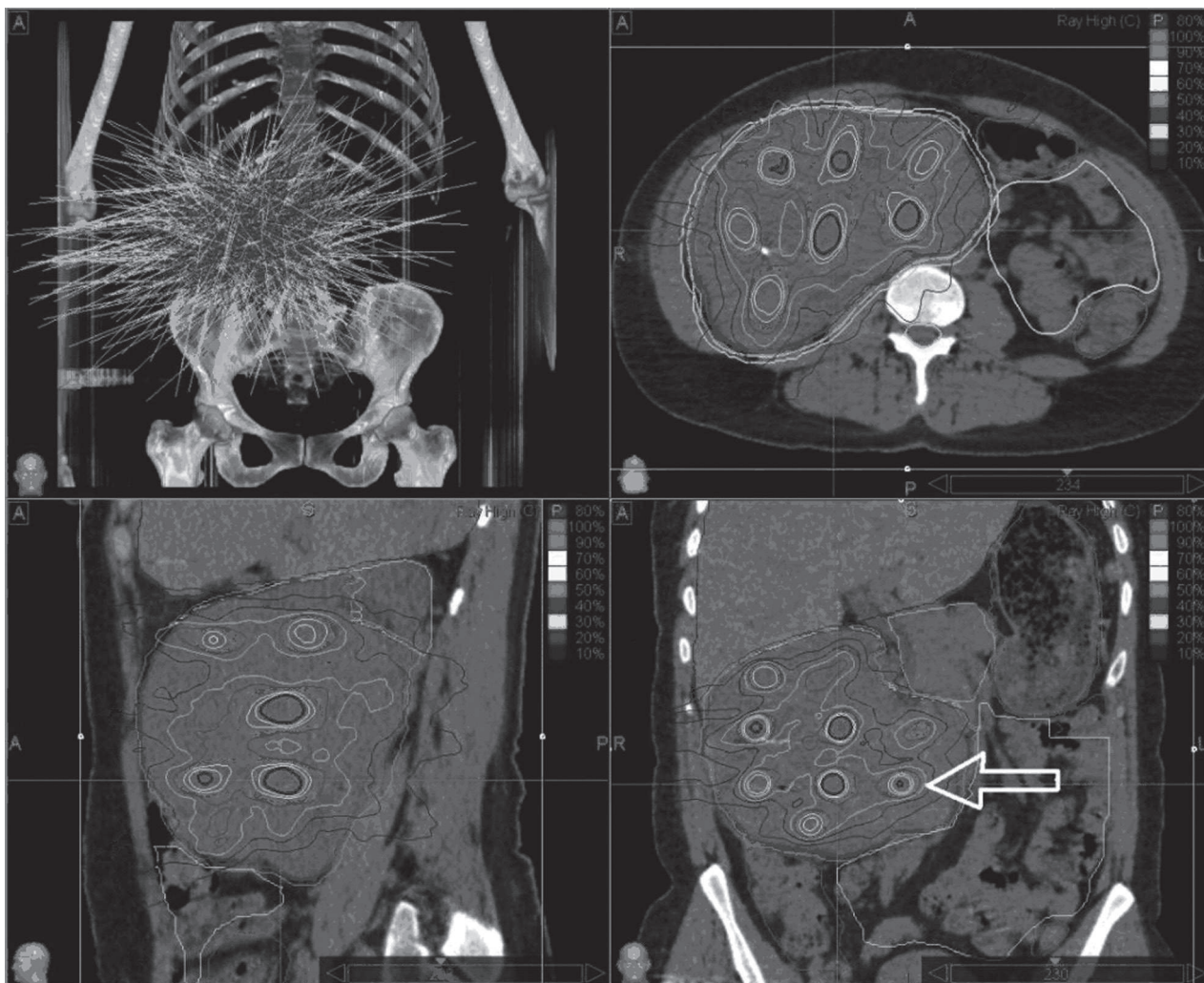


Рис. 1. План гіпофракційного опромінення за методикою LRT, використано 7 ізоцентрів

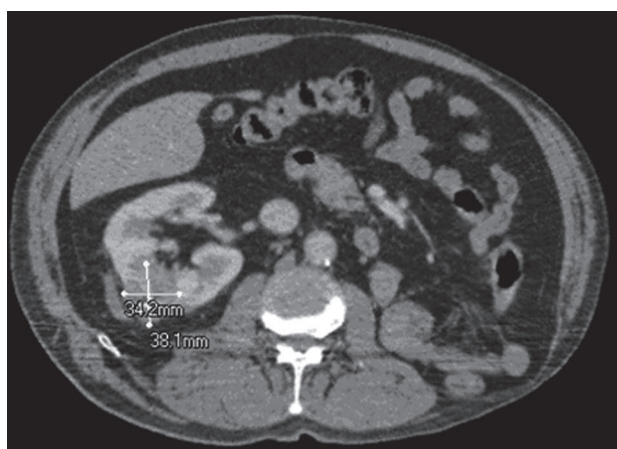


Рис. 2. Пухлина правої нирки до лікування

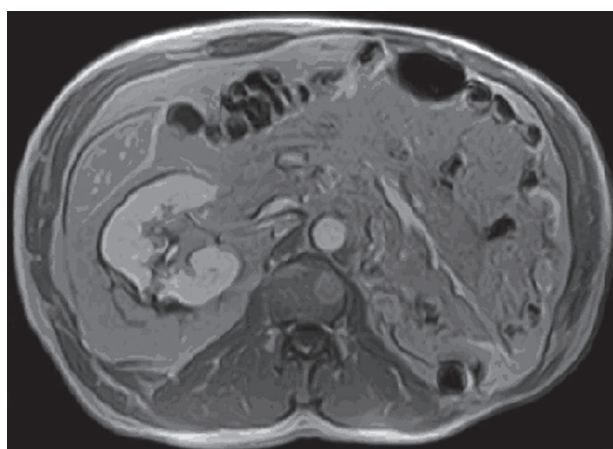


Рис. 3. Пухлина правої нирки після лікування через 3 роки.
МРТ: пухлинна тканина не визначається

у межах норми у 70 пацієнтів, у 6 — був трохи підвищений (до 125–128 мсm/L). Легка променева реакція 1-го ступеня спостерігалася у 21 випадку.

Технологічні особливості сучасного радіологічного обладнання забезпечують використання абляційних доз для опромінення раку нирки, який раніше вважався нечутливим до променевого лікування. У всіх хворих визначалося зменшення пухлини,

і спостерігалось у випадках малих та великих об'ємів пухлини.

Дифузійно-зважений метод МРТ виявив полегшення дифузії і підвищення коефіцієнта АДС після опромінення, що свідчить про деградацію пухлинних клітин.

Пацієнти переносять SABR добре при збереженні секреторно-видільної функції нирки. Рівень креатиніну був на верхній межі норми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Howlader N.* SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010 / N. Howlader, A. M. Noone, M. Krapcho // National Cancer Institute. — Bethesda, MD, 2013. — April.
2. *Motze J.* Renal-cell carcinoma / J. Motze, N. H. Bander, D. M. Nanus // *New Engl. J. Med.* — 1996. — P. 335–865.
3. *Comparison of utility of tumor size and apparent diffusion coefficient for differentiation of low- and high-grade clear-cell renal cell carcinoma* / M. Maruyama, T. Yoshizako, K. Uchida et al. // *Acta Radiol.* — 2014. — 14 Feb. 11. — pii: 0284185114523268.
4. *Usefulness of diffusion-weighted imaging in the evaluation of renal masses* / K. Sandrasegaran, C. P. Sundaram, R. Ramaswamy et al. // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2010. — Vol. 194. — P. 438–445.
5. *Timmerman R. D.* An overview of hypofractionation and introduction to this issue of seminars in radiation oncology / R. D. Timmerman // *J. Radiotherapy Oncology.* — 2008. — Vol. 18, N 4. — P. 215–222.
6. *Stanic S.* Is Renal Cell Carcinoma Really Radioresistant? / S. Stanic, W. Rule, T. Boike, R. Timmerman // *Kidney Cancer Journal.* — 2011. — Vol. 9. — P. 35–40.
7. *Wu X. et al.* Method for three dimensional (3D) Lattice Radiotherapy (Patent, US 2010/0320402 A1).
8. *Gert de Meerleer.* Oligometas from Renal Cancer. — 1st European Conf. on SRS/SBRT & IG-IMRT, 2013.
9. *Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model* / T. K. Hei et al. // *J. of Pharmacy & Pharmacology.* — 2008. — Vol. 60. — P. 943–950.
10. *Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) followed by immunotherapy a challenge for individualized treatment of metastatic solid tumors* / G.V. Masucci et al. // *J. of Translational Medicine.* — 2012. — Vol. 10. — P. 104.
11. *Radiosurgery in patient with renal cell carcinoma metastasis to the brain* / J. P. Sheehan et al. // *J. Neurosurg.* — 2003. — Vol. 98, N 2. — P. 342–349.

Резюме. Проведенное исследование базируется на анализе опыта лечения 76 больных почечно-клеточным раком (56 мужчин и 20 женщин в возрасте 44–76 лет), в том числе 19 — с единственной почкой и 5 — с поражением обеих почек. Все пациенты успешно перенесли лечение в амбулаторных условиях. Полного регресса первичной опухоли удалось достичь у 10 больных, уменьшить опухоль больше чем на 50 % — у 54, стабилизировать процесс — у 12. Срок наблюдения составлял от 6 до 36 мес. Трехлетняя выживаемость — 66 %.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, гиподифракционная стереотаксическая радиотерапия, радиохирургический комплекс Кибер-нож.

Summary. The study is based on an analysis of 76 patients experience treatment of renal cell cancer (56 men and 20 women age from 44 till 76 years), including 19 — with a single kidney and 5 — with lesion in both kidneys. Complete regression of the primary tumor was achieved in 10 patients, tumor reduction more than 50 % — 54 patients, stabilization — at 12 patients. The follow up was from 6 months till 36 month. The three year survival rate is 66 %.

Keywords: renal cell carcinoma, hypofractional, stereotactic radiotherapy, radiosurgery complex CyberKnife.

А. Б. ГРЯЗОВ¹, В. П. ІВЧУК²

¹ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

РАДІОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ВТОРИННИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ З ВИКОРИСТАННЯМ РАДІОСЕНСИБІЛІЗАТОРІВ

RADIOSURGICAL TREATMENT OF SECONDARY BRAIN TUMORS USING RADIOSENSITIZERS

Спостерігається зростання рівня захворюваності на злоякісні пухлини, що дають метастази не тільки у внутрішні органи, але й у центральну нервову систему. Згідно з даними дослідження [1], злоякісні пухлини метастазують у головний мозок (ГМ) у 20–40 % онкологічних хворих, що різко погіршує якість життя і скорочує його тривалість.

© А. Б. Грязов, В. П. Івчук, 2015

Ще донедавна лікування пацієнтів з метастазами в ГМ було симптоматичним. Застосування методів, які підвищують ефективність лікування вторинних пухлин ГМ, є актуальним питанням сучасної нейроонкології. Лікування цих пухлин включає хірургічне втручання, променеву терапію та антибластичну хіміотерапію. Променеве лікування здійснюють найчастіше опроміненням всього головного мозку (ОВГМ),