

УДК 615.849:616-089-616.24-006.6:615849+616-089

ВІРА ВАСИЛІВНА КАРВАСАРСЬКА, ВІКТОР ПЕТРОВИЧ СТАРЕНЬКИЙ,
НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА БІЛОЗОР, ТЕТЯНА ПЕТРІВНА ГРИЩЕНКО

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ПОРІВНЯННЯ КОМБІНОВАНОГО ТА ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ОДИНОЧНИХ МЕТАСТАЗІВ В ГОЛОВНИЙ МОЗОК ПРИ НЕДРІБНОКЛІТИННОМУ РАКУ ЛЕГЕНІ

Мета роботи. Метастатичне ураження головного мозку (ГМ), за даними різних авторів, виникає в 10–40 % хворих на злоякісні пухлини. Перше місце в структурі первинної локалізації пухлин, що метастазують у ГМ, займає рак легень — 48 %.

Метою роботи була оцінка результатів комбінованого лікування поодиноких метастазів у головний мозок при недрібноклітинному раку легень в порівнянні з променевою терапією.

Матеріали і методи. Обстежено 44 пацієнти. Всі пацієнти поділені на дві групи: перша група — пацієнти, які отримували тільки дистанційну променевою терапію (ДПТ) на апараті Clinac 600С; друга група — пацієнти, які отримували хірургічне лікування в обсязі кістково-пластичної трепанації черепа, видалення внутрішньомозкового утвору, з подальшим проведенням ДПТ на апараті Clinac 600С.

Результати. У результаті проведеного дослідження встановлено, що комбіноване лікування одиночного метастатичного ураження головного мозку є більш ефективним, ніж проведення тільки курсу ДПТ за даними однорічної виживаності (в першій групі — 47 %, у другій — 65 %), загального виживання (в першій групі — 9 міс., у другій — 15 міс.).

Висновки. Переносимість лікування в обох групах задовільна і курс ДПТ не викликав важких променевих реакцій і ушкоджень нервової системи. В обох групах відзначалося поліпшення якості життя у вигляді зменшення неврологічного дефіциту.

Ключові слова: метастатичне ураження головного мозку, недрібноклітинний рак легень, конформна променева терапія.

Злоякісні пухлини легень займають перше місце в структурі онкологічних захворювань та є головною причиною онкологічної смертності практично в усіх країнах світу [1].

Метастатичне ураження головного мозку (ГМ), за даними різних авторів, виникає у 10–40 % хворих на злоякісні пухлини. Перше місце в структурі первинної локалізації пухлин, що метастазують в ГМ, займає рак легень — 48 %.

Променева терапія (ПТ) входить до всіх схем лікування метастазів у ГМ у вигляді післяопераційного курсу, у схемі хіміопротименового лікування та як самостійний метод при наявності протипоказань до хірургічного лікування та хіміотерапії [2].

Однак ефективність самостійної ПТ при лікуванні метастатичного ураження ГМ складає 25–30 %, тоді як комбінація з іншими методами підвищує її до 50–60 % [3].

Для лікування одиночних метастазів у ГМ при недрібноклітинному раку легень (НДРЛ) спочатку проводять нейрохірургічне втручання у вигляді видалення

об'ємного утворення головного мозку. В подальшому рекомендовано проведення ПТ протягом 1 міс. після оперативного втручання. Традиційним є спосіб ПТ у режимі класичного фракціонування, при якому проводять опромінювання всього головного мозку разовою осередковою дозою (РОД) 2 Гр 5 разів на тиждень до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр після хірургічного видалення та до СОД 50–60 Гр при відсутності хірургічного втручання.

За даними різних авторів, частота рецидивів або пролонгації становить 20–50 %, тому залишаються актуальними питання пошуку оптимальних схем лікування метастатичного ураження ГМ при НДРЛ [4–5].

Мета роботи — оцінка результатів комбінованого лікування одиночних метастазів у головний мозок при НДРЛ у порівнянні з променевою терапією.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

З листопада 2013 року до серпня 2016 року 44 пацієнти з діагнозом метастази в головний мозок отримали комбіноване або променеве лікування у відділенні нейрохірургії Харківської обласної клінічної лікарні, відділенні дистанційної, поєднаної променевої та

комплексної терапії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України».

Усі пацієнти були обстежені відповідно до протоколів ведення онкологічних хворих, мали підтвердження наявності поодинокого осередку метастатичного ураження головного мозку (на підставі даних МРТ дослідження головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням на апараті Toshiba).

Пацієнти були поділені на дві групи: перша група — пацієнти, які отримували тільки дистанційну променевою терапію на апараті Clinac 600C з хіміомодифікацією ломустином 40 мг 1 раз на тиждень, разом 120 мг (22 хворих); друга група — пацієнти, які отримували хірургічне лікування в обсязі кістково-пластичної трепанації черепа, видалення внутрішньомозкового новоутвору, з подальшим проведенням дистанційної променевої терапії на апараті Clinac 600C з хіміомодифікацією ломустином 40 мг 1 раз на тиждень, сумарна доза 120 мг (22 особи).

Загальна характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів

Характеристика	Значення		
	Група 1 (n = 22)	Група 2 (n = 22)	Всього (n = 44)
Вік (років)			
Діапазон	43–74	35–71	35–74
Середнє значення	58,5	53,5	54,7
Стать			
Чоловіки	14 (65 %)	13 (59 %)	27 (62 %)
Жінки	8 (35 %)	9 (41 %)	17 (38 %)
Симптоми			
Слабкість	11 (65 %)	11 (65 %)	22 (65 %)
Головний біль	7 (41 %)	6 (35 %)	13 (38 %)
Порушення зору	2 (12 %)	2 (12 %)	4 (12 %)
Інші	1 (6 %)	1 (6 %)	2 (6 %)
Були відсутні	1 (6 %)	2 (12 %)	3 (9 %)
Наявність екстракраніальних метастазів	5 (30 %)	2 (12 %)	7 (21 %)
Індекс Карновського:			
Середнє значення	75	75	75
80 і більше	9 (41 %)	10 (47 %)	19 (44 %)
Обсяг пухлини (см ³)			
Середнє значення	8,5	8,7	8,6
Діапазон	0,12–16,521	0,223–16,655	0,12–16,655
Розміри новоутвору (см)			
Максимальний діаметр	3,1	3,3	3,2
Середнє значення	1,4	1,8	1,7

При аналізі клінічних факторів встановлено, що в обох групах переважали чоловіки, віковий діапазон становив 35–74 р., середній вік — 64,1 року.

Характеристика метастазів. У 44 пацієнтів метастатичні вогнища в головному мозку були виявлені за даними МРТ дослідження з внутрішньовенним контрастуванням. Середній обсяг пухлини склав 8,6 см³. У 70 % пацієнтів метастази локалізувалися супратенторіально і тільки у 30 % — субтенторіально.

Метастази в головний мозок розподілилися за локалізацією наступним чином: у 16 (38 %) випадках пухлина локалізувалася в лобовій частці, у 7 (15 %) пацієнтів — у скроневій частці, у 5 (12 %) — у тім'яній частці, у 9 (21 %) — у потиличній частці, у 7 (15 %) — у гемісфері мозочка (рис. 1).

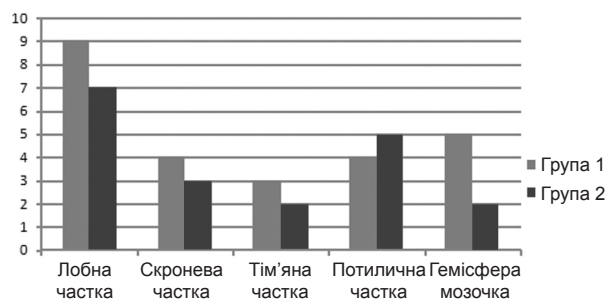


Рис. 1. Локалізація метастатичного ураження головного мозку в групах пацієнтів

Тактика і методика лікування. Усі пацієнти з метастатичним одиночним ураженням головного мозку були розділені на дві групи:

- перша група — пацієнти, які отримували тільки дистанційну променевою (ДПТ) терапію на апараті Clinac 600C з хіміомодифікацією ломустином 40 мг 1 раз на тиждень (3 капсули), разом 120 мг;
- друга група — пацієнти, які отримували хірургічне лікування з подальшим проведенням ДПТ на апараті Clinac 600C з хіміомодифікацією ломустином 40 мг 1 раз на тиждень (3 капсули), разом 120 мг.

Хірургічний етап виконували в обсязі кістково-пластичної трепанації черепа, видалення внутрішньомозкового утвору з подальшим патогістологічним дослідженням отриманого матеріалу.

Курс дистанційної променевої терапії проводили на лінійному прискорювачі Clinac 600C.

Підготовка до курсу ДПТ починалася з етапу первинної симуляції на симуляторі. Визначали оптимальне положення пацієнта в положенні лежачи на спині з використанням підголівника. Виготовлялася індивідуальна термопластична фіксуєча маска для кожного пацієнта. Далі проводилося сканування в масці на комп'ютерному томографі з широкою апертурою гентрі і плоскою декою стола, який відкалібровано і запрограмовано у планувальній системі.

Потім виконували роботу щодо вибору обсягу опромінення у планувальній системі (Varian «Eclipse 8.9») відповідно до керівництва ICRU 50 & 62 з обов'язковою 3D-реконструкцією патологічного вогнища.

Виділяли такі обсяги:

- Великий обсяг пухлини (GTV — gross tumor volume) — макроскопічна пухлина, яка візуалізується при дослідженні. Вибір цього обсягу опромінення, як правило, проводиться за даними МРТ із контрастуванням.
- Клінічний обсяг опромінення (CTV — clinical target volume) — являє собою GTV разом із можливою мікроскопічною інвазією пухлиною, яка не візуалізується на МРТ як зона набряку головного мозку.

• Запланований обсяг опромінення — (PTV — planning target volume) включає в себе GTV/CTV плюс відступ 1 см через неточності при укладанні пацієнта.

Таким чином, PTV включав в себе весь обсяг головного мозку на першому етапі лікування. При складанні плану лікування враховувався дозний розподіл на PTV і органи ризику. Разова осередкова доза (РОД) складала 2 Гр, план нормувався по 90 % ізодози. При плануванні променевого лікування враховується толерантна доза, що дає 5 % імовірності значних пошкоджень тканин критичних органів: кришталик — 10 Гр, сітківка ока — 45 Гр, слізні залози — 30 Гр, внутрішнє вухо — 55 Гр. Опромінення проводилося на лінійному прискорювачі Clinac 600C з енергією фотонів 6 МеВ.

У першій групі хворих курс ДПТ складався з двох етапів: перший етап включав в себе опромінення всього обсягу головного мозку класичним фракціонуванням РОД 2 Гр до СОД 30 Гр, другий етап — опромінення лише метастатичного осередку (PTV2 = CTV + 1,0 см) РОД 2 Гр до СОД 20–30 Гр, сумарно від двох етапів 50–60 Гр.

У другій групі використовували режим класичного фракціонування (разова осередкова доза (РОД) 2 Гр раз на день, 5 разів на тиждень) до сумарної осередкової дози (СОД) 30 Гр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінка безпосередніх результатів лікування проводилася за ступенем регресії або стабілізації метастатичного ураження головного мозку за даними МРТ дослідження головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням через 6 міс.

У першій групі у 17 (76 %) пацієнтів спостерігалася стабілізація процесу у вигляді відсутності нових вогнищ, стабілізації розмірів наявного вогнища, у 5 (24 %) — регресія у вигляді зменшення обсягу метастатичного вогнища на 30% в порівнянні з даними на початок лікування.

У другій групі в усіх пацієнтів визначалася позитивна динаміка у вигляді відсутності нових вогнищ ураження головного мозку.

Оцінка віддалених результатів проводилася за виживанням.

Середня медіана виживаності після ДПТ складала 10 міс. Загальна виживаність при ДПТ у поєднанні з хірургічною резекцією складала 15 міс. Загальна виживаність при проведенні тільки ДПТ складала 9 міс. У першій групі більше одного року прожили 10 (47 %) пацієнтів, у другій — 14 (65 %) пацієнтів.

Ознак пострадіаційних (ранніх або пізніх) ускладнень у наших спостереженнях не відзначено.

На момент обробки статистичних даних із 44 пацієнтів 15 (44 %) померли і 19 (56 %) — живі. Смерть унаслідок генералізації процесу відзначена

у 13 (86,6 %), 2 (13,4 %) пацієнти померли внаслідок тромбоемболії легеневої артерії.

Оцінювали також переносимість лікування. Усі пацієнти курс ДПТ перенесли задовільно і завершили в повному обсязі. Тяжких променевих реакцій з боку нервової системи не спостерігалось в жодній із груп. При контрольному огляді невропатолога через 6 міс. відзначалася позитивна динаміка у вигляді зменшення неврологічного дефіциту (зменшення головного болю, когнітивних порушень, вестибулоатаксічних розладів) в обох групах, відмінності між групами статистично незначущі.

Тяжких гематологічних реакцій так само не спостерігалось в жодній із груп. У першій групі відзначалася нейтропенія 1-го ступеня у 13 пацієнтів (59 %), анемія 1-го ст. у 5 пацієнтів (23 %) порівняно з другою групою, де нейтропенія 1-го ст. складала 11 випадків (50 %), анемія 1-го ст. спостерігалася у 5 хворих (23 %). Гематологічні порушення не привели до припинення лікування.

Променеві реакції шкіри у вигляді дерматиту 1-го ст. спостерігалися у 5 пацієнтів (23 %) в першій групі, і у 6 (27 %) в другій і не були протипоказанням для проведення курсу ДПТ.

ВИСНОВКИ

1. Застосування комбінованого лікування метастазів у головний мозок чи тільки променевої терапії приводять до стабілізації або часткової регресії метастатичного процесу головного мозку за остаточною оцінкою безпосередніх результатів, отриманих через 6 міс. після завершення лікування за даними МРТ з внутрішньовенним контрастуванням.

2. Комбіноване лікування одиночного метастатичного вогнища головного мозку, що включає хірургічний етап у вигляді видалення метастазу з подальшим курсом ДПТ, є більш ефективним, ніж проведення тільки курсу ДПТ, за даними однорічної виживаності (в першій групі 47 %, у другій — 65 %), загального виживання (в першій групі — 9 міс., у другій — 15 міс.).

3. Переносимість лікування в обох групах задовільна: грубих реакцій з боку нервової системи не спостерігалось, променеві реакції шкіри 1-го ст. і нейтропенія 1-го ст. та анемія 1-го ст. не були протипоказаннями до спеціального лікування і дозволили завершити курс у повному обсязі. Крім того, при аналізі смертності променеві реакції і ушкодження з боку нервової системи не були безпосередньою причиною смерті.

4. В обох групах відзначалося поліпшення якості життя у вигляді зменшення неврологічного дефіциту (зменшення головного болю, когнітивних порушень, вестибулоатаксічних розладів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study* / F. Bray, A. Jemal, N. Grey [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2012. — Vol. 13, N 8. — P. 790–801.
2. *Сравнительная характеристика различных методов лечения метастазов в головной мозг* / В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, А. Н. Насонова и др. // *Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. «Ольвійський форум-2013: Стратегії країн Причорноморського регіону в геополітичному просторі»*, Ялта, Крим, Україна, 5–9.06.2013 р. — Ялта, 2013. — С. 55–57.
3. *Химио- и химиолучевая терапия метастазов некоторых злокачественных опухолей в головной мозг* / М. Б. Бычков, В. А. Горбунова, Д. Р. Насхлеташвили, З. П. Михина // *Материалы X Рос. онкол. конгресса*, Москва, 21–26.11.2006 г. — М., 2006. — С. 125–128.
4. *Аутофлюоресценция в комплексной эндоскопической диагностике рецидивов рака легкого* / Н. В. Полякова, В. А. Евтушенко, О.В. Черемисина, О.В. Панкова // *Сиб. онкол. журн.* — 2008. — № 6. — С 52–55.
5. *Nieder C. The role of postoperative radiotherapy after resection of a single brain metastasis* / C. Nieder, S. T. Astner, A. L. Grosu // *Strahlenther Onkol.* — 2007. — Vol. 183. — P. 576–80.

Стаття надійшла до редакції 05.10.2016.

В. В. КАРВАСАРСКАЯ, В. П. СТАРЕНЬКИЙ, Н. В. БЕЛОЗОР, Т. П. ГРИЩЕНКО

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

СРАВНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ЕДИНИЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Цель работы. Метастатическое поражение головного мозга (ГМ), по данным разных авторов, возникает у 10–40 % больных злокачественными опухолями. Первое место в структуре первичной локализации опухолей, которые метастазируют в ГМ, занимает рак легких — 48 %.

Целью работы явилась оценка результатов комбинированного лечения единичных метастазов в головной мозг при немелкоклеточном раке легкого по сравнению с лучевой терапией.

Материалы и методы. Обследовано 44 пациента. Все пациенты поделены на две группы: первая группа — пациенты, получавшие только дистанционную лучевую терапию на аппарате Clinac 600С; вторая группа — пациенты, получавшие хирургическое лечение в объеме костно-пластической трепанации черепа, удаления внутримозгового образования, с последующим проведением дистанционной лучевой терапии на аппарате Clinac 600С.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что комбинированное лечение единичного метастатического поражения головного мозга, эффективнее по сравнению с проведением курса ДЛТ по данным одногодичной выживаемости (в первой группе — 47 %, во второй — 65 %), общей выживаемости (в первой группе — 9 мес., во второй — 15 мес.).

Выводы. Переносимость лечения в обеих группах удовлетворительная и курс ДЛТ не приводил к тяжелым лучевым реакциям и повреждениям нервной системы. В обеих группах отмечалось улучшение качества жизни в виде уменьшения неврологического дефицита.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, немелкоклеточный рак легкого, конформная лучевая терапия.

V. V. KARVASARSKAYA, V. P. STARENKYI, N. V. BILOZOR, T. P. GRISCHENKO

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

COMPARISON OF COMBINATION TREATMENT AND RADIOTHERAPY OF SINGLE BRAIN METASTASES IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Abstract. In order to make an assessment of outcomes of combination treatment of single brain metastases in non-small cell lung cancer in comparison with radiation therapy, the study enrolled 44 patients. All patients were divided into two groups: Group 1 — patients receiving only external beam radiotherapy by means of Clinac 600C unit; Group 2 — patients undergoing surgical treatment within the scope of osteoplastic craniotomy, removal of intracerebral mass followed by external beam radiation therapy by means of Clinac 600C unit.

The study has made it possible to establish that combination treatment of single metastatic brain lesions is more efficient in comparison with external beam radiotherapy according to one-year survival rate (47 % in Group 1, 65 % in Group 2), overall survival (9 months in Group 1, 15 months in Group 2). Acceptability of the treatment in both groups was satisfactory as well as external beam radiotherapy did not result in severe radiation reactions and involvement of the nervous system. Both groups showed improvement of life quality in the form of reduced neurological deficit.

Keywords: metastatic brain lesion, non-small cell lung cancer, conformal radiotherapy.

Контактна інформація:

Карвасарська Віра Василівна

лікар — променевий терапевт відділення дистанційної, поєднаної променевої та комплексної терапії

ДУ ІМР НАМН України

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел. +38 (096) 292-30-71

e-mail: kverav-78@bk.ru