

ОНКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

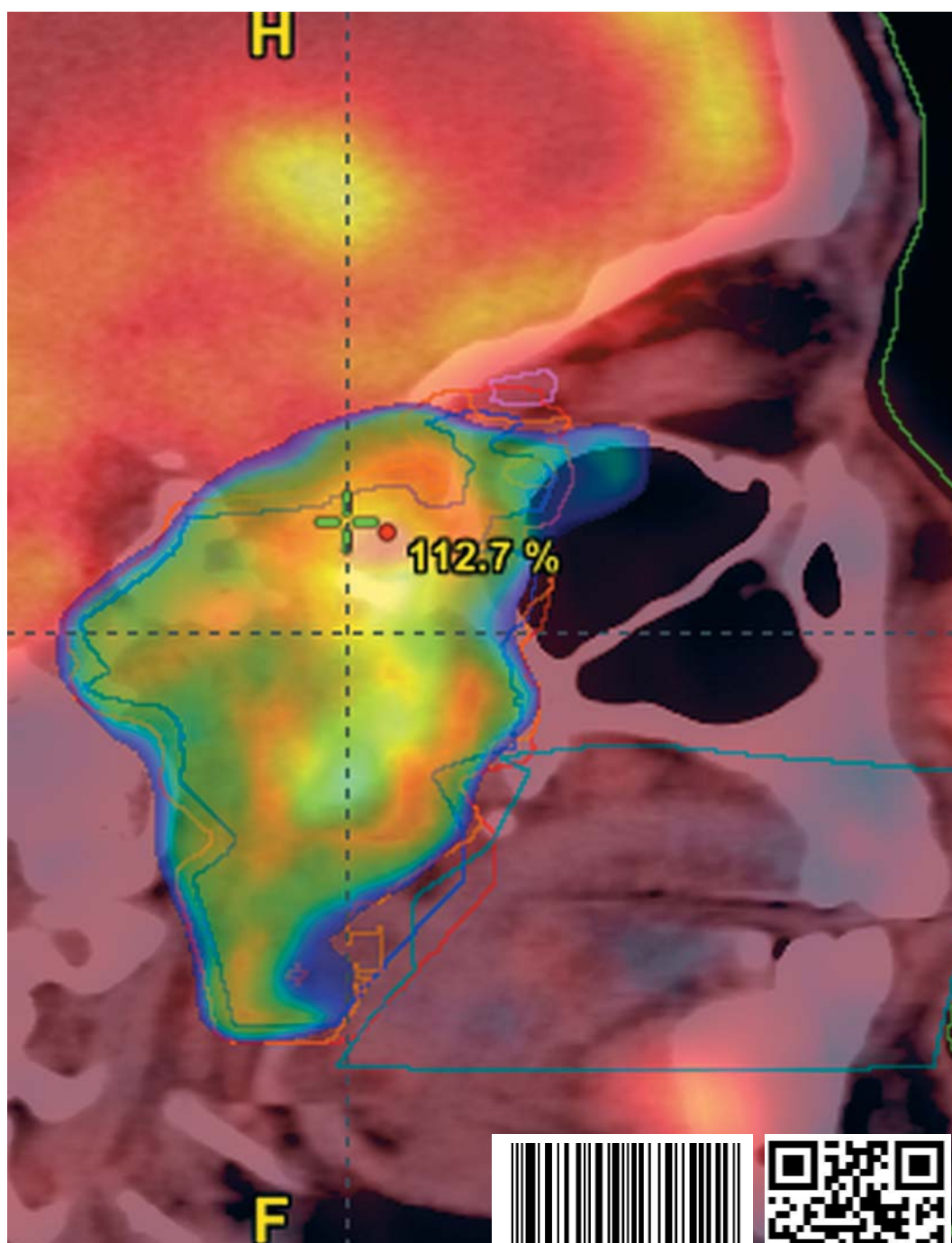
Результаты радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож» и применения стереотаксической лучевой терапии у различных групп пациентов

ОБЗОРЫ

Современные взгляды на ведение пациентов с метастатическим поражением головного мозга, раком предстательной железы; возможности протонной терапии

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Опыт применения стереотаксического облучения в режиме гипсфракционирования при рецидиве опухолей, возможности стереотаксической биопсии с планированием в условиях магнитно-резонансной томографии



Главный редактор

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор каф. факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург
Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва
Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных

средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РМЖ

№ 16, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55

Электронная почта:

postmaster@doctormedia.ru

WWW адрес: <http://www.rmj.ru>

для корреспонденции:

п/о 105064, а/я 399

директор

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Е.В. Каннер

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 3000 экз. Заказ № 220701

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору

в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция

ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются

и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов

без письменного разрешения редакции

не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных

изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,481

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

7.09.2017

Главный редактор номера – Михаил Александрович Черкашин

Содержание:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Возможности и ограничения стереотаксического облучения в лечении больших артериовенозных мальформаций головного мозга

С.А. Маряшев, А.В. Голанов, С.Б. Яковлев,
Н.А. Антипина, Н.В. Фильченкова

1155

Радиохирургическое лечение метастазов почечно-клеточного рака на аппарате «Гамма-нож»

Д.И. Никитин, И.С. Зубаткина, П.И. Иванов

1164

Применение стереотаксической лучевой терапии у пациентов с первичными и метастатическими опухолями легких

Н.И. Мартынова, Н.А. Воробьев, А.В. Михайлов,
Е.В. Смирнова, Ю.В. Гуцало

1169

ОБЗОРЫ

Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы

А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, И.Б. Кравцов,
С.В. Фастовец

1172

Возможности протонной терапии. Клинические аспекты

Н.А. Воробьев, А.В. Михайлов, Е.В. Смирнова,
Ю.В. Гуцало, Н.И. Мартынова

1175

Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения

С.М. Банов, А.В. Голанов, А.М. Зайцев,
А.Х. Бекашев, Е.Р. Ветлована, А.А. Дургарян

1181

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Гипофракционированное облучение рецидива юношеской ангиофибромы основания черепа: наш опыт и обзор литературы

М.В. Нерсисян, М.В. Галкин, М.В. Рыжова,
А.В. Голанов, Д.Н. Капитанов, В.А. Черехаев,
Н.А. Антипина

1186

Опыт применения повторного стереотаксического облучения в режиме гипофракционирования при рецидивах рака головы и шеи

А.В. Михайлов, Н.А. Воробьев, В.П. Сокуренок,
Е.В. Смирнова, Н.И. Мартынова, Ю.В. Гуцало

1190

Стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга с планированием в условиях магнитно-резонансной томографии

А.Е. Щербань, П.И. Иванов, М.А. Черкашин,
Е.А. Желбунова

1194

ИЗБРАННЫЕ ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ 3-ГО ВСЕРОССИЙСКОГО СЪЕЗДА ПО РАДИОХИРУРГИИ И СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОТЕРАПИИ

*Оценка ранних результатов
радиохирургического лечения рецидивирующих
глиобластом головного мозга с использованием
мультимодальной нейровизуализации* **1200**
А.С. Токарев, В.А. Рак, О.Л. Евдокимова,
В.Н. Степанов, В.В. Крылов

*Использование мультипараметрического
протокола магнитно-резонансной-томографии
головного мозга для дифференциальной
диагностики невринном и менингиом
в области мостомозжечкового угла при
подготовке пациентов к стереотаксическому
радиохирургическому лечению* **1201**
А.С. Токарев, Ю.И. Шатохина,
В.Н. Степанов, С.А. Чувиллин,
О.Л. Евдокимова, В.А. Рак, В.В. Крылов

*Применение мультипараметрического
протокола магнитно-резонансной томографии
пациентов с метастатическим поражением
головного мозга для оценки ответа на
стереотаксическое радиохирургическое
лечение* **1202**
А.С. Токарев, В.Н. Степанов,
Ю.И. Шатохина, С.А. Чувиллин,
О.Л. Евдокимова, В.А. Рак, В.В. Крылов

*Радиохирургическое лечение опухолей
головного мозга и экстракраниальных
локализаций на аппарате Novalis TX
с навигационной системой BrainLab.
Опыт областного онкологического
диспансера* **1203**
О.В. Железин, А.Н. Володин, Н.В. Канищева,
Д.В. Скамницкий, М.Н. Шлякова

*Первый опыт радиохирургического
лечения пациентов с интракраниальной
патологией на аппарате «Гамманож»
в НИИ скорой помощи им. НВ. Склифосовского* **1204**
А.С. Токарев, В.В. Крылов, В.А. Рак,
О.Л. Евдокимова, Г.В. Койнаш,
О.А. Соколькова, В.Н. Степанов,
Ю.И. Шатохина, С.А. Чувиллин,
М.В. Синкин, Е.Н. Рожнова

*Ранние результаты лечения метастатического
поражения головного мозга на аппарате
«Гамманож» в режиме гипсфракционирования* **1205**
А.С. Токарев, О.Л. Евдокимова, В.А. Рак,
О.А. Соколькова, В.В. Крылов

*Чрескожная криоабляция опухолей печени:
технические аспекты и непосредственные
результаты* **1206**
П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов,
А.А. Мелдо, Д.Е. Мацко, В.М. Моисеенко

*Роль лучевой терапии в лечении болезненных
костных метастазов рака молочной железы* **1207**
Н.Г. Бахмутский, В.А. Порханов,
И.Н. Василенко, В.Н. Бодня, Р.П. Ширяев

*Профилактическое облучение головного
мозга как прогностический фактор
при локальной стадии мелкоклеточного
рака легких* **1208**
Н.Г. Бахмутский, В.А. Порханов,
В.Н. Бодня, Р.П. Ширяев

Возможности и ограничения стереотаксического облучения в лечении больших артериовенозных мальформаций головного мозга

К.м.н. С.А. Маряшев, член-корр. РАН А.В. Голанов, д.м.н. С.Б. Яковлев,
Н.А. Антипина, Н.В. Фильченкова

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Артериовенозные мальформации (АВМ) – это врожденные аномалии сосудов головного мозга, при которых недостаточно сформированные кровеносные сосуды шунтируют кровь непосредственно из системы артериального кровообращения в венозную систему в обход капиллярной сети. В настоящее время существует несколько способов лечения АВМ в зависимости от размера, строения, локализации, клинических проявлений, а также состояния и желания пациента. В мире накоплен большой опыт хирургического и эндоваскулярного лечения АВМ головного мозга. Несмотря на прогресс микрохирургической техники и совершенствование методик эндоваскулярного лечения, остается большое количество пациентов, которым хирургические методы не показаны либо лечение которых оказывается неполным (АВМ продолжают функционировать). В последние десятилетия все большее место в лечении пациентов с АВМ головного мозга занимает стереотаксическое облучение (радиохирургия и стереотаксическая лучевая терапия).

Цель: улучшение результатов лечения больших АВМ головного мозга путем создания алгоритма и стандартизации гипофракционирования.

Материал и методы: в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко за 2005–2013 гг. 108 пациентам с большими АВМ проведено стереотаксическое облучение. В 89 случаях применены три методики гипофракционирования на линейных ускорителях электронов «Новалис» и «Кибернож».

Результаты: облитерация АВМ после стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования выявлена в среднем у 42% пациентов. Оптимальным режимом фракционирования является суммарная очаговая доза до 24 Гр, подведенная за 2 фракции, при этом достигнута облитерация АВМ у 46% пациентов. Статистически значимыми факторами прогноза наступления облитерации АВМ при гипофракционировании в однофакторном анализе являются объем АВМ $\leq 14 \text{ см}^3$ и отсутствие ранее проведенной эмболизации.

Заключение: стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования является приемлемым вариантом лечения крупных АВМ (с объемом 10 см^3 и более).

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, радиохирургия, стереотаксическое облучение, гипофракционирование, облитерация, АВМ.

Для цитирования: Маряшев С.А., Голанов А.В., Яковлев С.Б. и др. Возможности и ограничения стереотаксического облучения в лечении больших артериовенозных мальформаций головного мозга // РМЖ. 2017. № 16. С. 1155–1163.

ABSTRACT

Possibilities and limitations of stereotactic irradiation in the treatment of large arteriovenous malformations of the brain

Maryashev S.A., Golanov A.V., Yakovlev S.B., Antipina N.A., Filchenkova N.V.

National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko, Moscow

Arteriovenous malformations (AVM) are congenital anomalies of cerebral vessels, in which insufficiently formed blood vessels shunt the blood directly from the arterial blood circulation system into the venous system, bypassing the capillary network.

Currently, there are several ways to treat AVM, depending on the size, structure, location, clinical manifestations, as well as the condition and desire of the patient. In the world, extensive experience in the surgical and endovascular treatment of AVM has been accumulated. Despite the progress of microsurgical techniques and the improvement of methods for endovascular treatment, there is a large number of patients, to whom surgical methods are not applicable, or whose treatment is incomplete (AVM continues to function). In recent decades, stereotactic irradiation (radiosurgery and stereotactic radiation therapy) takes an increasingly important place in the treatment of patients with AVM.

Aim: to improve the results of treatment of large AVM by creating an algorithm and standardizing the hypofractionation.

Patients and methods: in National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko for the years 2005–2013 108 patients with large AVM were treated by stereotactic irradiation. In 89 cases three methods of hypofractionation were used on linear electron accelerators "Novalis" and "Cyber knife".

Results: obliteration of AVM after stereotactic radiation therapy in the mode of hypofractionation was found on average in 42% of patients. The optimal fractionation regimen is the total focal dose up to 24 Gy, fed for 2 fractions, while AVM obliteration was achieved in 46% of patients. Statistically significant factors predicting the onset of AVM obliteration during hypofractionation in a single-factor analysis are the AVM volume $\leq 14 \text{ cm}^3$ and the absence of previous embolization.

Conclusion: stereotactic irradiation in the mode of hypofractionation is an acceptable treatment option for large AVMs (with a volume of 10 cm^3 or more).

Key words: arteriovenous malformation, radiosurgery, stereotactic irradiation, hypofractionation, obliteration, AVM.

For citation: Maryashev S.A., Golanov A.V., Yakovlev S.B. et al. Possibilities and limitations of stereotactic irradiation in the treatment of large arteriovenous malformations of the brain // RMJ. 2017. № 16. P. 1155–1163.

Введение

В настоящее время для лечения артериовенозных мальформаций (АВМ) применяются несколько методов: хирургический, эндоваскулярный и радиохирургический. Выбор метода засвидетельствован от размера, строения, локализации, клинических проявлений, состояния и желания пациента. При АВМ I–II степени, как правило, используется хирургическое лечение, при котором практически всегда удается иссечь АВМ с минимальными рисками. Эндоваскулярное лечение показано при АВМ с хорошо развитыми афферентами. Неоспоримым преимуществом хирургического и эндоваскулярного методов лечения АВМ является то, что сразу после полного удаления мальформации или ее эмболизации пациент избавляется от вероятности возникновения повторного кровоизлияния, в противоположность облучению, после которого облитерация наступает через 2–4 года и более.

Большие АВМ создают определенные трудности в их лечении. Согласно определению, принятому Ассоциацией стереотаксического облучения, к большим АВМ относятся мальформации $>10 \text{ см}^3$ [1]. Большинство таких мальформаций принято считать «неподдающимися лечению». Радиохирургическое лечение АВМ большого объема связано с высоким риском лучевых осложнений со стороны окружающей мозговой ткани. Частота облитераций больших АВМ после облучения со стандартным фракционировани-

ем невысокая. В настоящее время используются две основные методики облучения больших АВМ – стажированная радиохирургия и гипофракционирование.

Цель работы: улучшение результатов лечения больных с большими артериовенозными мальформациями головного мозга путем оценки результатов лечения, разработки и внедрения оптимальных методик стереотаксического облучения в режиме гипофракционирования.

Материал и методы

В НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко за 2005–2015 гг. 108 пациентам с большими АВМ проведено стереотаксическое облучение. В 89 случаях применены три методики гипофракционирования на линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) «Новалис» и «Кибернож». На ЛУЭ «Новалис» 1-я группа из 39 пациентов получала за 7 фракций по 5 Гр до суммарной очаговой дозы (СОД) 35 Гр. На ЛУЭ «Кибернож»: 2-я группа из 32 пациентов получала за 2 фракции по 10–12 Гр до СОД 20–24 Гр и 3-я группа из 18 пациентов получала за 3 фракции по 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр. Из 89 пациентов катамнез известен у 65 (27, 24 и 14 пациентов из трех групп соответственно) (табл. 1).

Анализ выполнен на катамнестическом материале 65 пациентов (32 женщины и 33 мужчины), которые представляли 3 группы в соответствии с тремя методиками гипофракционирования. Средний возраст пациентов составил 33 года (диапазон 6–67 лет). Кровоизлияния выявлены у 40 пациентов (62%), эпилептические припадки – у 12 (18%), головные боли – у 55 (85%), слабость в конечностях – у 3, парестезии в конечностях – у 10, нарушения статики, походки и координации – у 7 пациентов. Предлучевая эмболизация проведена у 37 (57%) пациентов, и 9 пациентам было выполнено неполное удаление АВМ после кровоизлияния.

У 28 пациентов АВМ локализовались в больших полушариях. У остальных пациентов АВМ были расположены в области функциональных зон головного мозга: в таламусе – у 19, базальных ганглиях – у 10, в области задней черепной ямки (мозжечок и ствол мозга) – у 8 пациентов АВМ III степени по шкале Спецлера – Мартина диагностирована у 5 пациентов, IV степени – у 19 и V степени – у 36 пациентов. Характеристики исследуемых пациентов с АВМ представлена в таблице 2.

Таблица 1. Методики фракционированного облучения у пациентов на ЛУЭ «Новалис» и «Кибернож»

Группа	Методика	Общее число пациентов	Кол-во пациентов с известным катамнезом
1	«Новалис»: 5 Гр, 7 фракций (СОД 35 Гр)	39	27
2	«Кибернож»: 10–12 Гр, 2 фракции (СОД 20–24 Гр)	32	24
3	«Кибернож»: 8–10 Гр, 3 фракции (СОД 24–30 Гр)	18	14

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с особенностями проявления АВМ и методиками гипофракционирования при лечении

Показатель	Общее число пациентов	Облучение на ЛУЭ «Новалис»	Облучение на ЛУЭ «Кибернож»
Облучение на ЛУЭ	65	27	38
Мужчин	33	15	18
Женщин	32	12	20
Полушарные АВМ	28	11	17
АВМ таламуса	19	7	12
АВМ базальных ганглий	10	4	6
АВМ мозжечка и ствола	8	3	5
Предшествующее САК	40(62%)	15	25
Головные боли	55(85%)	21	34
Эпилептические приступы	12(18%)	5	7
Предшествующее эндоваскулярное лечение	37(57%)	16	21
Предварительная хирургия	9	6	3
III степень по шкале Спецлера – Мартина	5	3	2
IV степень по шкале Спецлера – Мартина	25	10	15
V степень по шкале Спецлера – Мартина	36	16	20

При облучении на аппарате «Новалис» при стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования были использованы методики динамических конформных арок – у 8 (32%) пациентов, конформного пучка – у 19 (68%) пациентов. Однородность дозы в рамках целевого объема определяли как частное максимальной и назначенной доз. Индекс соответствия определяли как отношение объема назначенной изодозы к объему мишени. При облучении на «Киберноже» использовано от 90 до 145 пучков, применены коллиматоры с диаметром 5 и 10,5 мм.

Физические параметры облучения пациентов 1-й группы представлены в таблице 3. Физические параметры облучения пациентов 2-й группы представлены в таблице 4. Физические параметры облучения пациентов 3-й группы представлены в таблице 5.

Решение о количестве фракций принимается на основе анализа линейно-квадратичной модели. Мы рассчитываем дозу, которую необходимо подвести за 2–7 фракций, чтобы биологический эффект был эквивалентен радиохирургическому облучению. Дозы корректируются с учетом нагрузок на критические структуры и здоровые ткани. Допустимой для ствола мозга считается доза 12 Гр на 1 см³ за 1 фракцию. Это эквивалентно 16 Гр на 1 см³ ствола за 2 фракции или 18 Гр на 1 см³ ствола за 3 фракции.

Доза на здоровые ткани мозга рассчитывается на 15 см³, которые получают дозу 12 Гр за 1 фракцию, 16 Гр за 2 фракции и 18 Гр за 3 фракции. Допустимые лучевые нагрузки на структуры мозга даны в таблице 6.

Оценка результатов. При оценке результатов лечения учитывались следующие параметры: облитерация, повторные кровоизлияния, постлучевые изменения: отек (по данным МРТ в режиме T2), симптоматический отек, лучевой некроз, а также физические параметры: доза, охватывающая 95% мишени (Гр); средняя доза, объем АВМ; доза, облучающая 15 см³ здоровой ткани (Гр).

Таблица 3. Физические параметры облучения на аппарате «Новалис» (1-я группа)

Параметр	Значение
Доза, охватывающая 95% мишени за фракцию, Гр	29–33
Краевой захват (<i>margin</i>), мм	0–1,5
V, см ³	4,5–46,14
Средняя доза за фракцию, Гр	35
Доза, облучающая 15 см ³ здоровых тканей, Гр	22–35
Изодоза, %	83–92
Количество арок при технике «динамические арки»	3–5
Количество пучков при технике «конформные пучки»	6–10

Таблица 4. Физические параметры облучения на аппарате «Кибернож» (2-я группа)

Параметр	Значение
Доза, охватывающая 95% мишени, Гр	20–24
V, см ³	7,13–24,88
Средняя доза, Гр	24,4–30,5
Доза, облучающая 15 см ³ здоровых тканей, Гр	21,6–28,9
Изодоза, %	79–82

Результаты

Результаты стереотаксического облучения больших АВМ головного мозга

Облитерация после гипофракционирования в режиме 7 фракций по 5 Гр до СОД 35 Гр: в 1-й группе из 27 пациентов у 10 (37%) больных была достигнута полная облитерация, у 8 (30%) пациентов отмечено частичное уменьшение размеров АВМ и у 9 (33%) пациентов динамика не выявлена.

Облитерация после гипофракционирования в режиме 2 фракции по 10–12 Гр до СОД 20–24 Гр: во 2-й группе из 24 пациентов полная облитерация достигнута у 11 (46%) пациентов, неполная облитерация – у 7 (29%) пациентов и отсутствие облитерации выявлено у 6 (25%) больных (рис. 1).

Облитерация после гипофракционирования в режиме 3 фракции по 8–10 Гр, СОД 24–30 Гр: в 3-й группе из 14 пациентов полная облитерация АВМ достигнута у 6 (42%) пациентов, частичная облитерация – у 4-х (29%) пациентов, и у 4-х (29%) пациентов облитерация не наступила (рис. 2).

Среднее время облитерации составило 43 мес. после облучения. Сравнительный анализ результатов облитерации в зависимости от методики гипофракционирования показал, что при подведении максимальной дозы за минимальное количество фракций результаты облитерации выше (46% – до СОД 20–24 Гр за 2 фракции и 37% – до СОД 35 Гр за 7 фракций), в среднем облитерация наблюдалась в 41,54% случаев ($p=0,8414$) (рис. 3).

Несмотря на зависимость облитерации от методики гипофракционирования, статистически значимых различий в режимах фракционирования выявлено не было (табл. 7).

Анализ результатов облитерации

1. Анализ результатов облитерации больших АВМ после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от предлучевой эмболизации показал, что в группе без проведения эмболизации облитерация составила 57%; в группе с проведением эмболизации перед облучением облитерация составила 29% (табл. 8).

Шансы наступления облитерации без предлучевой эмболизации в 2,3 раза выше, чем при проведении предлучевой эмболизации (отношение рисков (ОР) 2,33; 95% ДИ: 1,07–5,05; $p=0,0229$) (рис. 4).

Таблица 5. Физические параметры облучения на аппарате «Кибернож» (3-я группа)

Параметр	Значение
Доза, охватывающая 95% мишени, Гр	24–30
V, см ³	6,7–27,06
Средняя доза, Гр	24,4–30,2
Доза, облучающая 15 см ³ здоровых тканей, Гр	19,2–26,5
Изодоза, %	79–84

Таблица 6. Допустимые нагрузки на здоровые ткани мозга и критические структуры (ствол мозга) при облучении в режиме гипофракционирования

Режим облучения	Мозг (15 см ³)	Ствол (1 см ³)
1 фракция, Гр	12	12
2 фракции, Гр	8	8
3 фракции, Гр	6–6,5	6–6,5
5 фракций, Гр	4–5	4–5

2. Анализ облитерации в зависимости от объема АВМ показал, что при объеме АВМ $\leq 14 \text{ см}^3$ частота облитерации составляет 54,29%, при объеме АВМ $> 14 \text{ см}^3$ – 26,67% (табл. 9).

Шансы наступления облитерации АВМ после облучения в режиме гипофракционирования при объеме АВМ $\leq 14 \text{ см}^3$ в 2,5 раза выше, чем при объеме АВМ $> 14 \text{ см}^3$ (ОР 2,53; 95% ДИ: 1,19 – 5,39; $p = 0,0154$) (рис. 5).

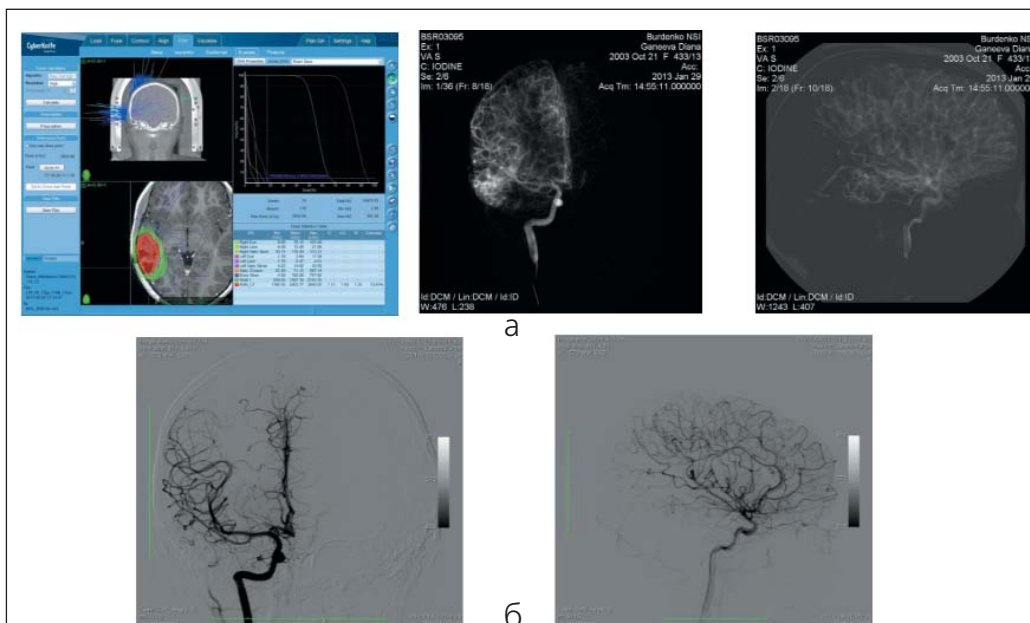


Рис. 1. АВМ правой височной доли. а – план облучения ($V=19,2 \text{ см}^3$, 2 фракции $\times 12 \text{ Гр}$, СОД 24 Гр) и церебральная ангиография до облучения; б – церебральная ангиография через 3,5 года после облучения. Определяется облитерация АВМ

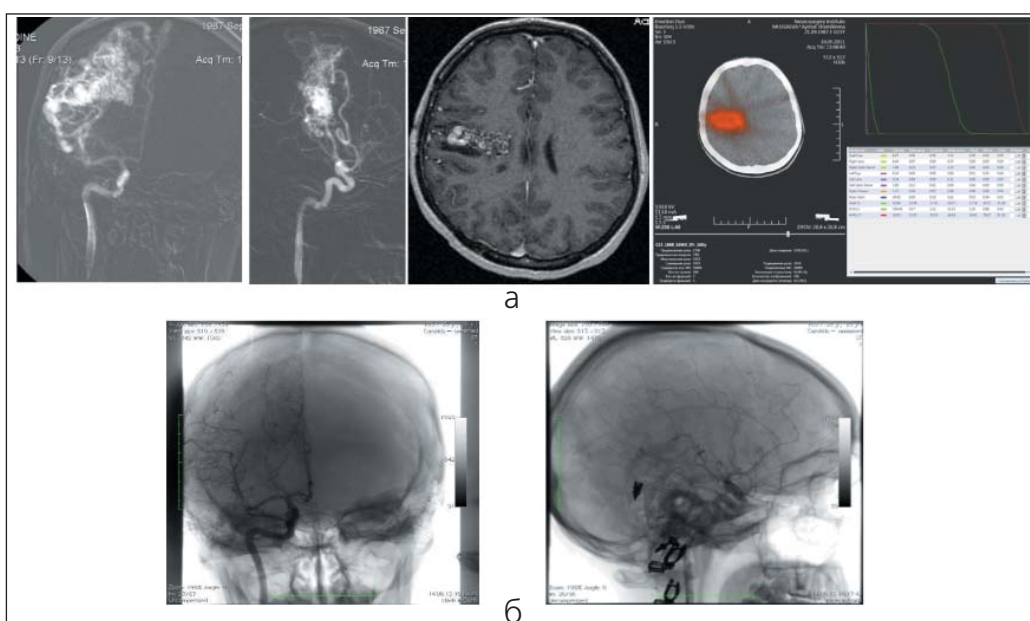


Рис. 2. АВМ правой лобно-теменной области. а ? план облучения ($V=20,046 \text{ см}^3$, 3 фракции до СОД 30 Гр, 80% ИД); б ? облитерация через 3 года после облучения, по данным контрольной ангиографии

Сравнительный анализ облитерации больших АВМ в зависимости от средней дозы и дозы на край выполнить невозможно, учитывая различие доз и различия режимов фракционирования. Анализ соотношения дозы и объема показал, что в 60% случаев облитерация отмечалась при объеме АВМ $< 14,0 \text{ см}^3$ и при дозе на край $> 31 \text{ Гр}$ (гипофракционирование 5 Гр $\times 7$ фракций, СОД 35 Гр. При режиме гипофракционирования 2 фракции до СОД 20–24 Гр в 70% случаев облитерация отмечалась при объеме АВМ $< 14 \text{ см}^3$ и при дозе на край $> 23 \text{ Гр}$. При режиме гипофракционирования 3 фракции по 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр облитерация отмечалась в 70% при дозе на край $> 26 \text{ Гр}$ и при объеме АВМ $< 14 \text{ см}^3$.

Однофакторный анализ показал, что статистически значимыми критериями облитерации больших АВМ после облучения с применением различных методик гипофракционирования являются объем $< 14 \text{ см}^3$ и отсутствие предлучевой эмболизации (табл. 10).

Многофакторный анализ показал, что статистически значимым фактором наступления облитерации больших АВМ является их объем $< 14 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$).

Динамика неврологического статуса у пациентов с большими АВМ после стереотаксического облучения

Анализ результатов облучения больших АВМ в режи-

Таблица 7. Частота облитерации больших АВМ в зависимости от методики гипофракционирования

Методика облучения	Облитерация АВМ		Отсутствие облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
«Кибернож»: 2 фр. до 20–24 Гр	11	45,83	13	54,17	24
«Кибернож»: 3 фр. до 24–30 Гр	6	42,36	8	57,64	14
«Новалис»: 7 фр до 35 Гр	10	37,04	17	62,96	27
Всего	27	41,54	38	58,46	65

ме гипофракционирования у 46 пациентов из 65 выявил полную и неполную облитерацию АВМ (табл. 11).

Из 65 пациентов у 26 (40%) достигнуты объективные признаки улучшения по сравнению с клинической картиной до лечения: благоприятные изменения пароксизмальной симптоматики или исчезновение сосудистой головной боли. Индекс Карновского у этих пациентов увеличился по сравнению с показателями до облучения. По данным контрольной ангиографии, произошла полная или частичная облитерация АВМ после облучения.

Лучевые реакции после фракционированного облучения. Из 65 пациентов у 33 (51%), по данным МРТ головного мозга, в сроки 6–15 мес. выявлялся отек. У 16 (24%) пациентов отек сопровождался очаговой симптоматикой: у 6 пациентов отмечалось усиление головной боли; у 4-х пациентов нарастала выраженность эписиндрома, который наблюдался до лечения; у 4-х больных нарастали или вновь появились пирамидная симптоматика и речевые нарушения; у 3-х пациентов

Таблица 8. Характеристика облитерации АВМ у пациентов с проведением предлучевой эмболизации и без проведения предлучевой эмболизации

Эмболизация	Облитерация АВМ		Отсутствие облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
Проведена	11	29,73	26	70,27	37
Не проведена	16	57,14	12	42,86	28
Всего	27	41,54	38	58,46	65

Таблица 9. Частота облитерации после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от объема АВМ

Объем АВМ, см ³	Облитерация АВМ		Отсутствие облитерации		Количество пациентов
	n	%	n	%	
>14	8	26,67	22	73,33	30
≤14	19	54,29	16	45,71	35
Всего	27	41,54	38	58,46	65

Таблица 10. Однофакторный анализ облитерации больших АВМ головного мозга после облучения в режиме гипофракционирования

Фактор	Облитерация АВМ. Однофакторный анализ		
	p	ОР	95% ДИ: для ОР
Объем АВМ <14 см ³	0,0154	2,54	1,19–5,39
Эмболизация АВМ (нет)	0,0229	2,32	1,07–5,05

Таблица 11. Характеристика облитерации больших АВМ после облучения в режиме гипофракционирования

Методика облучения	Полная облитерация	Неполная облитерация	Отсутствие облитерации	Отек	Симптоматический отек	Некроз	Кровоизлияние	Киста	Количество пациентов
«Новалис»: 5 Гр × 7 фракций до СОД 35 Гр	10 (37%)	8 (30%)	9 (33%)	13 (48%)	6 (22%)	3 (11%)	1 (3,7%)	1	27
«Кибернож»: 3 фракции × 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр	6 (42%)	4 (29%)	4 (29%)	9 (65%)	4 (32%)	1 (7%)	1 (7%)	–	14
«Кибернож»: 10–12 Гр × 2 фракции до СОД 20–24 Гр	11 (46%)	7 (29%)	6 (25%)	11 (45%)	6 (25%)	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)	24
Всего	27	19	19	33 (51%)	16 (24%)	6 (9%)	3 (4,6%)	2 (3%)	65

Таблица 12. Частота развития отека после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от дозы на 15 см³ здоровой ткани мозга

Доза на 15 см ³ здоровой ткани, Гр	Отек		Отсутствие отека		Общее количество пациентов
	n	%	n	%	
>24	19	70,37	8	29,63	27
≤24	14	36,84	24	63,16	38
Всего	33	50,77	32	49,23	65

из 5 с АВМ в области задней черепной ямки была выявлена мозжечковая симптоматика, еще у 2-х отмечались выпадение полей зрения и развитие глазодвигательных нарушений. Все случаи развития симптоматического отека были связаны с локализацией АВМ в области функциональных зон головного мозга. У 13 (20%) пациентов до лечения наблюдались эпилептические припадки. После лечения у 7 пациентов из 13 приступы стали реже либо исчезли совсем. У этих пациен-

тов по данным контрольной ангиографии была выявлена полная либо частичная облитерация АВМ. Из 65 пациентов у 6 (9%) выявлено развитие лучевого некроза. Сроки развития лучевого некроза составили 15–25 мес. (рис. 6, 7).

Отмечены 3 (4,6%) случая повторного кровоизлияния через 1, 2 и 3 года после облучения и 2 случая развития кист через 4 и 6 лет. Два пациента погибли в результате повторного кровоизлияния из АВМ.

Таблица 13. Частота наступления отека после облучения в режиме гипофракционирования больших АВМ в зависимости от их объема

Объем АВМ, см ³	Отек		Отсутствие отека		Общее количество пациентов
	n	%	n	%	
>14	23	76,67	7	23,33	30
≤14	10	28,57	25	71,43	35
Всего	33	50,77	32	49,23	65

Таблица 14. Вероятность развития некроза после облучения в режиме гипофракционирования больших АВМ в зависимости от дозы облучения на 15 см³ здоровой ткани мозга

Доза на 15 см ³ здоровой ткани, Гр	Некроз		Отсутствие некроза		Общее количество пациентов
	n	%	n	%	
>24	5	18,52	22	81,48	27
≤24	1	2,63	37	97,37	38
Всего	6	9,23	59	90,77	65

Таблица 15. Результаты фракционированного облучения пациентов с АВМ головного мозга, по данным разных авторов

Автор, год	n	Размеры, V	Доза/число фракций	Первичное лечение	Период отслеживания	Облитерация, %	Осложнения
Aoyama, 2001 [7]	СТЛТ 26	>2,5 см ³ (ср. 2,26 см ³)	24–28 Гр/4	Эмболизация 11%, хирургия 9%	>1 года (ср. 35,4 мес.)	>3 лет: 53%	Кровоизлияния 12%, некрозы 0%
	PX 27	< 2,5 см ³ (ср. 1,78 см ³)	12–20 Гр (ср. 18,5 Гр)	–	>1 года (ср. 34,6 мес.)	>3 лет: 71%	Кровоизлияния 7%, некрозы 8%
Veznedaroglu, 2008 [8]	СТЛТ 24	ср. 23,8 см ³	42 Гр/6 (6 пациентов)	Эмболизация 86%	>5 лет (ср. 102 мес.)	83% (108±52 нед.)	14%
	–	ср. 14,5 см ³	30 Гр/6 (18 пациентов)	Эмболизация 57%	>5 лет (ср. 82 мес.)	22% (192 нед.)	8,7%
Chang, 2004 [3]	СТЛТ 33	>2,5 см ³	20–28 Гр/4	Эмболизация 10%, хирургия 15%	52 мес.	3 года: 32%, 5 лет: 61%, 6 лет: 71%	Кровоизлияния 22%, некрозы 3%
	PX	<2,5 см ³	12–20 Гр (ср. 19,3 Гр)	–	–	3 года: 52%, 5 лет: 81%, 6 лет: 81%	Кровоизлияния 8%, некрозы 10%, эписиндром 2%
Zabel-Du Bois, 2006 [9]	СТЛТ 15	>4 см ³ ср. 27 см ³	20–32,5 Гр/4–5 (ср. 26 Гр)	Эмболизация 27%, хирургия 0%	2,6 года	3 года: 17%, 5 лет: 33%	Кровоизлияния 20%, некрозы 0%
	PX	Ср. 7 см ³	15–19 Гр (ср. 17 Гр)	Эмболизация 27%, хирургия 0%	2,6 года	3 года: 47%, 5 лет: 60%	Кровоизлияния 21%, некрозы 0%
Xiao, 2010 [10]	СТЛТ 20	>5 см ³ ср. 46,84 см ³	25–30 Гр/5–6 (ср. 30 Гр)	Эмболизация 50%	32 мес.	0% ср. объем после облучения: 13,51 см ³	Увеличение эписиндрома 5%, кровоизлияния 2,06% в год
Chen, 2016 [11]	СТЛТ 35	ср. 11,4 см ³	28–35 Гр/5,6 – 7 Гр	–	>4-х лет	74%	9% лучевые реакции, 5 кист
Lindvall, 2010 [12]	СТЛТ 40	ср. 18,5 см ³	30–35 Гр/6–7 Гр	–	>4-х лет	74%	1% лучевые реакции, 5 кист

Анализ лучевых реакций после стереотаксического облучения больших АВМ головного мозга с применением различных методик гипофракционирования

1. Развитие отека в зависимости от дозы на 15 см³ здоровой ткани мозга.

Анализ показал, что при облучении в режиме гипофракционирования по различным методикам при облучении 15 см³ здоровых тканей мозга дозой >24 Гр частота развития отеков составляет 70,37%. При дозе ≤24 Гр на 15 см³ здоровой ткани частота развития отека составляет 36,84% (табл. 12).

Риск развития отека при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани мозга в 2,5 раза выше, чем аналогичный риск при дозе ≤24 Гр (ОР 2,54; 95% ДИ: 1,24–5,20; p=0,0039) (рис. 8).

2. Анализ развития отека в зависимости от объема АВМ после облучения в режиме гипофракционирования показал, что при объеме >14 см³ частота развития отека составляет 76,67%, при объеме ≤14 см³ – 28,57% (табл. 13).

Риск развития отека при объеме АВМ >14 см³ в 3,3 раза выше, чем у больных с объемом АВМ ≤14 см³ (ОР 3,50; 95% ДИ: 1,75–7,04; p=0,0002) (рис. 9).

Многофакторный анализ показал, что статистически значимым фактором наступления отека больших АВМ является доза >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани (p<0,05).

Анализ результатов развития лучевого некроза после облучения в режиме гипофракционирования по различным методикам показал, что значимым показателем воз-

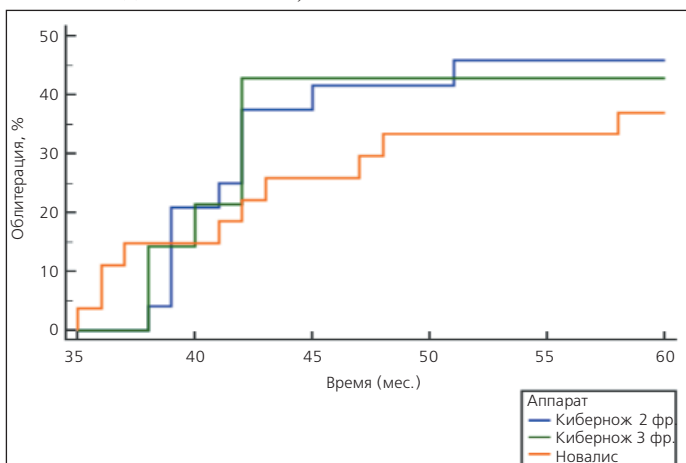


Рис. 3. Частота и время облитерации больших АВМ в зависимости от методики гипофракционирования

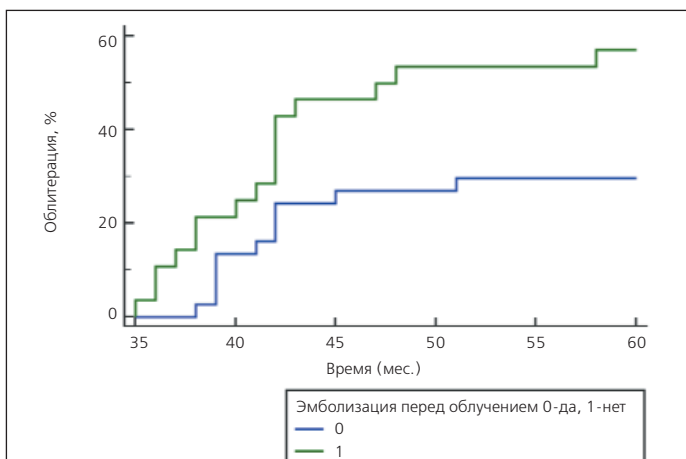


Рис. 4. Частота облитерации в зависимости от наличия или отсутствия предлучевой эмболизации

никновения некроза является доза на 15 см³ здоровой ткани. В группе пациентов с дозой облучения >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани частота развития некроза составила 18,52%. В группе пациентов с дозой облучения ≤24 Гр на 15 см³ здоровой ткани частота развития некроза составила 2,63% (табл. 14).

Риск развития некроза при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани в 7,2 раз выше рисков развития некроза при дозе ≤24 Гр на 15 см³ здоровой ткани мозга (ОР 7,30, 95% ДИ: 1,43–37,20; p=0,0328) (рис. 10).

Обсуждение

В настоящее время существуют 2 основные методики облучения больших АВМ головного мозга: стажированная радиохирургия и методика гипофракционирования. При объеме АВМ более 10 см³ радиохирургическое облучение оказывается малоэффективным и приводит к развитию лучевых осложнений. Обычная лучевая терапия при АВМ больших объемов позволяет достигать облитерации не более чем в 15–20% случаев, по данным различных авторов [2, 3]. В группе из 48 пациентов с АВМ объемом >15 см³ D.H. Pan et al. выявили частоту облитерации после радиохирургии через 40 мес., достигавшую 25% [4]. Средняя доза на край со-

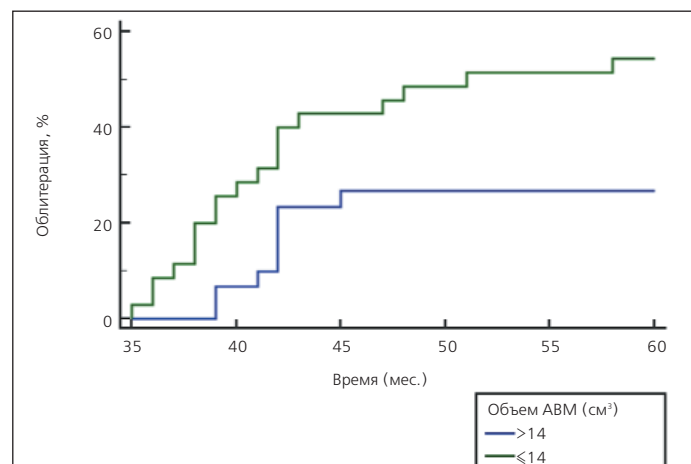


Рис. 5. Частота облитерации после облучения в режиме гипофракционирования в зависимости от объема АВМ

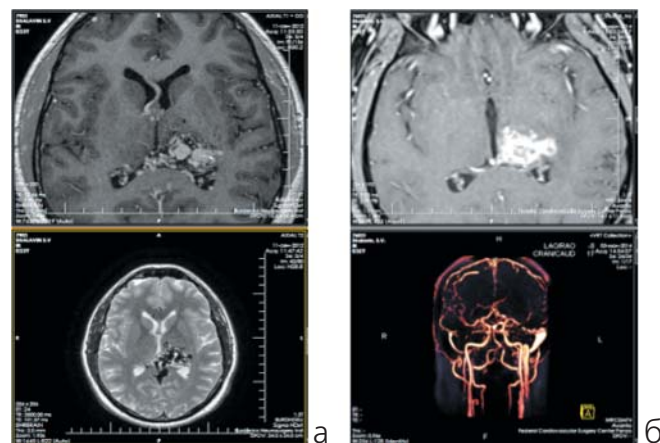


Рис. 6. АВМ левого таламуса объемом 11,978 см³. а ? план облучения (2 фракции по 12 Гр, до СОД 21,3 Гр по 79% ИД); б ? формирование лучевого некроза через 15 мес. после облучения

ставила для АВМ объемом 10–20 см³ и объемом более 20 см³ соответственно 17,7 Гр и 16,5 Гр. В последующих исследованиях авторы наблюдали частоту лучевых реакций в АВМ объемом >10 см³, составившую 37% и 12% соответственно. L. Miyawaki утверждал, что частота облитерации АВМ объемом >14 см³ при радиохирургическом лечении с использованием ЛУЭ составляет 22% [5]. Н.К. Inoue представил группу больных с АВМ >10 см³, леченных радиохирургически с частотой облитерации 36,4% и частотой развития повторных кровоизлияний 35,7% [6].

В представленной нами работе оценены результаты облучения АВМ на ЛУЭ «Новалис» по методике 5 Гр по 7 фракций до СОД 35 Гр и на ЛУЭ «Кибернож» по методике 2 фракции по 10–12 Гр до СОД 20–24 Гр и методике 3 фракции по 8–10 Гр до СОД 24–30 Гр. Благодаря применению различных методик гипофракционирования в среднем облитерация АВМ составила 41,54%. Среднее время наступления облитерации составило 43 мес. Сравнение методик облучения показало, что при подведении максимальной лечебной дозы за минимальное количество фракций удается достичь максимального значения облитерации (46% облитерации при подведении 24 Гр за 2 фракции), хотя статистически значимого различия между методиками не получено.

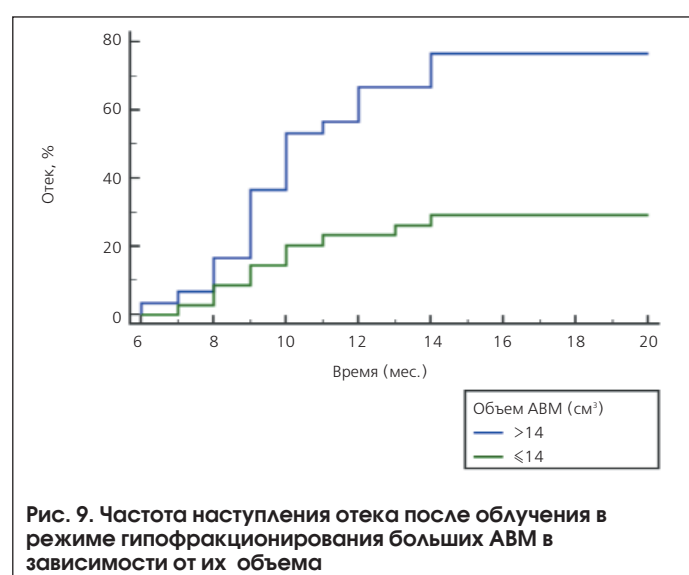
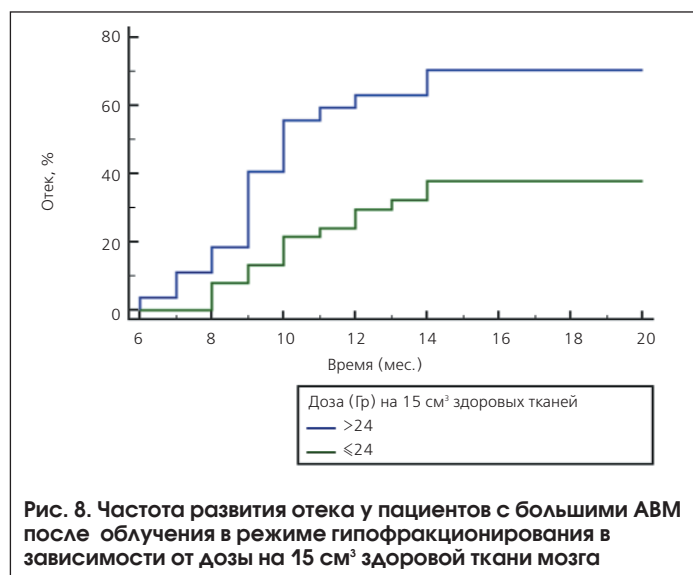
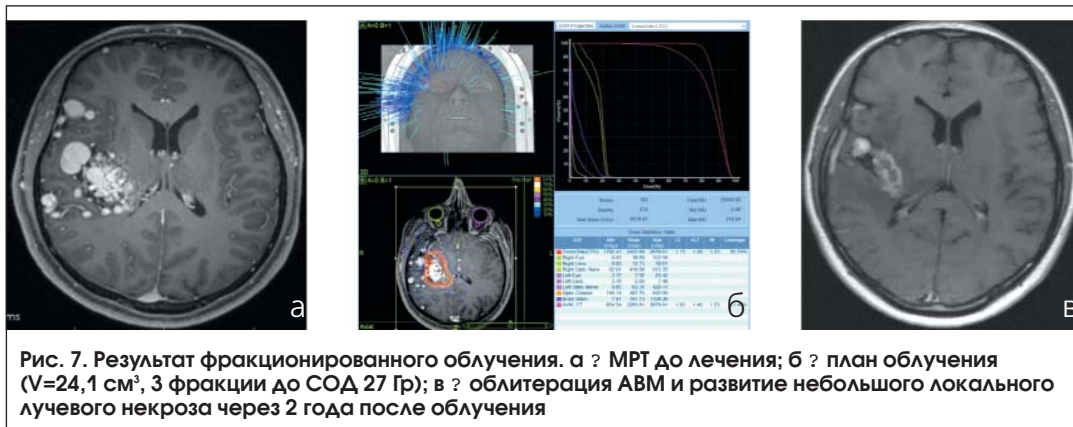
Анализ факторов облитерации показал, что статистически значимыми критериями облитерации крупных АВМ при различных методиках гипофракционирования являются объем <14 см³, (ОР 2,53; 95% ДИ: 1,19–5,39;

$p=0,0154$) и отсутствие предлучевой эмболизации (ОР 2,33; 95% ДИ: 1,07–5,04; $p=0,0229$). Результаты облитерации крупных АВМ, по данным разных авторов, представлены в таблице 15.

По мнению Veznedaroglu, при гипофракционировании результаты облитерации выше при подведении 7 Гр за фракцию, чем при подведении 5 Гр за большее количество фракций. При этом облитерация составляет 50–83% при дозе 7 Гр за фракцию и 8–22% – при дозах менее 7 Гр за 1 фракцию, СОД одинаковы в обоих случаях. Разница между результатами при дозах >7 Гр и <7 Гр не была статистически значимой [8]. Этому же мнению придерживается F. Xiao. Им проанализированы результаты 20 наблюдений с большими АВМ (средний объем составил 13,51 см³). Облучение проводилось по методике 5–6 Гр за фракцию до СОД 25–30 Гр. Результаты облитерации оказались выше в группе, где доза за фракцию составляла 6 Гр, чем в группе, где доза составила 5 Гр, и в группе, где не проводилась предлучевая эмболизация. Что касается выявленных осложнений, то у одного пациента отмечалось повторное кровоизлияние и у 2-х пациентов – проходящие неврологические нарушения [13].

Другая сложность облучения крупных АВМ связана с развитием лучевых осложнений после фракционированного облучения. Лучевые реакции в виде отека выявлялись у 33 (51%) пациентов из 65, по данным МРТ головного мозга. У 16 (24%) пациентов отек сопровождался клиническими проявлениями. У 6 (9%) пациентов выявлено развитие лучевого некроза. Статистически значимыми

критериями развития отека был объем АВМ >14 см³ (ОР 3,50; 95% ДИ: 1,75–7,04; $p=0,0002$) и доза >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани. При различных методиках гипофракционирования при облучении 15 см³ здоровой ткани мозга дозой >24 Гр за весь курс облучения частота развития отеков составляет 70,37%. При дозе ≤24 Гр



на 15 см³ здоровой ткани частота развития отека составляет 36,84% (ОР 2,54; 95% ДИ: 1,24–5,20). Риск развития отека при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани мозга в 2,5 раза выше, чем аналогичный риск у больных с дозой ≤24 Гр (p=0,0039). Отмечены 3 случая повторного кровоизлияния на сроках до 3-х лет после облучения. Анализ результатов развития лучевых реакций показал, что статистически значимым критерием развития некроза является доза >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани (ОР 7,30; 95% ДИ: 1,43–37,20). Вероятность развития некроза при дозе >24 Гр на 15 см³ здоровой ткани в 7 раз выше, чем при дозе ≤24 Гр на 15 см³ здоровой тканью (p=0,0328). Развитие отека с клиническими проявлениями зависит от расположения АВМ по отношению к критическим структурам мозга. Анализ показал, что вероятность развития симптоматического отека в области критических структур составляет 34,3%, вне критических структур – 13,3%. Фракционированная методика позволяет подводить лечебную дозу на мишень с меньшими повреждениями окружающих тканей. По мнению F. Xiao и T.C. Chang, частота лучевых некрозов не превышает 3% [3, 9]. С другой стороны, у R. Engenhart имеются данные о частоте лучевых некрозов до 7–8% [14].

Стажированная радиохирurgia имеет намного больший опыт использования в лечении больших АВМ головного мозга [15]. Одна из репрезентативных серий стажированной радиохирургии представлена в работе H. Kano и D. Kondziolka. Авторы описали результаты облучения 47 пациентов с большими АВМ. Они выявили частоту облитерации 7, 20, 28 и 36% соответственно через 3, 4, 5 и 10 лет после облучения. После этого 17 пациентов прошли радиохирургическое облучение по поводу функционирующих остатков АВМ. После этого облитерация составила 56%. У 7 пациентов случились повторные кровоизлияния. Среди факторов облитерации была отмечена высокая доза на край [16]. Как считает S. Moosa, этапный подход в лечении позволяет здоровой ткани восстановиться после облучения части АВМ во время перерыва между этапами лечения [17]. Он описал серию из 28 пациентов с АВМ, которые были пролечены с помощью этапной радиохирургии. Средний объем АВМ в каждом случае составил 24,9 см³. В результате этапного лечения отмечено уменьшение объема АВМ на 27% при дозе 12 Гр. Авторы считают, что при

таком подходе в лечении отмечено гораздо меньше неблагоприятных радиологических эффектов на окружающие структуры в отличие от радиохирургического облучения больших АВМ. В данной серии пациентов только в одном случае потребовалось повторное облучение [17].

Выводы

Стереотаксическое облучение в режиме гиподифракционирования является приемлемым вариантом лечения крупных АВМ. Облитерация АВМ после стереотаксической лучевой терапии в режиме гиподифракционирования выявлена в среднем у 42% пациентов. Оптимальным режимом является суммарная очаговая доза до 24 Гр, подведенная за 2 фракции, что подтверждает достижение облитерации АВМ у 46% пациентов. Факторами, благоприятными для наступления облитерации АВМ при облучении в режиме гиподифракционирования, являются объем АВМ ≤14 см³ и отсутствие ранее проведенной эмболизации. Проведение стереотаксического облучения снижает частоту повторных кровоизлияний. У больных с АВМ до лечения частота кровоизлияний в анамнезе достигает 62%. После проведения лучевой терапии в режиме гиподифракционирования повторные кровоизлияния отмечаются в 4,6% случаев.

Литература

1. Lunsford L.D., Kondziolka D. Radiosurgery Practice Guideline Initiative Stereotactic. Radiosurgery for Patients with Intracranial Arteriovenous Malformations (AVM) // Radiosurgery Practice Guideline. 2009. Report. №2.
2. Kenan Al Khalili, Nohra Chalouhi, Stavropoulou Tjounmakaris et al. Staged-volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: a review // Neurosurgical Focus. Vol. 37(3). E20.
3. Chang T.C., Shirato H., Aoyama H. et al. Stereotactic irradiation for intracranial arteriovenous malformation using stereotactic radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004. Vol. 60. P.861–870.
4. Pan D.H., Guo W.Y., Chung W.Y. et al. Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformations // J Neurosurg. 2000. Vol. 93 (Suppl 3). P.113–119.
5. Miyachi S., Negoro M., Okamoto T. et al. Embolisation of cerebral arteriovenous malformations to assure successful subsequent radiosurgery // J Clin Neurosci. 2000. Vol. 7 (Suppl 1). P.82–85.
6. Inoue H.K., Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery // J Neurosurg. 2002. Vol. 97. P.474–476.
7. Aoyama H., Shirato H., Nishioka T. Treatment outcome of single or hypofractionated single-isocentric stereotactic irradiation (STI) using a linear accelerator for intracranial arteriovenous malformation // Radiother Oncol. 2001. Vol. 59(3). P.323–328.
8. Veznedaroglu E., Andrews D.W., Benitez R.P. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of large arteriovenous malformations with or without previous partial embolization // Neurosurgery. 2008. Vol. 62 (Suppl 2). S. 763–775.
9. Zabel-du Bois A., Milker-Zabel S., Huber P. et al. Pediatric cerebral arteriovenous malformations: the role of stereotactic linac-based radiosurgery // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006. Vol. 65(4). P.1206–1211.
10. Xiao F., Gorgulho A.A., Lin C.S. et al. Treatment of giant cerebral arteriovenous malformation: hypofractionated stereotactic radiation as the first stage // Neurosurgery. 2010. Vol. 67(5). P.1253–1259.
11. Chen J.C., Mariscal L., Girvigian M.R. et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery for treatment of cerebral arteriovenous malformations: outcome analysis with use of the modified arteriovenous malformation scoring system // J Clin Neurosci. 2016. Vol. 29. P.155–161.
12. Lindvall P., Bergstrom P., Blomquist M. Radiation schedules in relation to obliteration and complications in hypofractionated conformal stereotactic radiotherapy of arteriovenous malformations // Stereotact Funct Neurosurg. 2010. Vol. 88(1). P.24–28.
13. Niranjan A., Kano H., Lunsford L.D. Gamma Knife Radiosurgery for Brain Vascular Malformations. Vol. 27. Karger.
14. Engenhart R., Wowra B., Debus J. et al. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994. Vol. 30. P.521–529.
15. Sirin S., Kondziolka D., Niranjan A. et al. Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: indications and outcomes in otherwise untreatable patients // Neurosurgery. 2008. Vol. 62 (Suppl 2). P.744–754.
16. Kano H., Kondziolka D., Flickinger J.C. et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations // J Neurosurg. 2012. Vol. 116(1). P.54–65. doi: 10.3171/2011.9.JNS11177. Epub 2011 Nov 11.
17. Shayan Moosa, Ching-Jen Chen, Dale Ding et al. Sheehan Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations // Neurosurgical Focus. Vol. 37(3). E18.

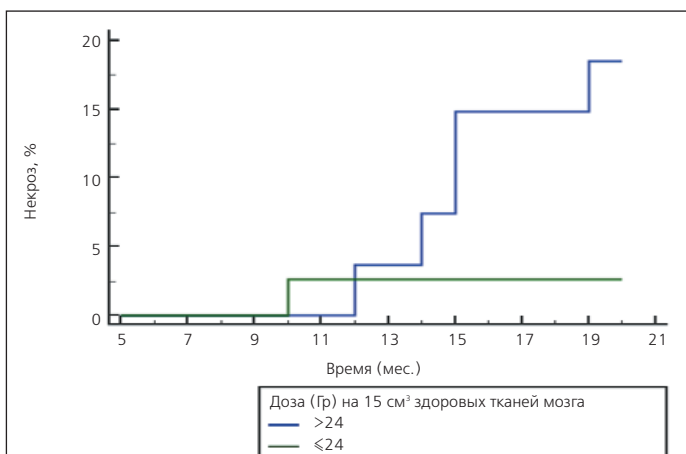


Рис. 10. Развитие и сроки возникновения некроза после облучения в режиме гиподифракционирования больших АВМ в зависимости от дозы на 15 см³ здоровой ткани мозга

Радиохирургическое лечение метастазов почечно-клеточного рака на аппарате «Гамма-нож»

Д.И. Никитин, к.б.н. И.С. Зубаткина, к.м.н. П.И. Иванов

Клиника радиохирургии, стереотаксической радиотерапии и общей онкологии МИБС, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить результаты радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож» пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг, проанализировать факторы, влияющие на эффективность лечения и продолжительность жизни пациентов.

Материал и методы: с 2009 г. по 2016 г. у пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг, прошедших радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» (Leksell Gamma Knife, Elekta AB, Sweden), контролировались динамика опухоли по контрольным МРТ-снимкам и сроки выживаемости. В исследование включен 101 пациент, катamnестические данные и результаты контрольной магнитно-резонансной томографии этих пациентов были доступны для изучения в полном объеме. Продолжительность жизни пациентов, локальный контроль и появление новых метастазов в головном мозге после проведенного радиохирургического лечения изучались с помощью методики анализа цензурированных данных с построением функции вероятности Каплана – Майера. Сравнение продолжительности жизни в группах пациентов проводилось с помощью непараметрического логарифмического рангового критерия.

Результаты: оценка результатов радиохирургического лечения проводилась на основании контрольных МР-исследований с использованием программы Gamma-Plan Follow-up. Локальный контроль был достигнут в 95% случаев. Появление новых метастазов в головном мозге отмечалось у 45% пациентов, медиана времени до выявления новых метастатических очагов в головном мозге составила 10,4 мес. Анализ продолжительности жизни после радиохирургического лечения выявил медиану 13,8 мес.: в RPA I – 24,9; RPA II – 16,5; RPA III – 4,7 мес.

Заключение: полученные данные показали высокий уровень локального контроля метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг после радиохирургического лечения, что совместно с развитием методов системной терапии открывает перспективы увеличения продолжительности жизни больных. Учитывая радиорезистентность метастазов почечно-клеточного рака к лучевой терапии и высокий уровень рецидивов после проведения общего облучения головного мозга, радиохирургическое лечение можно считать методом выбора для лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастазы в головной мозг, «Гамма-нож», радиохирургия, локальный контроль, продолжительность жизни, RPA-классы.

Для цитирования: Никитин Д.И., Зубаткина И.С., Иванов П.И. Радиохирургическое лечение метастазов почечно-клеточного рака на аппарате «Гамма-нож» // РМЖ. 2017. № 16. С. 1164–1168.

ABSTRACT

Radiosurgical treatment of metastases of renal cell carcinoma on the apparatus "Gamma-knife"

Nikitin D.I., Zubatkina I.S., Ivanov P.I.

Clinic of Radiosurgery, Stereotactic Radiotherapy and General Oncology of the Medical Institute named after Sergei Berezin, St. Petersburg

The aim: to study the results of radiosurgical treatment on the apparatus «Gamma-knife» of patients with metastases of renal cell carcinoma in the brain, to analyze the factors affecting the effectiveness of treatment and the life expectancy of patients.

Patients and methods: from 2009 to 2016, patients with metastases of renal cell carcinoma in the brain who underwent radiosurgical treatment with the Gamma Knife apparatus (Leksell Gamma Knife, Elekta AB, Sweden) with controlled tumor dynamics by MRI imaging and survival time. The study included 101 patients, follow-up data and the results of the control magnetic resonance imaging of these patients were fully available for study. The patients' life expectancy, local control and the appearance of new metastases in the brain after the radiosurgical treatment were studied using the technique of analyzing censored data with the construction of the Kaplan-Mayer probability function. A comparison of life expectancy in groups of patients was carried out using a nonparametric log rank test.

Results: the evaluation of the results of radiosurgery treatment was carried out on the basis of control MR studies using the Gamma-Plan Follow-up program. Local control was achieved in 95% of cases. The emergence of new metastases in the brain was noted in 45% of patients, the median time to detect new metastatic foci in the brain was 10.4 months. Analysis of life expectancy after radiosurgical treatment revealed a median of 13.8 months: in RPA I, 24.9; RPA II - 16.5; RPA III - 4.7 months.

Conclusion: the obtained data showed a high level of local control of metastasis of renal cell carcinoma in the brain after radiosurgical treatment, which, together with the development of methods of systemic therapy, opens the prospect of increasing the life expectancy of patients. Given the radioresistance of metastasis of renal cell carcinoma to radiation therapy and a high rate of relapse after total brain radiation, radiosurgical treatment can be considered a method of choice for the treatment of this group of patients.

Key words: renal cell cancer, metastases to the brain, «Gamma Knife», radiosurgery, local control, life expectancy, RPA-classes

For citation: Nikitin D.I., Zubatkina I.S., Ivanov P.I. Radiosurgical treatment of metastases of renal cell carcinoma on the apparatus «Gamma-knife» // RMJ. 2017. № 16. P. 1164–1168.

Введение

Почечно-клеточная карцинома является не часто встречаемым видом рака, составляющим около 1% среди всех известных злокачественных новообразований. В то же время она представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль почек [1]. Тенденция почечно-клеточной карциномы к метастазированию в головной мозг оценивается в 4–17% [2–4]. Метастазирование в головной мозг, как правило, имеет метастатический характер и происходит гематогенным путем. В большинстве случаев, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, выявляется множественное метастатическое поражение головного мозга. Метастазы почечно-клеточной карциномы в головном мозге, даже небольшого размера, часто сопровождаются выраженным перифокальным отеком, что проявляется развитием общемозговой и очаговой симптоматики и быстро ухудшает состояние пациента [3, 5].

Основными методами лечения метастазов рака в головном мозге являются хирургическое удаление и лучевое лечение в режиме стандартного фракционирования или стереотаксического высокодозного облучения (гипофракционирование и радиохирургия). Согласно клиническим наблюдениям прошлых лет, при отсутствии лечения средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет всего несколько недель [6]. Проведение лучевой терапии на весь объем головного мозга существенно не увеличивает продолжительность жизни, т. к. почечно-клеточная карцинома относится к радиорезистентным опухолям [7, 8]. По данным рандомизированных исследований, локальные рецидивы после проведенного облучения всего объема головного мозга (WBRT) составляют 52% [9, 10]. Хирургическое удаление внутричерепных метастазов почечно-клеточной карциномы увеличивает продолжительность жизни пациентов до одного года, но возможно оно только при ограниченном количестве очагов, расположенных в доступных для хирургического вмешательства областях мозга [11, 12]. После хирургической резекции одиночных метастазов частота рецидивов составляет 46%, в сочетании с последующим проведением WBRT – 20% [9]. Радиохирургическое лечение заключается в однократном подведении высокой дозы радиации к точно локализованным метастатическим очагам и позволяет достичь высокого уровня локального контроля роста метастатических очагов и увеличить продолжительность жизни пациентов до 12–14 мес. [11, 13, 14]. Однако исследования о результатах радиохирургического лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг немногочисленны, и вопрос о целесообразности применения этого метода в лечении данной группы пациентов остается актуальным.

Цель данного исследования: оценить эффективность радиохирургического лечения и продолжительность жизни большой группы пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг.

Материал и методы

В исследовании проанализированы данные пациентов с метастазами почечно-клеточной карциномы в головной мозг, которым проводилось радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» в Клинике радиохирургии, стереотаксической радиотерапии и общей онкологии МИБС.

В период с января 2009 г. по ноябрь 2016 г. проведено радиохирургическое лечение 101 пациента с поражением головного мозга метастазами почечно-клеточной карциномы. Характеристика пациентов представлена в табли-

це 1. Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 30 до 79 лет), в большинстве случаев это были больные старше 50 лет. Мужчин – 70, женщин – 31.

В 91 случае, до выявления внутримозговых метастазов, пациентам была выполнена нефрэктомия с последующим лечением: адъювантной лучевой терапией на область операции – у 2-х больных, химиотерапией – у 32, иммунотерапией – у 32.

Гистологическая природа первичного очага верифицирована у 69 пациентов с почечно-клеточным раком. В 65 случаях это был светлоклеточный рак почки, в 3-х случаях – хромофильный (папиллярный) рак почки, в 1 случае – хромофобный рак почки. У 32 больных гистологическая верификация не проводилась или сведения о ней отсутствовали.

По классификации AJCC (American Joint Committee in Cancer) пациенты распределились следующим образом: I стадия – 8 (7,9%) пациентов, II стадия – 14 (13,9%), III стадия – 17 (16,8%), IV стадия – 48 (47,5%) пациентов. У 14 (13,9%) пациентов стадия заболевания по AJCC осталась неизвестна.

Период от постановки онкологического диагноза до выявления метастатического поражения головного мозга в среднем составил 36 мес. (от 0 до 433,5). У 10 пациентов изначально было обнаружено поражение головного мозга, а затем в процессе дообследования выявлено злокачественное образование почки.

На момент проведения радиохирургического лечения большинство пациентов (77,2%) оценивались по шкале Карновского в 70 и более баллов.

Стереотаксическая радиохирургия была первым методом лечения метастазов в головной мозг у 85 больных. В 16 случаях ей предшествовало открытое нейрохирургическое удаление одиночного внутричерепного метастатиче-

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых пациентов (n=101)

Характеристика	Значение
Возраст, лет	59 (от 30 до 79)
Мужчин	70
Женщин	31
Индекс Карновского, баллов	80 (от 50 до 90)
<i>Неврологический статус на момент радиохирургии (количество пациентов)</i>	
Общемозговая симптоматика	98
Очаговая симптоматика	54
<i>Состояние первичного очага на момент радиохирургии</i>	
Контроль	86
Прогрессия	15
<i>Экстракраниальные метастазы на момент радиохирургии</i>	
Выявлены	69
Не выявлены	32
<i>Лечение метастазов в головном мозге до радиохирургии</i>	
Нейрохирургическая операция	16
Облучение всего объема головного мозга	3
<i>Количество метастазов в головном мозге на момент радиохирургического лечения</i>	
Одиночный метастаз	39
Множественные метастазы	62

ского очага, в 5 случаях она была дополнена локальным облучением ложа опухоли, и в 3-х случаях проведено WBRT. Критерием отбора пациентов для сеанса радиохирургического лечения после ранее проведенных лечебных мероприятий служило наличие признаков продолженного роста или появление новых метастатических очагов по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением.

До августа 2015 г. лечение проводилось с использованием установки для стереотаксической радиохирургии Leksell Gamma Knife 4C (производство компании Elekta Instrument AB, Швеция), с августа 2015 г. – на установке Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta Instrument AB, Швеция).

Процедура радиохирургии начиналась с фиксации к голове пациента стереотаксической рамы (Leksell G Frame) после предварительного обезболивания точек фиксации введением местных анестетиков. Далее выполнялась стереотаксическая тонкосрезовая МРТ с фиксированным к стереотаксической раме локализатором, обеспечивающим привязку томографических срезов к координатной системе аппарата «Гамма-нож». Полученные данные МРТ импортировались в планирующую станцию Gamma Plan, где выполнялось дозиметрическое планирование с учетом размеров метастатических очагов и их локализации по отношению к критическим структурам головного мозга. Далее проводился сеанс радиохирургии на «Гамма-ноже», который обычно не превышал 120 мин. По окончании лечения большинство пациентов отправлены на амбулаторное наблюдение в тот же день.

Всего проведено 159 сеансов лечения, причем в 37 случаях проведено 2 и более радиохирургических процедур в связи с выявлением новых метастазов или невозможностью провести лечение всех метастатических очагов за один сеанс. Радиохирургическое лечение единичных очагов проводилось у 39 пациентов; 2–4 очагов – у 32; 5–10 – у 22; более 10 – у 8 пациентов. Общее количество опухолей, подвергнутых стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож», составило 329. Средний объем метастазов составил от 0,5 до 22,9 см³, наибольшего метастаза – 6,2 см³. Средний суммарный объем метастазов, подвергшихся радиохирургическому лечению, составил 5,9 см³ (от 0,5 до 28,7 см³).

Дозы облучения по краю мишени выбирались с учетом рекомендаций RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), в большинстве случаев в диапазоне от 18 до 24 Гр (средняя доза 20,0 Гр) по изодозе от 40 до 85% (чаще – 50%). В среднем максимальная доза внутри опухоли составляла около 40 Гр (от 25,9 до 50,0 Гр). Средняя лучевая нагрузка на головной мозг составляла 1,0 Гр (от 0,1 до 2,5 Гр). Параметры радиохирургического лечения суммированы в таблице 2.

Статистический анализ материала проводился в программе SPSS Statistics 17.0 (USA). Продолжительность жизни пациентов, локальный контроль и появление новых метастазов в головном мозге изучались с помощью метода анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности Каплана – Майера. Цензурирование осуществлялось на основании контрольных МРТ-исследований головного мозга, информации о состоянии и продолжительности жизни, полученной от пациента или его родственников по телефону, а также в ходе очных консультаций. Временные данные представляли в виде медианы и 95% доверительного интервала (95% ДИ), кумулятивные – в процентном отношении. Сравнение продолжительности жизни в группах проводилось с помощью непараметриче-

Таблица 2. Параметры проведенного радиохирургического лечения (n=101)

Параметр	Среднее значение	Медиана	Разброс
Количество метастазов	4	2	1–27
Объем наибольшего метастаза, см ³	6,2	4,5	0,5–22,9
Суммарный объем метастазов, см ³	7,9	5,9	0,5–28,7
Предписанная доза облучения, Гр	20,0	20,0	18,0–22,0
Предписанная изодоза, %	50,2	50	40–85
Максимальная доза в изоцентре мишени, Гр	39,6	40,0	25,9–50,0
Средняя лучевая нагрузка на головной мозг, Гр	1,06	1,0	0,1–2,5

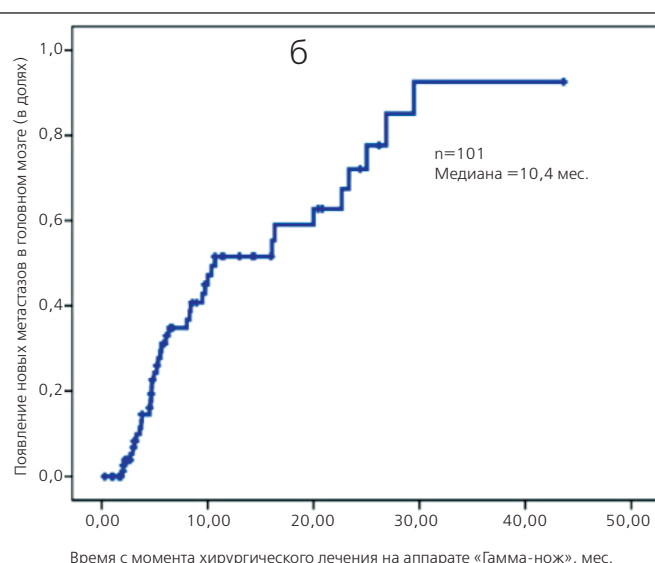
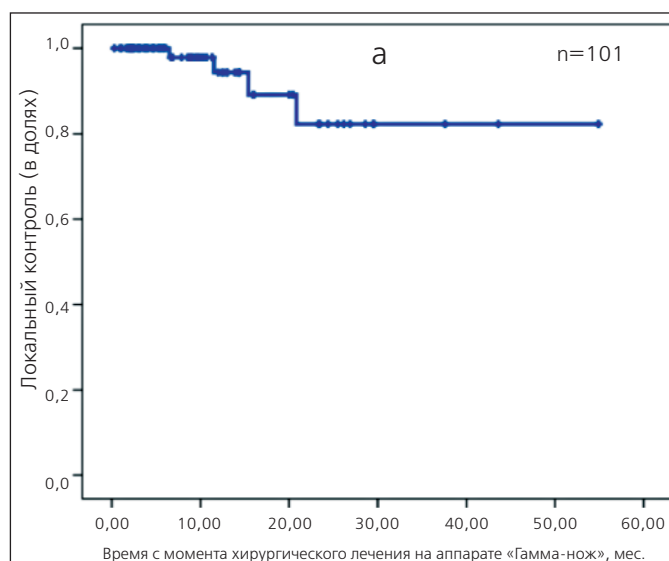


Рис. 1. Локальный контроль метастазов почечно-клеточного рака в головном мозге (а) и появление новых метастазов в головном мозге (б) после радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож»

ского логарифмического рангового критерия. Статистически значимыми считались различия при величине $p < 0,05$.

Результаты

Оценка результатов радиохирургического лечения проводилась на основании контрольных МР-исследований, выполненных согласно рекомендациям при выписке в срок 1–2 мес. или ранее, если пациент проходил дополнительный сеанс радиохирургического лечения. Контрольное МР-исследование было проведено и рассмотрено при очной или заочной консультации у 84 пациентов, что составило 83% от их общего числа. Динамика изменений пролеченных очагов была детально прослежена в программе GammaPlan FollowUp, которая позволяет точно совмещать контрольные и стереотаксические МР-снимки (рис. 1). Медиана времени наблюдения после радиохирургического лечения составила 10 мес. Локальный контроль (уменьшение или стабилизация размеров метастазов) был достигнут у 80 пациентов, у 4-х пациентов выявлен продолженный рост. Время до возникновения продолженного роста варьировало от 6,5 до 20,8 мес. после лечения с медианой в 13,5 мес. Уровень локального контроля, равный 12 мес., составил 94,3% (см. рис. 1а).

Появление новых метастатических очагов в головном мозге отмечалось у 38 (45%) из 84 пациентов. Медиана выявления новых метастазов в головном мозге от даты первого радиохирургического лечения составила 10,4 мес. (95% ДИ: 3,2–17,5). Вероятность появления новых метастазов в головном мозге через 6 мес. после радиохирургии составила 31,2%, через 12 мес. – 51,6% и через 2 года – 72,1%. В случае выявления новых метастазов пациентам проводилось повторное радиохирургическое лечение (см. рис. 1б).

У всех пациентов был прослежен катамнез на основании очных консультаций, а также в ходе телефонного опроса (рис. 2). В случае смерти пациента уточнялась дата. Для выживших больных катамнез прослежен до 30 июня 2017 г.

Медиана продолжительности жизни после радиохирургического лечения составила 13,8 мес. (95% ДИ: 8,2–19,5 мес.). При этом однолетняя выживаемость составила 72,1%, двухлетняя – 34,6%, трехлетняя – 15,6%. Живы по настоящее время – 22 человека (21,8% от пролеченных) (см. рис. 2а).

Для прогностической оценки все пациенты, с учетом их возраста, общего состояния по шкале Карновского, контроля первичной опухоли и наличия экстракраниальных метастазов были распределены согласно классификации RPA (Recursive Partitioning Analysis) [15].

Первый, прогностически наиболее благоприятный класс RPA I составили пациенты в возрасте не старше 65 лет с индексом Карновского 70 и более баллов и отсутствием прогрессии экстракраниального процесса (20 человек). К третьему, прогностически наименее благоприятному классу RPA III отнесены пациенты с индексом Карновского ниже 70 баллов (23 человека). Во второй класс отнесены прочие пациенты (58 человек).

В данном исследовании медиана продолжительности жизни пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг после радиохирургии на аппарате «Гамма-нож», относящихся к RPA I классу, превысила 2 года (95% ДИ: 4,7–45,1 мес.), при этом однолетняя выживаемость составила 73,7%, двухлетняя – 58,3%. Пациенты с RPA III классом, т. е. с индексом Карновского ниже 70 баллов на момент первого радиохирургического лечения, имели самый неблагоприятный прогноз: медиана выживаемости составила 4,7 мес. (95% ДИ: 3,9–5,4 мес.). Медиана выживаемости основной группы пациентов RPA II класса составила 16,5 мес. (95% ДИ: 12,5–20,5 мес.) (см. рис. 2б). Различия в продолжительности жизни между пациентами, составляющими разные RPA классы, являются статистически значимыми.

Однофакторный анализ продолжительности жизни пациентов после радиохирургического лечения позволил выявить прогностически значимые факторы, которыми оказались: индекс Карновского, количество метастатических очагов в головном мозге и состояние экстракраниального заболевания. Анализ показал, что такие факторы, как возраст и пол пациента, статистически значимо не влияют на выживаемость (табл. 3).

Обсуждение

В настоящий момент отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с метастазами в головной мозг, связанная с возрастанием продолжительности жизни онкологических больных, что обусловлено достижениями системной терапии и большей доступностью методов ней-

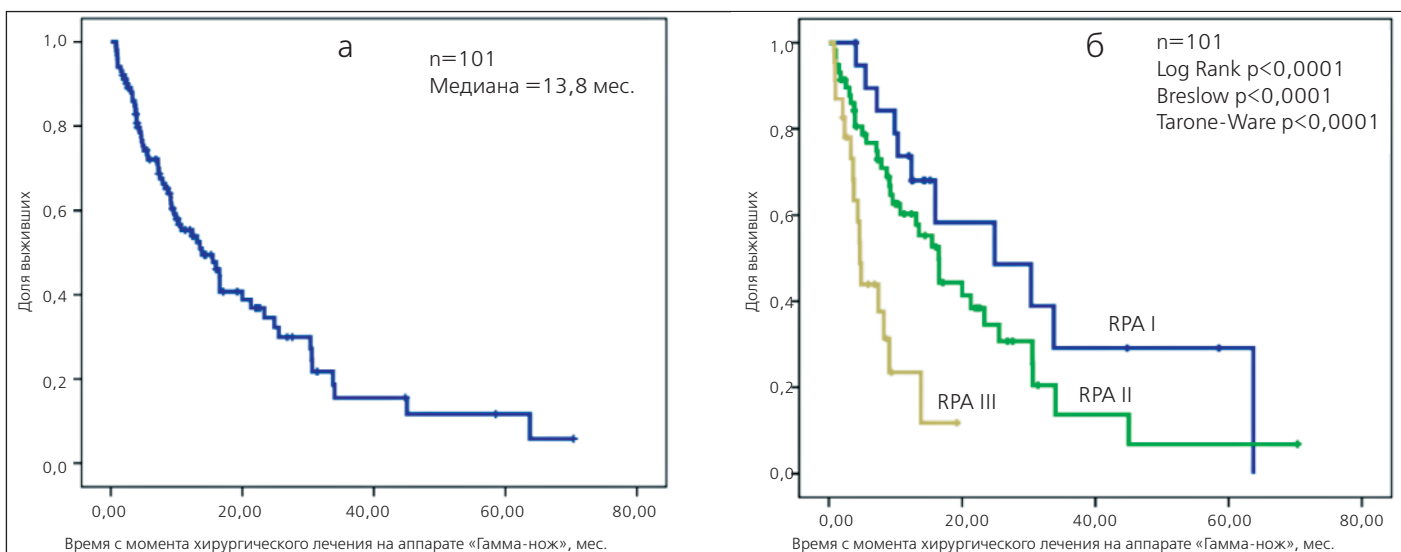


Рис. 2. Продолжительность жизни пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг после радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож»: а – общая; б – в зависимости от RPA-класса

ровизуализации. В то же время пока не существует достоверно эффективной таргетной терапии метастазов в головном мозге. Поэтому данное осложнение онкологического заболевания приводит к быстрому ухудшению состояния пациента с развитием очаговой и общемозговой симптоматики. Без проведения лечения продолжительность жизни пациентов с метастазами в головной мозг ограничена 1–3-мя месяцами, несмотря на успехи в контроле экстракраниального процесса [6, 16].

Для устранения метастатических очагов в головном мозге используются хирургические и лучевые методы. Нейрохирургическое вмешательство позволяет быстро купировать масс-эффект и улучшить неврологический статус пациента, однако оно возможно только при ограниченном количестве очагов, расположенных в доступных для нейрохирургического вмешательства областях мозга. Удаление метастазов из зон функциональной коры, глубоких структур мозга и стволовых отделов имеет большие риски нарастания неврологического дефицита и ухудшения качества жизни пациента. Также большую роль играет состояние системного заболевания, от которого зависит возможность применения анестезиологического пособия.

В отличие от хирургических методов, лучевое воздействие является неинвазивным и обычно не оказывает влияния на общесоматическое состояние пациента. Лучевые методы применяются в виде WBRT, стандартного фракционного облучения и высокодозного стереотаксического в режимах радиохирургии и гипофракционирования. Исторически первой методикой лучевого лечения внутричерепных метастазов является WBRT. Она

позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с метастазами в головной мозг до 3–6 мес. Однако существует группа радиорезистентных опухолей (к ним относится в. т. ч. почечно-клеточная карцинома), при которых применение низкодозного облучения не останавливает прогрессирования метастатических очагов. Так, исследование результатов WBRT при метастазах почечно-клеточной карциномы в головной мозг, проведенное Nieder et al., показало отсутствие полного ответа во всех случаях [17]. Стереотаксическое высокодозное облучение, заключающееся в подведении высоких доз радиации к точно определенным целевым мишеням за ограниченное количество сеансов (1–5), позволяет преодолеть радиобиологическую резистентность этих опухолей [18]. По данным публикаций разных авторов, уровень локального контроля после радиохирургического лечения составляет от 85 до 97% [11, 13, 19–22].

Одним из исследований, обобщившим опыт лечения наибольшего количества пациентов с метастазами почечно-клеточной карциномы в головной мозг, является исследование трех радиохирургических центров Восточной Европы [23]. Авторы делают заключение о 95 % уровне локального контроля при медиане выживаемости 8 мес. Прогностически благоприятными факторами были индекс Карновского не ниже 70 баллов, контроль первичного очага и краевая доза на наибольший очаг более 20 Гр. D.J. Seastone et al. также отмечают уровень локального контроля у 90% пациентов, однако авторы заключают, что степень влияния радиохирургии на выживаемость пациентов остается неизвестной [24].

Аналогичные результаты получены еще в одном крупном исследовании, объединившем 158 пациентов с 531 метастатическим очагом в совокупности [25]. Локальный контроль достигнут в 92% случаев, медиана продолжительности жизни после радиохирургического лечения составила 8,2 мес. Молодой возраст, высокий индекс Карновского, малое количество метастазов в головном мозге и отсутствие предшествующего WBRT оказались благоприятными прогностическими факторами.

По результатам исследования, проведенного в нашей клинике, локальный контроль составил 95% при медиане продолжительности жизни 13,8 мес. Таким образом, определена более длительная медиана продолжительности жизни, что согласуется с недавно опубликованными результатами исследования радиохирургии метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг F. Ippen et al., где медиана продолжительности жизни достигает 13,9 мес. [11]. Более высокая продолжительность жизни, полученная в исследованиях последних лет, по сравнению с отмеченной в более ранних публикациях, возможно, связана с появлением таргетных препаратов, позволяющих более эффективно контролировать экстракраниальное заболевание [26].

Заключение

Проведение радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож» обеспечивает высокий уровень локального контроля роста метастазов почечно-клеточной карциномы в головной мозг, при этом медиана продолжительности жизни пациентов после лечения превышает 1 год. Таким образом, радиохирургия может успешно использоваться в комплексном лечении пациентов с данным заболеванием.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа продолжительности жизни исследуемых пациентов после радиохирургического лечения

Параметр	Количество пациентов	Медиана выживаемости	Достоверность (Log Rank test)
Возраст:			
<60	59	20,0	p=0,249
≥60	42	13,1	
Женщины	31	10,3	p=0,509
Мужчины	70	15,5	
Индекс Карновского:			
≥ 70	78	16,5	p<0,0001
< 70	23	4,6	
Состояние первичного очага:			
контроль	86	13,8	p=0,598
прогрессия	15	10,7	
Экстракраниальные метастазы:			
не выявлены	32	24,9	p=0,054
выявлены	69	10,7	
Количество метастазов в головной мозг:			
1	39	24,9	p=0,004
2–4	32	10,7	
≥ 5	30	9,1	
RPA:			
RPA I	20	24,9	p<0,0001
RPA II	58	16,5	
RPA III	23	4,7	

Применение стереотаксической лучевой терапии у пациентов с первичными и метастатическими опухолями легких

Н.И. Мартынова¹, к.м.н. Н.А. Воробьев¹⁻³, А.В. Михайлов¹, к.м.н. Е.В. Смирнова^{1,3}, Ю.В. Гуцало¹

¹ООО «ЛДЦ МИБС им. С. Березина», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить результаты проведенного лечения пациентов с новообразованиями легких различной природы и размеров в клинике МИБС на двух типах линейных ускорителей.

Материал и методы: с декабря 2011 г. по февраль 2017 г. проведено лечение 71 пациента с совокупным числом первичных и метастатических образований легких 103. Из всех новообразований 37 были центральные, 66 – периферические; пациентам, получающим лечение по поводу первичных опухолей легкого, в хирургическом лечении было отказано. Лечение проводилось на двух типах линейных ускорителей: CyberKnife (СК) (из 64 новообразований для 38 (59,4%) с использованием системы слежения за дыханием Synchro и TrueBeam STx (ТВ) (на область 39 новообразований с использованием системы слежения за дыханием Gating).

Результаты: группу наблюдения составили 50 пациентов с 71 образованием легких. Средний объем опухолей составил 44,7 см³ (0,2–496,5 см³). Медиана наблюдения составила 7 мес. (1–57 мес.). Локальный контроль был достигнут в 100% случаев, медиана длительности контроля составила 6 мес. (1–57 мес.). Локальный контроль сохранялся и в большинстве случаев системного прогрессирования основного заболевания. Для 19 (26,8%) образований по результатам лечения был достигнут полный ответ, медиана которого составила 5 мес. (1–47 мес.). Продолженный рост наблюдался в 16 (22,5%) случаях, 15 из которых – первичные опухоли. Частота ранней токсичности (кашель, одышка) при лечении на СК оказалась ниже (8% против 19% на ТВ), у большинства пациентов не превышала II степени тяжести, осложнения III степени токсичности наблюдались у 5 пациентов. Частота поздних лучевых осложнений не различалась у пациентов, получающих лечение на обоих линейных ускорителях, и не превышала II степени у всех пациентов. Ранних и поздних лучевых осложнений IV степени не наблюдалось ни у одного пациента. 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость составила 83,6, 77,3 и 65,8% соответственно.

Заключение: стереотаксическая лучевая терапия позволяет добиваться и сохранять локальный контроль у большинства пациентов при достаточно низкой частоте лучевых осложнений. При облучении первичных опухолей легкого более высокие дозы могут оказаться более эффективными для достижения и сохранения локального контроля.

Ключевые слова: стереотаксическая лучевая терапия, немелкоклеточный рак легкого, метастазы в легкие.

Для цитирования: Мартынова Н.И., Воробьев Н.А., Михайлов А.В. и др. Применение стереотаксической лучевой терапии у пациентов с первичными и метастатическими опухолями легких // ПМЖ. 2017. № 16. С. 1169–1172.

ABSTRACT

The use of stereotactic radiation therapy in patients with primary and metastatic lung tumors

Martynova N.I.¹, Vorob'ev N.A.¹⁻³, Mikhailov A.V.¹, Smirnova E.V.^{1,3}, Gutsalo Yu.V.¹

¹Medical and Diagnostic Center of International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, St. Petersburg

²Saint Petersburg State University

³North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

This study illustrates the evaluation of the treatment of patients with lung neoplasms of various nature and sizes in the IIBS clinic performed on two types of linear accelerators.

Patients and methods: from December 2011 to February 2017, 71 patients with total 103 primary and metastatic formations of the lungs were treated. Of all the tumors, 37 were central and 66 were peripheral; patients receiving treatment for primary lung tumors were refused a surgical treatment. Treatment was carried out on two types of linear accelerators: CyberKnife (CK) (with the use of the Synchrony Breathing System for 38 (59.4%) out of 64 tumors) and TrueBeam STx (TB) (with the use of the Gating Breathing System on the area of 39 tumors).

Results: the observation group consisted of 50 patients with 71 lung formations. The average volume of tumors was 44.7 cm³ (0.2–496.5 cm³). Median observation was 7 months (1–57 months). Local control was achieved in 100% of cases, median duration of control was 6 months (1–57 months). Local control was maintained even in most cases of systemic progression of the underlying disease. For 19 (26.8%) formations, according to the results of treatment, a complete response was achieved, the median of which was 5 months (1–47 months). Continued growth was observed in 16 (22.5%) cases, 15 of which were primary tumors. The frequency of early toxicity (cough, dyspnea) in CK treatment was lower (8% vs. 19% for TB), most patients did not exceed grade II severity, complications of grade III toxicity were observed in 5 patients. The frequency of late radiation complications did not differ in patients receiving treatment on both linear accelerators and did not exceed the grade II in all patients. Early and late radiation complications of grade IV were not observed in any patient. 1-, 2- and 3-year overall survival was 83.6, 77.3 and 65.8%, respectively.

Conclusion: stereotactic radiotherapy allows to achieve and maintain local control in the majority of patients at a sufficiently low incidence of radiation complications. When irradiating primary lung tumors, higher doses may be more effective in achieving and maintaining local control.

Key words: stereotactic radiation therapy, non-small cell lung cancer, metastases to the lungs.

For citation: Martynova N.I., Vorob'ev N.A., A.V. Mikhailov et al. The use of stereotactic radiation therapy in patients with primary and metastatic lung tumors // RMJ. 2017. № 16. P. 1169–1172.

Рак легкого является наиболее распространенным онкологическим заболеванием среди взрослого населения, а метастатическое поражение легких встречается при большинстве онкологических заболеваний других локализаций. В настоящее время стандартом лечения ранних стадий первичного немелкоклеточного рака легких является операция, а в случае метастатического поражения легких – химиотерапия или резекция легкого. Стереотаксическая лучевая терапия (СтЛТ) является альтернативным методом лечения пациентов с локализованным процессом, не подлежащих хирургическому вмешательству. Существуют исследования, показывающие высокую эффективность СтЛТ при низкой частоте осложнений у пациентов с первичными и метастатическими образованиями легких [1–4]. Сегодня СтЛТ – распространенный метод лечения, обладает высокой эффективностью и умеренной токсичностью. Применение СтЛТ при злокачественных опухолях описано в международных рекомендациях по лечению онкологических заболеваний, но, к сожалению, данная методика не имеет широкого применения в РФ. Проведенное нами исследование отражает собственный опыт применения СтЛТ при новообразованиях легких.

Материал и методы

В период с декабря 2011 г. по апрель 2017 г. в отделении радиационной онкологии Медицинского института им. Березина Сергея проведено лечение 71 пациента с первичными и метастатическими образованиями легких в объеме высокодозной СтЛТ. Средний возраст пациентов составил 60,9 года (19–90 лет). Данные по пациентам представлены в таблице 1. Облучению подверглись 103 новообразования, из которых 33 (32%) – первичные опухоли легкого, 70 (68%) – метастазы опухолей различных локализаций: легкого – 25 (24%), мочевого тракта – 10 (9,7%), мела-

номы – 5 (4,8%), рака толстой кишки – 12 (11,6%), другие (PNET, несеминома) – 5 (4,8%). Процентное соотношение новообразований по гистологическому типу представлено на диаграмме (рис. 1).

Среди первичных опухолей легких 42,3% составил плоскоклеточный рак, 57,7% – аденокарцинома. Пациентам с первичной опухолью легкого в хирургическом лечении было отказано вследствие тяжелой сопутствующей патологии. Один пациент с первичным плоскоклеточным раком легкого и стадией процесса cT3N0M0 отказался от хирургического лечения. Ранее 8 пациентов получали лучевую терапию в конвенциональном режиме на область легких и/или средостения: пятерым курс лучевой терапии проводился по поводу первичного рака легкого (в т. ч. и после хирургического этапа), одному – по поводу лимфомы средостения. Двое пациентов получали адъювантный курс лучевой терапии после резекции метастазов примитивной нейроэктодермальной опухоли в легких.

Лечение проводилось на двух типах линейных ускорителей: TrueBeam STx (TB) (39 (37,9%) новообразований с использованием методик IMRT и VMAT) и CyberKnife (CK) (64 (62,1%) новообразования).

Принцип способа доставки дозы линейного ускорителя СК состоит в последовательном подведении пучков с низкой дозой, пересечение которых в мишени позволяет получить резкий градиент снижения дозы за пределами целевого объема (так называемый «карандашный» пучок). Для определения объемов облучения на этапе планирования учитывалось положение мишени во всех точках дыхательного цикла, определенных с помощью 4D-КТ. На объем, составленный из суммы всех смещений мишени за полный дыхательный цикл (или ITV, internal tumor volume), подводилась целевая доза для 26 (40,6%) опухолей. При облучении 38 (59,4%) новообразований с целью сокращения объема облучения использовалась система контроля за движущейся мишенью Synchrony, позволяющая отслеживать и предсказывать изменение положения мишени непосредственно во время лечения.

Таблица 1. Характеристика пациентов

Возраст	
медиана	65 лет (19–90)
Пол	
муж.	70,40%
жен.	29,60%
Химиотерапия	
да	56,30%
нет	43,70%
Лучевая терапия на область легких/средостения	
да	11,30%
нет	88,70%
Объем GTV	
медиана	14 см ³ (0,2–496,5)
Объем PTV	
медиана	39,6 см ³ (1,6–786,7)
СОД	
медиана	45 Гр (30–60) за 3–10 фракций
Локализация опухоли	
центральная	28,20%
периферическая	71,80%



Лечение на аппарате TrueBeam STx проводилось с использованием системы слежения за дыханием в 100% случаев. Укладка пациентов производилась по лазерной разметке и данным рентгеновских снимков. Всем пациентам выполнялась КТ в коническом пучке (СВСТ, Cone Beam Computed Tomography) перед каждой процедурой лечения. У 9 пациентов проводилось облучение от 3-х до 5 образований одновременно.

Эффект оценивался по данным КТ. МРТ использовалась в случае вовлечения мягкотканых структур. Первый контроль после проведенного лечения проводился через месяц после лечения, далее – каждые 3 мес. в течение первого года, затем каждые 6 мес. В случае подозрения на прогрессирование заболевания, а также в спорных случаях пациенту назначалось дообследование в объеме ПЭТ-КТ.

Результаты

Группу наблюдения составили 52 пациента с 81 образованием в легких, из которых у 18 облучению подвергались только первичные образования, у 30 – метастазы опухолей различных локализаций, четверо получали лечение по поводу как первичных, так и метастатических образований легких. Средний объем СТВ составил 44,7 см³ (0,2–496,5 см³). Суммарная очаговая доза от 30 до 60 Гр была подведена за 3–10 фракций. Наиболее частым режимом фракционирования при лечении центральных опухолей был режим 8×7,5 Гр (суммарная эквивалентная доза 87,6 Гр при $\alpha/\beta=10$), для периферических образований – 3×15 Гр (суммарная эквивалентная доза 93,8 Гр при $\alpha/\beta=10$). Медиана наблюдения составила 7 мес. (1–57 мес.). Локальный контроль был достигнут в 100% случаев, с медианой длительности локального контроля 6 мес. (1–57 мес.). У 19 (26,8%) образований в результате лечения был достигнут полный ответ, медиана длительности которого составила 5 мес. (1–47 мес.). Прогрессирование заболевания в виде продолженного роста после проведенного лечения наблюдалось в 17 (22,5%) случаях, в 15 из которых развился рецидив плоскоклеточной опухоли легкого. Появление новых очагов отмечено у 29 пациентов, при этом у 27 (93%) из них локальный контроль (контроль над облученным очагом) сохранялся на протяжении всего срока наблюдения. Сравнительная оценка эффективности проведенного лечения на аппаратах ТВ и СК выявила незначительное преимущество в достиже-

нии полного ответа при лечении на аппарате СК (27% против 23% на аппарате ТВ, $p<0,05$). Среднее время до достижения полного регресса оказалось сравнимым (в среднем 10 мес. на обоих линейных ускорителях). Ранняя токсичность проявлялась кашлем, одышкой, гипертермией, при лечении на СК оказалась ниже, чем на ТВ (8% против 19%, $p<0,05$), и у большинства пациентов не превышала II степени. Ранняя токсичность III степени тяжести наблюдалась у 5 пациентов с объемом образований более 200 см³, расположенных центрально. Частота поздних лучевых осложнений (постлучевой пневмонит, постлучевой фиброз, кашель) не различалась у пациентов, получающих лечение на обоих линейных ускорителях, и не превышала II степени у всех 9 пациентов. Ранних и поздних лучевых осложнений IV степени не наблюдалось ни у одного пациента. Общая 7-месячная выживаемость составила 89,8% (рис. 2).

Обсуждение

Основываясь на собственном опыте и учитывая литературные данные, можно сделать вывод о том, что СтЛТ позволяет добиваться и сохранять локальный контроль у большинства пациентов при уровне ранней токсичности I–II степени. Среди пациентов с объемными образованиями легких большую группу составляли пациенты, которым в хирургическом лечении было отказано в связи с высоким риском послеоперационных осложнений. Медиана возраста составила 65 лет, при этом у большинства пожилых пациентов сопутствующие патологии не только ухудшают качество жизни, но и ограничивают применение хирургического лечения. Кроме того, часть из них уже получали лечение по поводу первичных опухолей. Для таких пациентов широко применяется лечение в объеме конвенциональной лучевой терапии. На область опухоли и регионарных лимфатических узлов (лимфатических узлов средостения) подводится суммарная доза 60–66 Гр по 2 Гр за фракцию в течение 6–7 нед. При этом 5-летняя раковоспецифичная выживаемость составляла около 30% [5, 6], и основной причиной прогрессирования и смерти являлась потеря локального контроля. В нашем исследовании СтЛТ на область метастазов рака легкого проводилась 15 пациентам, у которых по поводу первичной опухоли ранее было выполнено радикальное лечение, в т. ч. и пульмонэктомия. При появлении олигометастазов или новой первичной опухоли в единственном легком хирургическое лечение не представляется возможным. Для подобной категории пациентов СтЛТ может являться методом выбора, позволяя не только безопасно подводить эффективные дозы за короткое время, но и получать результаты, сопоставимые с хирургическим лечением [4, 7, 8].

СтЛТ активно применяется в лечении локализованного рака легкого в неоперабельных случаях, согласно рекомендациям NCCN [8–10]. Тем не менее применение ее возможно и у пациентов с распространенным опухолевым процессом. Это особенно важно в случаях локализации опухоли вблизи пищевода, трахеи и крупных бронхов, верхушки легкого. Локальный контроль за облученными очагами в подобных случаях помогает избежать таких осложнений, как сдавление или прорастание стенки легочного органа или плечевого сплетения и грудной стенки.

На данный момент нами проводится промежуточная оценка полученных результатов. Общая 5- и 7-месячная выживаемость составила 92,9 и 89,8% соответственно. Во всех случаях смерть пациентов была связана с системным прогрессированием заболевания.

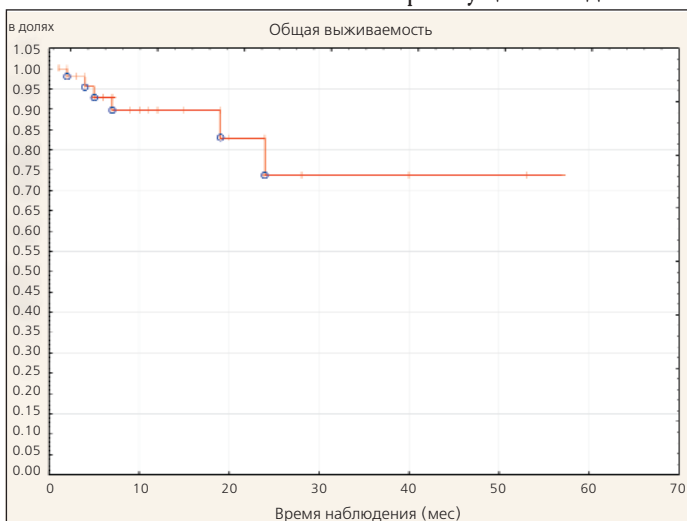


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов, получивших СтЛТ на область объемных образований легких

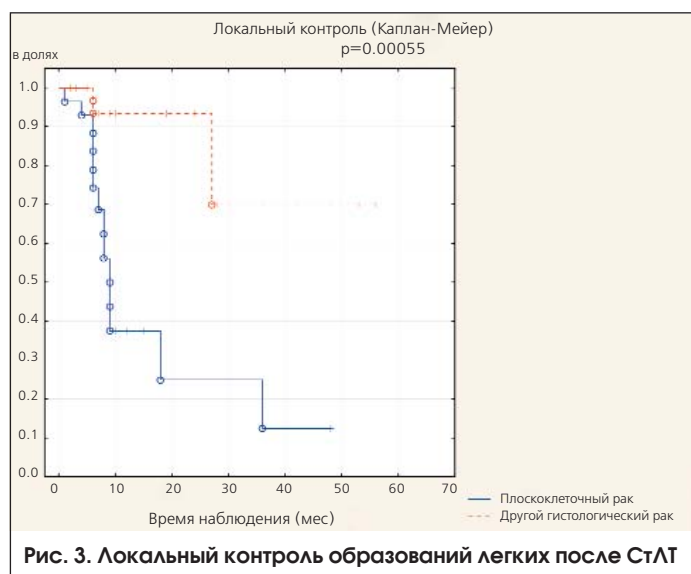


Рис. 3. Локальный контроль образований легких после СтЛТ

У 12 пациентов после проведенного лечения наблюдались признаки продолженного роста 17 образований, 15 из которых имели гистологическую структуру плоскоклеточного рака легких (5 – первичная опухоль; 10 – метастазы). Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес. (2–36 мес.). Локальный контроль при плоскоклеточном раке ниже, чем при опухолях иного гистологического строения (рис. 3). Анализ не показал достоверной зависимости между подведенной дозой и длительностью локального контроля среди всех облученных образований, не выявлено также связи между величиной подведенной суммарной эквивалентной дозы и длительностью локального контроля среди первичных образова-

ний легких. Объем опухолей достоверно не влиял на длительность локального контроля и частоту местных рецидивов. При анализе данных о первичных опухолях плоскоклеточного строения выявлена отрицательная линейная зависимость подведенной суммарной эквивалентной дозы и вероятности рецидива ($p=0,01$, 86,8%). Такая же зависимость сохранялась для всех плоскоклеточных образований ($p=0,012$, 46%). Объем опухолей также не влиял на длительность локального контроля и частоту местных рецидивов.

Ни у одного пациента за весь период наблюдения токсичность не превысила III степени. Методика показала себя безопасной при облучении опухолей больших объемов, что позволяет не только добиваться локального контроля, но и проводить высокие дозы в случае паллиативного лечения.

Заключение

В согласии с литературными данными и на основании своего опыта полагаем, что при наличии противопоказаний к хирургическому лечению СтЛТ позволяет добиваться и сохранять локальный контроль у большинства пациентов с различным объемом опухолевых образований при низкой частоте лучевых осложнений. При облучении опухолей легких плоскоклеточного строения высокие дозы и/или иные режимы гипофракционирования (с увеличением суммарной эквивалентной дозы в пределах толерантности окружающих тканей) могут оказаться более эффективными для достижения и сохранения локального контроля.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы

Профессор А.Ю. Павлов, к.м.н. Р.А. Гафанов, к.м.н. И.Б. Кравцов, к.м.н. С.В. Фастовец

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Рак предстательной железы является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у мужчин. Несмотря на значительные успехи в лечении больных на поздних стадиях заболевания, сохраняются проблемы в отношении оптимального лечения как гормоночувствительного, так кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В недавнем исследовании в 23% случаев при метастатическом раке простаты были определены скрытые aberrации в BRCA1/2 и ATM, которые, как известно, являются ключевыми генами в репарации ДНК, а у 8% пациентов выявлены врожденные мутации в этих генах. Рассмотрено применение ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы в терапии больных раком предстательной железы. Особое внимание уделено таким препаратам, как олапариб и велипариб. Отмечено, что появление препаратов подобного класса, безусловно, имеет большую перспективу в использовании и вселяет определенные надежды на оптимизацию лечебных мероприятий. Ингибирование PARP является одним из наиболее перспективных подходов к «точной терапии». В течение следующих нескольких лет с помощью текущих клинических исследований мы должны получить ответ, действительно ли наши ожидания воплотятся в клиническую реальность. Среди многочисленных перспективных препаратов, несомненно, будут и такие, которые не оправдают нынешних надежд.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, олапариб, велипариб, абиратерон.

Для цитирования: Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Кравцов И.Б., Фастовец С.В. Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака предстательной железы // PMJ. 2017. № 16. С. 1172–1174.

ABSTRACT

PARP inhibitors - a new direction in the treatment of prostate cancer

Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Kravtsov I.B., Fastovets S.V.

Russian scientific center of radiology and nuclear medicine, Moscow

Prostate cancer is the most common form of malignant neoplasms in men. Despite significant success in the treatment of patients in advanced stages of the disease, problems remain with regard to the optimal treatment of both hormone sensitive and castration-resistant prostate cancer. In a recent study, in 23% of cases with metastatic prostate cancer, latent aberrations in BRCA1 / 2 and ATM were identified, which are known to be key genes in DNA repair, and in 8% of the patients, congenital mutations in these genes were detected. The use of poly (ADP-ribose) -polymerase inhibitors in the treatment of patients with prostate cancer is considered. Particular attention is paid to such drugs as olaparib and velparib. It is noted that the appearance of drugs of this class, of course, has a great prospect in use and inspires certain hopes for the optimization of therapeutic measures. Inhibition of PARP is one of the most promising approaches to "precise therapy". Over the next few years, through ongoing clinical research, we need to have a better understanding of whether our expectations will be actually translated into clinical reality. Among the many promising drugs, there will undoubtedly be those that do not justify the current hopes.

Key words: castration-resistant prostate cancer (CRPC), poly (ADP-ribose) -polymerase inhibitors, olaparib, velparib, abiraterone,

For citation: Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Kravtsov I.B., Fastovets S.V. PARP inhibitors - a new direction in the treatment of prostate cancer // RMJ. 2017. № 16. P. 1172–1174.

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной формой злокачественных новообразований у мужчин [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в лечении больных на поздних стадиях заболевания, сохраняются проблемы в отношении оптимального лечения как гормоночувствительного, так кастрационно-резистентного РПЖ (КРРПЖ). Данные исследований CHAARTED и STAMPEDE [3, 4] подтвердили преимущество ранней терапии доцетакселом в комбинации с андрогенной депривацией. Медиана общей выживаемости в этих исследованиях увеличилась на 10–14 мес. по сравнению с показателями традиционной «стандартной медицинской помощи». Эти результаты меняют парадигму лечения при метастатическом гормоночувствительном РПЖ. Подобные преимущества в безрецидивной выживаемости были продемонстрированы в исследовании GETUG-15 [5], хотя разница в общей выживаемости не достигла статистической значимости. В более поздних стадиях заболевания, а именно при развитии кастрационной резистентности назначение доцетаксела, антиандрогенов второго поколения (абиратерон, энзалутамид), радия-223, кабазитаксела, сипулеуцела является эффективной стратегией для контроля симптомов и увеличения выживаемости [6–8].

Помимо общего клинико-патологического алгоритма определения риска для локализованного РПЖ [9] считается, что общепринятые факторы риска могут быть использованы и при метастатической стадии заболевания, и имеется несколько инструментов для индивидуального прогнозирования эффекта лечения. Некоторые авторы подтверждают возможность реализовать принципы прецизионной медицины в отношении метастатического РПЖ [10]. Разумное сравнение может быть сделано с раком молочной железы (РМЖ), наиболее распространенным гормоночувствительным злокачественным заболеванием у женщин. При РМЖ панель опухолевых биомаркеров (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 [HER2], рецептор эстрогена, рецептор прогестерона) уже давно установлена в рутинной практике и используется для выбора индивидуальной гормональной и/или анти-HER2 таргетной терапии [11].

Недавние исследования общегеномного анализа помогли создать карту генетических изменений при метастатическом РПЖ и выявили значительное меньшинство пациентов с врожденными и приобретенными изменениями в

генах, контролирующих механизм репарации ДНК [12]. Более широкое понимание молекулярного «подтипа дефекта репарации ДНК» и других подтипов при метастатическом РПЖ может сформировать потенциальную основу персонализированной «целенаправленной» медицины [13]. В недавнем исследовании в 23% случаев при метастатическом РПЖ были определены скрытые aberrации в BRCA1/2 и ATM, которые, как известно, являются ключевыми генами в репарации ДНК, а у 8% пациентов выявлены врожденные мутации в этих генах [10].

В отношении опухолей с дефектом репарации ДНК теоретически возможным подходом является использование ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), которая представляет собой фермент [10]. PARP играет многофункциональную роль во многих клеточных процессах, включая репликацию ДНК, репарацию, рекомбинацию, генную транскрипцию, клеточную пролиферацию и гибель. Благодаря своей роли в стабилизации генома, PARP функционирует как кофактор, препятствующий старению и подавляющий канцерогенез [14].

Недавние исследования при других видах злокачественных новообразований, таких как РМЖ [15–18], немелкоклеточный рак легкого [19] и рак яичников [18, 20–23], показывают, что оральные ингибиторы PARP могут быть использованы в качестве монотерапии или в комбинации с лекарственным лечением, хотя данные об эффективности до сих пор неоднозначны. Есть обнадеживающие сведения о реакции опухоли и прогностическом улучшении чувствительности к препаратам на основе платины на поздних стадиях рака яичников с BRCA1/2 мутацией или при других признаках aberrантных гомологичных путей рекомбинации [18, 20–23]. С другой стороны, исследованию III фазы у больных тройным негативным РМЖ, которое было направлено на подтверждение данных II фазы, не удалось достичь своих ранних конечных точек эффективности, и оно было досрочно прекращено [16]. Важно отметить, что статус BRCA1/2 был недоступен в этом исследовании. Взятые вместе исследования РМЖ и рака яичников показывают, что ингибирование PARP осуществимо, но только у пациентов с соответствующим статусом биомаркеров.

В клиническое исследование II фазы было включено 50 пациентов с КРРПЖ [24]. Свежая биопсийная ткань пациентов подвергалась секвенированию с целью обнаруже-

ния опухолевых клеток с дефектами генов, контролирующей репарацию ДНК. Все пациенты получали олапариб, пероральный ингибитор PARP. Дозировка и профиль безопасности для этого агента были установлены ранее в I фазе исследования [25]. Из 16 пациентов, подтвержденных как биомаркер-положительные (т. е. с выявленным одним или несколькими изменениями в генах репарации ДНК, в т. ч. BRCA1/2, ATM, генах синдрома Фанкони, или CHEK2), у 14 отмечен объективный ответ опухоли. Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания в этой подгруппе пациентов составила 9,8 мес., а медиана общей выживаемости достигла 13,8 мес., у биомаркер-отрицательных пациентов – 2,7 мес. и 7,5 мес. соответственно. Если учесть, что это были третья и последующая линии терапии (т. е. поздние стадии заболевания с эффектами множественной лекарственной устойчивости после химиотерапии и нескольких линий антиандрогенов), эти показатели выживаемости впечатляют. Тем не менее это было однорукое исследование, в котором данные по выживаемости не были первичной целью. До тех пор пока II и III фазы крупных рандомизированных исследований не будут завершены, необходима осторожная интерпретация полученных в них данных.

В рандомизированном исследовании II фазы (NCI 9012) пациенты были распределены на 2 группы. Первая группа получает ингибитор PARP велипариб в комбинации с абиратероном, контрольная – абиратерон в монорежиме. По всей видимости, PARP принимает участие в формировании слитого гена из гена фактора транскрипции суперсемейства ETS и андрогенчувствительного гена TMPRSS2. Из этих так называемых слитых генов ETS наиболее часто упоминаемым примером может служить TMPRSS2-ERG, который присутствует в 50–60% опухолей предстательной железы [26]. Следовательно, эти «две границы» прецизионной обработки против PARP и андрогенной оси регуляции являются биологически значимыми. В дополнение к анализу состояния слитого ETS группа генов репарации ДНК будет оценена, и потенциальные биомаркеры для комбинированной PARP/антиандрогенной терапии будут выявлены в исследовании данной популяции из 148 пациентов с КРПЖ.

Поиск новых стратегий, направленных на повышение эффективности лечения, подчеркивает важность отбора пациентов, т. к. мы приближаемся к эпохе персонифицированной терапии. Несмотря на это, до конца не определена роль ингибиторов PARP для лечения метастатического РПЖ, уроки, извлеченные из лечения других видов злокачественных новообразований, а также из недавно проведенного исследования II фазы Матео и др., позволяют предположить, что собственно молекулярное профилирование имеет решающее значение в вопросе выбора PARP-таргетной терапии. Кроме того, остаются невыясненными важные вопросы относительно оптимальной последовательности и возможных комбинаций методов лечения метастатического РПЖ в эту новую эру ранней химиотерапии доцетакселом, новых антиандрогенов, изотопов или иммуномодулирующего лечения. Проблему анализа свежей биопсии опухоли в некоторых случаях и задержки в получении результатов молекулярного профилирования необходимо решить, и эта стратегия должна быть направлена на более широкую популяцию пациентов в существующих условиях.

Ингибирование PARP является одним из наиболее перспективных подходов к «точной терапии». В течение следующих нескольких лет текущие клинические исследования должны дать ответ, насколько оправданы наши ожи-

дания от новых разработок и надежды на применение результатов в клинической реальности. Среди многочисленных перспективных препаратов, несомненно, окажутся и те, которые разочаруют, но будем оптимистами в нашем поиске на пути к ингибиторам PARP.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016 // *CA Cancer J Clin.* 2016. Vol. 66. P. 7–30.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed April 12, 2016.
3. Sweeney C.J., Chen Y.H., Carducci M. et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 373. P. 737–746.
4. James N.D., Sydes M.R., Clarke N.W. et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial // *Lancet.* 2015. Vol. 387. P. 1163–1177.
5. Fizazi K., Faivre L., Lesaunier F. et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. P. 787–794.
6. Ruch J.M., Hussain M.H. Evolving therapeutic paradigms for advanced prostate cancer // *Oncology (Williston Park).* 2011. Vol. 25. P. 496–504, 508.
7. Гафанов Р.А. Гормональная и химиотерапия у больных гормоночувствительным раком предстательной железы // *Онкоурология.* 2016. Т. 12(1). С. 63–68 [Gafanov R.A. Gormonal'naya i himioterapiya u bol'nyh gormonochuvstvitel'nyh rakom predstatel'noj zhelezy // *Onkourologiya.* 2016. T. 12(1). S. 63–68 (in Russian)]. doi:10.17650/1726-9776-2016-12-1-63-68.
8. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Цыбульский А.Д. и др. Современная стратегия лекарственной терапии метастатического и кастрационно-резистентного рака предстательной железы // *PMJ.* 2016. №8. С. 476–479 [Pavlov A.Yu., Gafanov R.A., Cybul'skij A.D. i dr. Sovremennaya strategiya lekarstvennoj terapii metastaticheskogo i kastratsionno-rezistentnogo raka predstatel'noj zhelezy // *RMZH.* 2016. №8. S. 476–479 (in Russian)].
9. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* 2015. Vol. 26. P. v69–v77.
10. Palmbo P.L., Hussain M.H. Targeting PARP in prostate cancer: novelty, pitfalls, and promise // *Oncology (Williston Park).* 2016. Vol. 30. P. 377–385.
11. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC2) // *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 1871–1888.
12. Robinson D., Van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer // *Cell.* 2015. Vol. 161. P. 1215–1228.
13. Khemlina G., Ikeda S., Kurzrock R. Molecular landscape of prostate cancer: implications for current clinical trials // *Cancer Treat Rev.* 2015. Vol. 41. P. 761–766.
14. Deshmukh D., Qiu Y. Role of PARP-1 in prostate cancer // *Am J Clin Exp Urol.* 2015. Vol. 3. P. 1–12.
15. Kaufman B., Shapira-Frommer R., Schmutzler R.K. et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 244–250.
16. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L., Danso M.A. et al. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer // *J Clin Oncol.* 2014. Vol. 32. P. 3840–3847.
17. Telli M.L., Jensen K.C., Vinayak S. et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and BRCA1/2 mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PRECOG 0105 // *J Clin Oncol.* 2015. Vol. 33. P. 1895–1901.
18. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H. et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 852–861.
19. Novello S., Besse B., Felip E. et al. A phase II randomized study evaluating the addition of iniparib to gemcitabine plus cisplatin as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer // *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 2156–2162.
20. Ledermann J., Harter P., Gourley C. et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // *N Engl J Med.* 2012. Vol. 366. P. 1382–1392.
21. Kaye S.B., Lubinski J., Matulis U. et al. Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer // *J Clin Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 372–379.
22. Mukhopadhyay A., Plummer E.R., Elattar A. et al. Clinicopathological features of homologous recombination-deficient epithelial ovarian cancers: sensitivity to PARP inhibitors, platinum, and survival // *Cancer Res.* 2012. Vol. 72. P. 5675–5682.
23. Audeh M.W., Carmichael J., Penson R.T. et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 245–251.
24. Mateo J., Carreira S., Sandhu S. et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 373. P. 1697–1708.
25. Fong F.C., Boss D.S., Yap T.A. et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 361. P. 123–134.
26. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnayyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer // *Nat Rev Cancer.* 2008. Vol. 8. P. 497–511.

Возможности протонной терапии. Клинические аспекты

К.м.н. Н.А. Воробьев¹⁻³, А.В. Михайлов¹, к.м.н. Е.В. Смирнова^{1,3}, Ю.В. Гущало¹, Н.И. Мартынова¹

¹ООО «АДЦ МИБС им. С. Березина», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

³ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены возможности протонной терапии как нового способа лечения злокачественных опухолей, который может обладать определенными преимуществами перед стандартной фотонной лучевой терапией. Это связано с возможностью создания максимальной дозы излучения в зоне мишени без превышения толерантных доз для нормальных тканей, даже если мишень вплотную прилегает к критическим структурам организма. Более высокая доза соответственно повышает вероятность гибели раковых клеток.

В настоящее время идет активное накопление опыта клинического применения протонной терапии. Представленные в данной статье исследования свидетельствуют о потенциальном преимуществе протонной терапии при лечении опухолей ЦНС, хордом и хондросарком основания черепа и скелета, опухолей головы и шеи, злокачественных опухолей у детей. Активно изучается роль протонов при раке прямой кишки, желудка, предстательной железы, поджелудочной железы. Полученные результаты должны помочь определить группы пациентов, для которых протонная терапия будет иметь решающее значение в улучшении контроля над заболеванием, повышении общей выживаемости и сохранении качества жизни.

Ключевые слова: протонная терапия, хордома, хондросаркома, злокачественные опухоли у детей, радиоиндуцированные опухоли.

Для цитирования: Воробьев Н.А., Михайлов А.В., Смирнова Е.В. и др. Возможности протонной терапии. Клинические аспекты // РМЖ. 2017. № 16. С. 1175–1180.

ABSTRACT

Possibilities of proton therapy. Clinical aspects

Vorobiev N.A.¹⁻³, Mikhailov A.V.¹, Smirnova E.V.^{1,3}, Gutsalo Yu.V.¹, Martynova N.I.¹

¹Medical and Diagnostic Center of International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, St. Petersburg

²Saint Petersburg State University

³North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

The article presents the possibilities of proton therapy as a new method of treating malignant tumors, which has certain advantages over standard photon radiation therapy. This is due to the possibility of creating the maximum dose of radiation in the target area without exceeding the tolerated dosages for normal tissues, even if the target is close to the critical structures of the body. A higher dose leads, respectively, to a greater probability of death of cancer cells. Currently, there is an active accumulation of experience in the clinical use of proton therapy. The presented studies show the potential advantage of proton therapy in the treatment of CNS tumors, chord and chondrosarcoma of the skull and skeleton base, head and neck tumors, malignant tumors in children. The role of protons in cancer of the rectum, stomach, prostate, pancreas is actively studied. The results obtained should help to identify groups of patients for whom proton therapy will be crucial in improving disease control, overall survival and maintaining quality of life.

Key words: proton therapy, chordoma, chondrosarcoma, malignant tumors in children, radioinduced tumors.

For citation: Vorobiev N.A., Mikhailov A.V., Smirnova E.V. et al. Possibilities of proton therapy. Clinical aspects // RMJ. 2017. № 16. P. 1175–1180.

Рентгеновское излучение в терапии онкологических заболеваний применяется более 100 лет. На протяжении всего периода существования радиационная онкология постоянно совершенствуется: место гамма-аппаратов заняли высокоэнергетические линейные ускорители, многолепестковые коллиматоры дают возможность создавать поля сложной формы. Методика модулированной по интенсивности лучевой терапии (IMRT) позволяет существенно снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Интеграция с компьютерной и магнитно-резонансной томографией помогает улучшить визуализацию, определение объемов и зон облучения. Синхронизация облучения с дыханием пациента позволяет компенсировать смещения мишени и органов риска, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения.

Противоопухолевый эффект лучевой терапии в большей степени определяется дозой ионизирующего излучения. В то же время безопасность лечения напрямую зависит от того, насколько удалось снизить лучевую нагрузку на здоровые ткани. Несмотря на технический прогресс, в некоторых случаях методика фотонной терапии не позволяет подвести необходимую тумороцидную дозу таким образом, чтобы избежать тяжелых лучевых повреждений.

В отличие от других излучений глубинное дозовое распределение протонов имеет зону медленного подъема с увеличением глубины проникновения, называемую «плато», за которым следует дозовый максимум, называемый пиком Брэгга. Амплитуда этого пика в 3–4 раза превышает дозу на поверхности среды. За пиком Брэгга доза очень быстро падает практически до нуля. Протонная терапия является в настоящее время наиболее мощным средством

для получения высокой конформности дозных распределений. На рисунке 1 показаны глубинные дозные распределения для ионизирующих излучений. Пониженная величина дозы в области плато по сравнению с дозой в максимуме и быстрый спад дозы за пиком Брэгга создают принципиально новые возможности для формирования «идеальных» распределений дозы. Такая особенность протонной терапии позволяет значительно уменьшить лучевую нагрузку на нормальные ткани по сравнению с традиционными методами лучевой терапии пучками фотонов и электронов. В результате создаются условия для безопасного повышения дозы в объеме мишени (без превышения толерантных доз для нормальных тканей), даже если мишень вплотную прилегает к критическим структурам организма. Более высокая доза соответственно повышает вероятность гибели раковых клеток [1].

Несмотря на очевидные преимущества протонной терапии, клиническая значимость и экономическая эффективность данной методики по-прежнему активно изучаются. С каждым годом проводится все больше исследований

по сравнительной оценке протонной и фотонной терапии у пациентов со злокачественными опухолями различных локализаций.

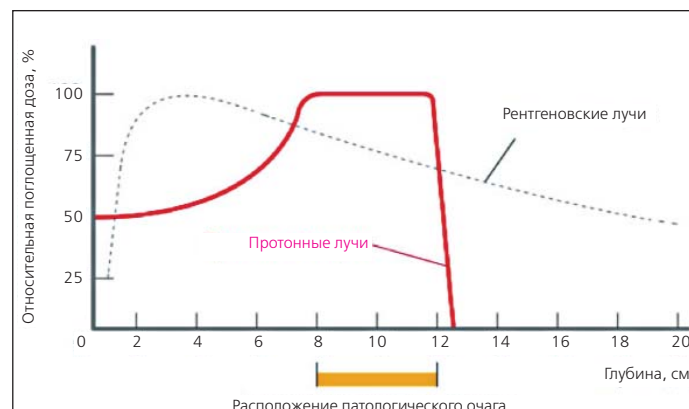


Рис. 1. Распределение дозы излучения в зависимости от глубины проникновения

Таблица 1. Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при хордомиомах и хондросаркомах

Исследование	N	Патология	Вид лечения	Результат	Токсичность	Заключение
Rombi et al., 2013 [7]	26	Хордомы и хондросаркомы основания черепа	Хирургия, протонная терапия. Средняя доза 74 Гр для хордомы, 66 Гр для хондросаркомы	5-летний ЛК 81% для хордомы, 80% для хондросаркомы. 5-летняя ОВ 89 и 85% соответственно	Токсичности IV–V степени не отмечено	Высокие показатели ЛК при приемлемой поздней токсичности
McDonald et al., 2013 [8]	16	Хордомы основания черепа и позвоночника после хирургического и лучевого лечения	Повторное облучение протонами, 71,2–79,2 Гр	2-летний ЛК 85%, 2-летняя ОВ 80%	Некроз височной доли – 3 пациента. Ишемический инсульт – 1 пациент	Повторное облучение протонами возможно рассматривать в качестве метода лечения у пациентов с рецидивами хордом
Ares et al., 2009 [6]	64	Хордомы и хондросаркомы основания черепа	Хирургия, протонная терапия. Средняя доза 68,4 Гр	5-летний ЛК 81% для хордомы, 94% для хондросаркомы, 5-летняя БРВ 81 и 100%; 5-летняя ОВ 62 и 91% соответственно	Повреждения зрительного нерва III–IV степени у 2 пациентов. При 5-летнем наблюдении токсичность IV–V степени отсутствует у 95% пациентов	Протонная терапия безопасна и достаточно эффективна
Rutz et al., 2008 [9]	10	Хордомы и хондросаркомы основания черепа и позвоночника	Хирургия, протонная терапия. Средняя доза 66–74 Гр ± химиотерапия	3-летний ЛК, БРВ и ОВ 100%	Поздняя токсичность у 3-х пациентов (алопеция, повреждение гипофиза, снижение слуха)	Модулированная по интенсивности протонная терапия позволяет подводить более высокие дозы
Noel et al., 2005 [10]	100	Хордомы основания черепа и позвоночника	Хирургия, комбинированное облучение протоны+фотоны. Средняя доза 67 Гр	2-летний ЛК 86%, 4-летний ЛК 54%, 2-летняя ОВ 94%, 5-летняя ОВ 81%	Поздние осложнения у 42 пациентов (потеря зрения, снижение слуха, повреждение гипофиза)	Гомогенное распределение дозы в мишени является важным прогностическим фактором
Munzenrider et al., 1999 [11]	519	Хордома и хондросаркома основания черепа	Хирургия, комбинированное облучение протоны+фотоны. Средняя доза 66–83 Гр	5-летняя БРВ 73% для хордом, 98% для хондросарком. 5-летняя ОВ 80 и 91% соответственно	3 пациента погибли вследствие повреждения ствола мозга. Также отмечалась потеря слуха, гормональная недостаточность	Протонная терапия в послеоперационном периоде является методом выбора при хордоме и хондросаркоме основания черепа

ОВ – общая выживаемость, ЛК – локальный контроль, БРВ – безрецидивная выживаемость

Опухоли центральной нервной системы

У пациентов с опухолями центральной нервной системы (ЦНС) лучевая терапия может применяться на всех этапах лечения — в качестве самостоятельной методики, в послеоперационном периоде, в комбинации с химиотерапией, с радикальной и паллиативной целью. Особенности расположения опухоли существенно ограничивают возможности фотонной лучевой терапии. Доза, необходимая для достижения стойкого контроля над опухолью, зачастую превышает значения, допустимые для органов риска. В подобной ситуации радиотерапевту приходится принимать сложные клинические решения, делая выбор между подведением высокой дозы, способной обеспечить противоопухолевый эффект, и риском повреждения жизненно важных структур. Даже в том случае, если удастся избежать летальных лучевых повреждений, существует высокий риск развития тяжелых нейрокогнитивных расстройств, которые могут быть временными у взрослых пациентов, но у детей часто носят необратимый характер. В подобных случаях любые методики, повышающие конформность облучения и позволяющие снизить нагрузку на органы риска (IMRT, протонная терапия), являются предпочтительными. Исследования по сравнению протонной и фотонной лучевой терапии у пациентов с опухолями ЦНС показывают, что применение пучка протонов позволяет значительно снизить нагрузку на здоровые ткани [2].

Хордома, хондросаркома

Заболеваниями, при которых протонная терапия применяется наиболее широко, являются хордомы и хондросаркомы основания черепа. В редких случаях эти опухоли могут быть удалены хирургически. Применение лучевой терапии также ограничено из-за расположения опухоли в непосредственной близости от жизненно важных структур — ствола головного мозга, черепных нервов, спинного мозга. Конформная лучевая терапия в дозах 50–60 Гр не обеспечивает требуемого противоопухолевого эффекта, демонстрируя неудовлетворительные показатели безрецидивной выживаемости (5-летняя безрецидивная выживаемость <25%) [3, 4]. Более высокие дозы могут привести к необратимым повреждениям структур головного мозга и летальному исходу. В то же время использование протонного пучка позволяет подводить дозы до 72 Гр и более, демонстрируя при этом низкие показатели токсичности [5]. Использование высоких доз способствует значительному повышению безрецидивной выживаемости. Так, в исследованиях, проводимых в клинике Paul Scherrer Institute с применением методики модулированной по интенсивности протонной терапии (IMPT), медиана дозы составила 73,5 Гр при хордоме и 68,4 Гр при хондросаркоме. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 81 и 94% для хордом и хондросарком соответственно. Токсичность III–IV степени на протяжении 5 лет не превысила 6% [6, 7]. Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при хордоми и хондросаркомах, представлен в таблице 1.

Поскольку для хордом и хондросарком свойственна высокая частота рецидивирования, пациенты часто нуждаются в проведении повторных курсов облучения. В 2013 г. McDonald et al. опубликовали результаты проведения повторного курса протонной терапии у 16 пациентов с рецидивом хордомы. У 8 пациентов перед повторным облучением было выполнено частичное удаление

опухоли. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 85%, 2-летняя общая выживаемость — 80%. Нежелательные явления IV степени отмечены у 1 пациента, токсичности V степени не отмечено. Полученные результаты свидетельствуют о том, что протонная терапия может эффективно применяться при необходимости проведения повторных курсов облучения по поводу рецидивов, демонстрируя высокие показатели локального контроля и выживаемости в тех ситуациях, когда выбор лечебных методик ограничен [8].

Рак легкого

Стандартом лечения неоперабельных форм местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является комбинированная химиолучевая терапия. При этом показатели выживаемости нельзя назвать удовлетворительными, т. к. большинство пациентов страдают от выраженной токсичности, связанной с лечением. При проведении лучевой терапии в дозах 60–64 Гр в комбинации с химиотерапией 5-летняя выживаемость не превышает 18%, частота рецидивов достигает 80%. Более чем у 50% пациентов отмечаются серьезные, жизнеугрожающие токсические реакции, такие как пневмонит и эзофагит [12, 13]. Исследования по изучению эскалации дозы фотонов до 74 Гр показали, что наряду со снижением риска рецидива существенно возрастает частота летальных осложнений [14]. Как следствие, смертность от лучевых реакций превышает возможные положительные эффекты при использовании высоких доз излучения [15, 16]. Эти результаты свидетельствуют о том, что дальнейшее повышение дозы при использовании фотонов у пациентов с местнораспространенным НМРЛ, по всей видимости, невозможно.

Вместе с тем в исследовании, проведенном в клинике MD Anderson Cancer Center, было продемонстрировано, что применение протонной терапии в дозе 74 Гр позволяет повысить медиану выживаемости (29,4 мес.), снизив частоту рецидивов до 20%, а также значительно снижает частоту и выраженность лучевых реакций (дерматит 11%, эзофагит 11%, пневмонит 2%) [17].

Полученные результаты свидетельствуют в пользу возможной эскалации дозы при помощи протонной терапии с целью увеличения выживаемости, снижения частоты рецидивов, снижения токсичности и возможной интенсификации химиотерапии. В клинике MD Anderson Cancer Center в настоящее время идет набор пациентов в исследование III фазы по сравнительной оценке фотонной и протонной лучевой терапии у пациентов с местнораспространенным НМРЛ.

Рак предстательной железы

Преимущества применения протонной терапии в лечении рака предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день не очевидны. Конкуренция с другими лечебными методиками (простатэктомия, брахитерапия, 3D-конформная лучевая терапия с IMRT, высокодозная стереотаксическая лучевая терапия) и высокая стоимость пока не позволяют назвать протонную терапию методом выбора при РПЖ.

Результаты клинических исследований показывают, что с увеличением дозы излучения снижается риск развития рецидива РПЖ. В то же время снижение лучевой нагрузки на стенку мочевого пузыря и прямой кишки значительно снижает частоту и выраженность осложнений. Предпола-

гается, что современные технологии, позволяющие обеспечить высокую конформность, такие как IMRT и протонная терапия, позволят повысить дозу излучения для повышения эффективности терапии без существенного ущерба для здоровых тканей.

Сегодня благодаря методике IMRT при помощи фотонной терапии возможно подводить до 80 Гр к предстательной железе без значимого повышения токсичности. Так, в исследовании, проведенном в клинике Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 561 пациенту было выполнено облучение предстательной железы в дозе 81 Гр. При этом токсичность II степени и выше со стороны прямой кишки составила лишь 1,6%, со стороны мочевого пузыря – 12% [18]. В то же время известно, что доза свыше 82 Гр существенно повышает риск кровотечений из прямой кишки, что является существенным лимитирующим фактором [19]. Пока нет ответа на вопрос, возможно ли при помощи протонной терапии существенно повысить дозу излучения, оставаясь при этом в пределах толерантных значений для здоровых тканей.

Одним из возможных путей для обоснованного и более широкого применения протонной терапии при РПЖ, позволяющим не только повысить эффективность и безопас-

ность облучения, но и снизить стоимость лечения, является сокращение количества фракций и укорочение курса лучевой терапии с 7–9 нед. до одной [20]. Для определения места протонов в лечении РПЖ необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований.

Опухоли головы и шеи

В большом количестве работ по сравнительной оценке планов облучения и дозного распределения при использовании протонной и фотонной терапии у пациентов с опухолями головы и шеи отмечено существенное снижение лучевой нагрузки на органы риска в случае применения протонов [21–27].

Предпочтительной тактикой терапии опухолей полости носа и околоносовых пазух является комбинация хирургического лечения с последующим курсом лучевой терапии. Однако эффективность подобного лечения не может считаться удовлетворительной. Безрецидивная 5-летняя выживаемость при стадиях T1–T3 не превышает 82%, при стадии T4 – 50% [28]. В то же время частота и тяжесть осложнений, связанных с лечением, заставляет снижать дозу, проводить незапланированные перерывы в облучении и заканчивать курс ранее запланированного

Таблица 2. Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при опухолях головы и шеи

Исследование	N	Патология	Вид лечения	Результат	Токсичность	Заключение
<i>Опухоли полости носа и околоносовых пазух</i>						
Fukumitsu et al., 2012 [41]	17	T4 + рецидивные опухоли	Протонная терапия. Средняя доза 78 Гр, ограничение на хиазму и ствол мозга 50 Гр	2-летний ЛК 35%, 5-летний ЛК 17,5%, 2-летняя ОВ 47,1%, 5-летняя ОВ 15,7%	Токсичность >III степени у 2-х пациентов (некроз головного мозга, потеря зрения на стороне облучения)	Протонная терапия позволяет существенно снизить дозу на хиазму и ствол мозга у пациентов с неоперабельными опухолями
Okano et al., 2012 [33]	13	T4b	Химиотерапия, протонная терапия ± цисплатин	Полный регресс 85%	Потери зрения, некроз мозга не отмечено	Протонная терапия позволяет проводить химиолучевое лечение при T4b стадии
Zenda et al., 2011 [42]	39	Нерезектабельные опухоли	Протонная терапия. Средняя доза 65 Гр	1-летний ЛК 77%, 3-летняя БРВ 49%, 3-летняя ОВ 59%	Ранней токсичности III–V степени не отмечено. Поздняя токсичность III–V степени 12,8%	Протонная терапия позволяет добиться высоких результатов при нерезектабельных опухолях
Resto et al., 2008 [43]	102	Местнораспространенная синоназальная карцинома	Протонная терапия или протоны+фотоны+хирургическое лечение. Средняя доза 71,6 Гр	5-летний ЛК 95%, 5-летняя БРВ 90%, 5-летняя ОВ 90%	Н.д.	Протонная терапия позволяет добиться высоких показателей ЛК. Полное удаление опухоли ассоциируется с высокими показателями БРВ
<i>Опухоли носоглотки</i>						
Lin et al., 1999 [40]	16	Рецидивы после лучевой терапии	Повторное облучение, протонная терапия. Средняя доза 59,4–70,2 Гр	2-летняя БРВ 50%, 2-летняя ОВ 50%	Не отмечено токсичности со стороны ЦНС	Лучшее покрытие мишени способствует увеличению ОВ
<i>Опухоли ротоглотки</i>						
Slater et al., 2005 [44]	29	II–IV стадии	Протонная+фотонная терапия. Доза 75,9 Гр	5-летний ЛК 84%, 5-летняя БРВ 65%	Поздняя токсичность III степени у 3-х пациентов	Протонная терапия в качестве последовательного буста после фотонной терапии позволяет подводить высокие дозы, сохраняя токсичность на приемлемом уровне

ОВ – общая выживаемость, ЛК – локальный контроль, БРВ – безрецидивная выживаемость

срока. Подведение опухоцидных доз к опухолям, расположенным в области основания черепа, затруднено, а в некоторых случаях невозможно по причине близкого расположения ствола головного мозга. Применение фотонной 3D-конформной лучевой терапии при опухолях околоносовых пазух приводит к слепоте вследствие ретинопатии или нейропатии зрительного нерва у 24–40% пациентов [29–31]. Работы по сравнительной оценке дозного распределения показали явное преимущество протонной терапии по сравнению с 3D-конформной лучевой терапией и IMRT у пациентов с опухолями полости носа и околоносовых пазух [32]. В исследование Okano S. et al. было включено 13 пациентов с синоназальной карциномой T4b стадии, которым проводилась химиотерапия с последующим курсом протонной лучевой терапии. Полный регресс был отмечен у 85% пациентов, потери зрения или некроза головного мозга не выявлено ни у одного пациента [33]. В другом исследовании оценивались возможности протонной терапии в комбинации с хирургическим и лекарственным лечением у пациентов с опухолевым поражением клиновидных пазух. Двухлетний локальный контроль при дозе 76 Гр составил 86%, 2-летняя безрецидивная выживаемость – 31%, 2-летняя общая выживаемость – 53%. У 6 пациентов отмечен мукозит III степени, офтальмопатии III–IV степени не выявлено [34].

В терапии опухолей носоглотки и ротоглотки предпочтительно отдается химиолучевому лечению. Современная фотонная терапия с применением методики IMRT позволяет снизить частоту таких осложнений, как ксеростомия и дисфагия. Однако исследования по сравнительной оценке дозного распределения показали существенное преимущество протонной терапии, заключающееся в лучшем покрытии мишени предписанной дозой излучения и снижении нагрузки на здоровые ткани [35–39]. Ввиду данного обстоятельства протонная терапия может применяться не только в терапии первичных опухолей носо- и ротоглотки, но и у пациентов с рецидивом после лучевого лечения. В исследовании Lin R. et al. представлен опыт лечения 16 пациентов с рецидивом опухоли носоглотки после курса фотонной лучевой терапии. Облучение протонами проводилось в дозах 60–70 Гр. Показатели 2-летнего локального контроля и безрецидивной выживаемости составили 50% [40]. Из серьезных нежелательных явлений отмечены язва слизистой носоглотки (1 пациент) и остеонекроз (1 пациент). Осложнений со стороны органов ЦНС не отмечено.

Обзор исследований, посвященных применению протонной терапии при опухолях головы и шеи, представлен в таблице 2.

Злокачественные опухоли у детей

Согласно данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, онкологическая заболеваемость в России составляет 9,5–13 на 100 000 детского населения. Среднее число ежегодно регистрируемых детей со злокачественными опухолями увеличилось за последнее десятилетие на 20% и достигло 6,45 тыс. В большинстве случаев лучевая терапия является неотъемлемым компонентом лечения, значительно повышая его эффективность. В то же время облучение способно оказывать пагубное воздействие, замедляя рост и развитие костей, мышц, органов нервной системы. Также повышается риск развития радиоиндуцированных опухолей.

По данным литературы, риск развития вторичных радиоиндуцированных опухолей у пациентов, в детстве получавших лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований ЦНС, составляет 10,7% [45]. Вторичные опухоли являются второй по частоте причиной смерти у данной группы пациентов [46]. Также они являются основной причиной гибели тех, кто преодолел 10-летний рубеж с момента лечения [47].

Среди вторичных радиоиндуцированных опухолей у пациентов, получавших в детском возрасте лечение по поводу новообразований ЦНС, наиболее часто встречаются глиомы, менингиомы, саркомы, злокачественные опухоли щитовидной железы [48]. Установлено, что радиоиндуцированные глиомы развиваются в среднем спустя 9 лет, а менингиомы – спустя 17 лет после лечения.

В немногочисленных клинических исследованиях отмечено, что проведение протонной терапии сопровождается существенно меньшим риском развития вторичных радиоиндуцированных опухолей, нежели при использовании фотонов. В одном из ретроспективных исследований оценивался риск развития вторичных опухолей у взрослых, получавших протонную и фотонную лучевую терапию. В каждую группу было набрано по 558 пациентов. Медиана наблюдения в группе протонной терапии составила 6,7 года, в группе фотонной терапии – 6 лет. Частота развития вторичных опухолей после облучения протонами была ниже и составила 6,9 случая на 1000 пациентов против 10,3 в группе фотонной терапии [49].

Применение протонной терапии при краниоспинальном облучении также должно способствовать снижению риска развития радиоиндуцированных опухолей. В исследованиях, основанных на математическом моделировании и данных о биологических эффектах ионизирующего излучения, предиктивный риск развития вторичных опухолей оказался в 4–10 раз выше, а предиктивный риск смерти от вторичных опухолей – в 2–5 раз выше при использовании фотонной лучевой терапии, чем при использовании протонов [50]. При оценке рисков, связанных с проведением краниоспинально-

Таблица 3. Вероятность развития радиоиндуцированных опухолей после краниоспинального облучения при медуллобластоме

Вид лучевой терапии	Риск развития радиоиндуцированных опухолей, %
Фотонная лучевая терапия (IMRT)	30
3D-конформная фотонная лучевая терапия	20
Протонная терапия	4

Таблица 4. Показатели лучевой нагрузки на улитку и сердце при проведении краниоспинального облучения по поводу медуллобластомы в зависимости от вида лучевой терапии

Вид лучевой терапии	Доза на 90% объема улитки, %	Доза на 50% объема сердца, %
3D-конформная фотонная лучевая терапия	101,2	72,2
Фотонная лучевая терапия (IMRT)	33,4	29,5
Протонная терапия	2,4	0,5

го облучения у пациентов с медуллобластомой было установлено, что вероятность развития радиоиндуцированных опухолей при использовании протонной терапии существенно ниже, чем при использовании фотонов и составляет 4 и 30% соответственно (табл. 3) [51]. Показатели лучевой нагрузки на улитку и сердце при проведении краниоспинального облучения с применением различных методик лучевой терапии представлены в таблице 4 [52].

Подобное преимущество протонной терапии является следствием значительного снижения лучевой нагрузки на здоровые ткани (рис. 2) и наблюдается не только в случае краниоспинального облучения, но и при лечении ретинобластом, сарком костей и мягких тканей, рабдомиосарком и других злокачественных опухолей [53, 54]. Снижение риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей является важным фактором, свидетельствующим о необходимости применения протонной терапии у пациентов детского возраста.

В ряде исследований отмечено, что снижение риска развития постлучевых осложнений при использовании протонной терапии также приводит к значительному снижению финансовой нагрузки на систему здравоохранения за счет уменьшения расходов на лечение осложнений. Значительная экономия средств достигается путем снижения частоты развития таких побочных эффектов, как потеря слуха и зрения, кардиотоксичность, развитие радиоиндуцированных опухолей. Экономические расчеты, выполненные в условиях шведской системы здравоохранения, показали более чем двукратное снижение расходов на лечение постлучевых осложнений в случае применения у детей протонной терапии в отличие от фотонного облучения (табл. 5) [55]. Снижение дозы на гипоталамус на 10 Гр при использовании протонов значительно снижает риск развития гормональной недостаточности и, следовательно,

позволяет сократить расходы на проведение последующей заместительной гормонотерапии [56].

Помимо перечисленных в данной статье злокачественных опухолей, протонная терапия также может иметь потенциальное преимущество при лечении рака прямой кишки, желудка, поджелудочной железы, опухолей костей и мягких тканей (за счет снижения лучевой нагрузки на кишечник, мочевой пузырь, легкие, спинной мозг). Уменьшение патологического воздействия на костный мозг и снижение гематологической токсичности может способствовать более активному применению химиотерапии сравнительно с протонной лучевой терапией [57].

В настоящее время идет активное накопление опыта клинического применения протонной терапии. Ежегодно стартуют новые проспективные исследования, посвященные изучению роли протонов в лечении онкологических заболеваний. Полученные результаты должны помочь определить группы пациентов, для которых протонная терапия будет иметь решающее значение в улучшении контроля над заболеванием, повышении общей выживаемости и сохранении качества жизни.

Литература

1. Климанов В.А. Радиобиологическое и дозиметрическое планирование лучевой и радионуклидной терапии. Часть 2. Лучевая терапия пучками протонов, ионов, нейтронов и пучками с модулированной интенсивностью, стереотаксис, брахитерапия, радионуклидная терапия, оптимизация, гарантия качества: учеб. пособие. М.: НИЯУ МИФИ, 2011 [Klimanov V.A. Radiobiologicheskoe i dozimetricheskoe planirovanie luchevoj i radionuklidnoj terapii. Chast' 2. Luchevaja terapija puchkami protonov, ionov, nejtronov i puchkami s modulirovannoju intensivnost'ju, stereotaksis, brahiterapija, radionuklidnaja terapija, optimizacija, garantija kachestva: ucheb. posobie. M.: NIJaU MIFI, 2011 (in Russian)].
2. Suit H., Goldberg S., Niemierko A. et al. Proton beams to replace photon beams in radical dose treatments // *Acta Oncol.* 2003. Vol. 42. P.800–808.
3. Catton C., O'Sullivan B., Bell R. et al. Chordoma: Long-term followup after radical photon irradiation // *Radiother.* 1996. Vol. 41. P.67–72.
4. Zorlu F., Gurkaynak M., Yildiz F. et al. Conventional external radiotherapy in the management of clivus chordomas with overt residual disease // *Neurol Sci.* 2000. Vol. 21. P.203–207.
5. Santoni R., Liebsch N., Finkelstein D.M. et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998. Vol. 41. P.59–68.
6. Ares C., Hug E.B., Lomax A.J. et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: First long-term report // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009. Vol. 75. P.1111–1118.
7. Rombi B., Ares C., Hug E.B. et al. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: Clinical outcome of 26 patients treated at Paul Scherrer Institute // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013. Vol. 86. P.578–584.
8. McDonald M.W., Linton O.R., Shah M.V. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013. Vol. 87. P.1107–1114.
9. Rutz H.P., Weber D.C., Goitein G. et al. Postoperative spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma in children and adolescents: Initial experience at Paul Scherrer Institute // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008. Vol. 71. P.220–225.
10. Noel G., Feuvret L., Calugaru V. et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams // *Acta Oncol.* 2005. Vol. 44. P.700–708.
11. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. Proton therapy for tumors of the skull base // *Strahlenther Onkol.* 1999. Vol. 175(Suppl 2). P.57–63.
12. Curran W.J. Jr, Paulus R., Langer C.J. et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410 // *J Natl Cancer Inst.* 2011. Vol. 103 (19). P.1452–1460.
13. Zatloukal P., Petruzelka L., Zemanova M. et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study // *Lung Cancer.* 2004. Vol. 46(1). P.87–98.
14. Schild S.E., McGinnis W.L., Graham D. et al. Results of a Phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small-cell lung cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006. Vol. 65(4). P.1106–1111.
15. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. et al. A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB nonsmall cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617 [abstract] // *Miami Beach, FL: 53rd Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology.* 2011.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

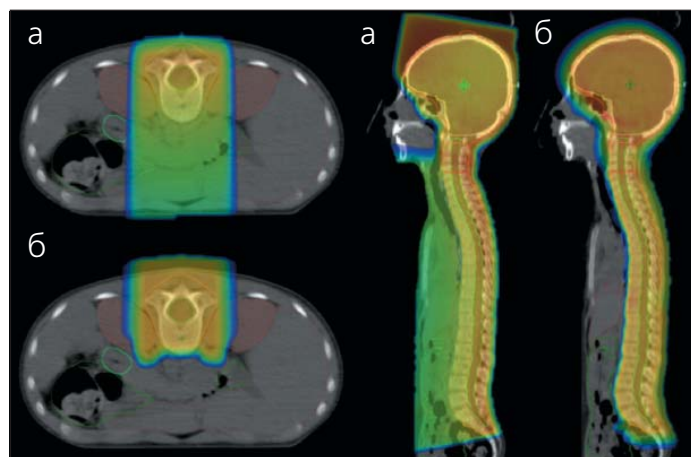


Рис. 2. Распределение дозы при фотонной (а) и протонной (б) терапии

Таблица 5. Стоимость фотонной и протонной лучевой терапии при медуллобластоме

Лечение, требующее затрат	Фотонная терапия	Протонная терапия	Различие
Лучевая терапия	5,622 долл.	13,552 долл.	в 2,5 раза
Лечение осложнений	44,905 долл.	5,613 долл.	в 8 раз
Всего	50,527 долл.	19,165 долл.	в 2,6 раза

Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения

К.м.н. С.М. Банов¹, член-корр. РАН А.В. Голанов¹, к.м.н. А.М. Зайцев², профессор А.Х. Бекашев³, к.м.н. Е.Р. Ветлована¹, А.А. Дургарян¹

¹ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

²МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Развитие химиотерапии привело к существенному прогрессу в терапии злокачественных опухолей, но ее эффективность в отношении метастазов в головной мозг остается недостаточной. Фракционированное облучение всего головного мозга, хирургическое лечение и радиохирurgia являются стандартными методами лечения пациентов с метастазами в головном мозге.

Совершенствование методик нейровизуализации, внедрение в клиническую практику принципов микрохирургии и радиохирurgia с использованием аппаратов «Гамма-нож», «Кибер-нож» существенно изменило результаты лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга, что позволило сформулировать новые принципы лечения этой группы больных.

Настоящий обзор подводит итог имеющихся методов лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга с акцентом на общую выживаемость, локальный контроль, дистантное метастазирование, качество жизни, а также на возможности потенциальных комбинаций существующих методов лечения. В статье показано, что персонализированные подходы в лечении пациентов с метастазами в головной мозг являются оптимальными и улучшают результаты лечения.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, радиохирurgia, микрохирургия, облучение всего головного мозга.

Для цитирования: Банов С.М., Голанов А.В., Зайцев А.М. и др. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения // РМЖ. 2017. № 16. С. 1181–1185.

ABSTRACT

Brain metastases, modern treatment standards

Banov C.M.¹, Golanov A.V.¹, Zaitsev A.M.², Bekyashev A.Kh.³, Vetlovana E.R.¹, Durgaryan A.A.¹

¹National Medical Research Center Of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko, Moscow

²Moscow Scientific Oncological Institute named after P.A. Herzen, Moscow

³National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow

The development of chemotherapy has led to significant progress in the therapy of malignant tumors, but its effectiveness against brain metastases remains insufficient. Fractional whole brain radiotherapy, surgical treatment and radiosurgery are the standard methods of treating patients with brain metastases. Improving the methods of neuroimaging, the introduction into clinical practice of the principles of microsurgery and radiosurgery with the use of the Gamma-knife and Cyber-knife devices has significantly changed the results of treatment of patients with brain metastases, which allowed to formulate new principles for the treatment of this group of patients.

This review summarizes the available methods for treating patients with brain metastases, with an emphasis on overall survival, local control, distant metastases, quality of life, and the potential for potential combinations of existing treatments. The article shows that personalized approaches in the treatment of patients with brain metastases are optimal and improve the results of treatment.

Key words: brain metastases, radiosurgery, microsurgery, whole brain radiotherapy.

For citation: Banov C.M., Golanov A.V., Zaitsev A.M. et al. Brain metastases, modern treatment standards // RMJ. 2017. № 16. P. 1181–1185.

Метастазы в головной мозг (МГМ) злокачественных опухолей – наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с улучшением нейровизуализации и совершенствованием лекарственного лечения длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает.

Метастатическое поражение головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ не превышает 2-х месяцев. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [1, 2]

Симптоматические метастазы в головном мозге выявляются у 8–10% всех онкологических пациентов [3]. Источником МГМ у взрослых чаще всего являются рак легких (40%), рак молочной железы (10–20%), рак почки (5–7%), меланома (3–15% в разных странах, в Европе – около 10%), рак желудочно-кишечного тракта (4–6%), рак матки (5%). Наиболее высокий метастатический потенциал распространения в головной мозг имеют меланома и мелкоклеточный рак легкого. Метастазы меланомы в головной мозг на фоне экстракраниальной диссеминации процесса ко 2-му году наблюдения развиваются у 80% пациентов.

В настоящее время локальное лечение (хирургическое лечение, стереотаксическая радиотерапия (СРТ) и облуче-

ние всего головного мозга – ОВГМ) являются важнейшими компонентами мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Лекарственное лечение пациентов с МГМ, учитывая наличие гематоэнцефалического барьера и особенности кровоснабжения головного мозга, носит дополнительный характер. В данной статье представлен обзор основных методов лечения пациентов с МГМ.

Визуализация метастазов в головной мозг

Стандартом визуализации МГМ является магнитно-резонансное (МР) исследование головного мозга с контрастированием препаратами гадолиния. Обычно метастазы выглядят как зоны пониженного или изоинтенсивного сигнала в Т2-режиме с зоной перифокального усиления сигнала (зона отека) и зоной повышенного сигнала в Т1-режиме с контрастным усилением. В сомнительных случаях показано исследование метаболитов в патологическом очаге с помощью МР-спектроскопии, КТ/МРТ-перфузии и/или позитронно-эмиссионной томографии.

При проведении топометрической МРТ с применением двойных доз контраста удается визуализировать на 34–40% больше МГМ, чем было на предыдущих сериях МРТ [4, 5]. Топометрическая МРТ с толщиной срезов 1–2 мм позволяет обнаружить у 6% пациентов дополнительные МГМ.

Контрастное усиление МГМ – динамический процесс: задержка сканирования на 10–15 мин после введения контраста позволяет также визуализировать дополнительные очаги у значительного числа пациентов и, следовательно, провести радиохирургическое лечение всех выявленных метастатических очагов. Между 1-м и 3-м сканированием с интервалом в 15 мин после введения контраста у 41,2% пациентов визуализируются от 1 до 14 дополнительных метастатических очагов [6].

Хирургическое лечение

В течение многих лет хирургическое лечение считалось способом паллиативного лечения. Внедрение в практику методик микрохирургии и нейронавигации позволило рас-

ширить диапазон пациентов, которым возможно проведение хирургического лечения, снизить послеоперационную летальность и увеличить общую выживаемость пациентов с МГМ в отдельных клинических ситуациях.

Хирургическое лечение остается стандартным методом лечения у пациентов с неврологическими симптомами, обусловленными крупными очагами и масс-эффектом. Хороший функциональный статус (индекс Карновского >70) и отсутствие проявлений экстракраниальной прогрессии болезни являются необходимым условием увеличения продолжительности жизни пациентов. Локальный рецидив МГМ после хирургической резекции происходит у 46–58% пациентов [7–9].

В рандомизированном исследовании R. Patchel [10] сообщил результаты лечения пациентов с одиночными МГМ после хирургической резекции в зависимости от наличия или отсутствия в схеме лечения ОВГМ. ОВГМ снижает частоту локальных рецидивов ($p < 0,001$) и дистантных метастазов ($p < 0,01$), однако не увеличивает общую выживаемость и не сохраняет неврологический статус пациентов.

В исследовании L. Kaisorn [11] установлены факторы плохого прогноза общей выживаемости пациентов после хирургического лечения: мужской пол ($p < 0,0001$), наличие неврологического дефицита ($p = 0,0007$), нарушение когнитивных функций ($p = 0,0004$), множественные МГМ ($p = 0,002$) и наличие очага более 2 см в диаметре ($p = 0,003$). Пациенты, имеющие 0–1, 2 и 3–5 указанных признаков, имели медиану выживаемости 17, 10,3, и 7,3 мес. соответственно. Результаты исследований хирургического лечения пациентов с МГМ даны в таблице 1.

Таким образом, хирургическая резекция МГМ остается важным компонентом лечения у больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. Эффективность хирургического лечения определяется высоким функциональным статусом пациента (индекс Карновского >70) и отсутствием (или минимальными проявлениями) экстракраниальной прогрессии болезни. Проведение ОВГМ после хирургического лечения у пациентов с одиночными МГМ снижает частоту интракраниальных рецидивов, но не увеличивает общую выживаемость.

Альтернативой ОВГМ являются методы СРТ ложа удаленного метастатического очага. Это лечение сопровождается меньшей токсичностью и более высоким локальным контролем метастатических очагов [15, 16].

В ряде исследований показано преимущество СРТ в режиме гипотракционирования перед радиохирургическим лечением для облучения ложа удаленного МГМ. Так как объем облучаемой послеоперационной полости достаточной большой, это требует снижения дозы при радиохирургии и приводит к неудовлетворительному локальному контролю [16].

Таким образом, хирургическое лечение пациентов с МГМ целесообразно:

- при наличии 1–2-х очагов с максимальным диаметром 2,5 см и более;
- при наличии очагов любого размера с выраженным перифокальным отеком и/или симптоматическим масс-эффектом, при угрозе блокирования ликворных путей;
- для морфологической верификации диагноза;
- при наличии интракраниальных рецидивов после ОВГМ или радиохирургии;
- при наличии симптоматического радионекроза, резистентного к проводимой терапии;

Таблица 1. Результаты исследований хирургического лечения пациентов с МГМ

Лечебные опции	Число пациентов	Медиана выживаемости (мес.)	p
R. Patchell [12]			
ОВГМ	23	3,7	<0,01
ОВГМ и хирургическое лечение	25	10,0	
R. Patchell [10]			
Хирургическое лечение	46	10,7	0,39
ОВГМ и хирургическое лечение	49	12,0	
C. Vecht [13]			
ОВГМ	31	6	0,04
ОВГМ и хирургическое лечение	32	10	
A. Mintz [14]			
ОВГМ	43	6,3	0,24
ОВГМ и хирургическое лечение	41	5,6	

- при нарастающей неврологической симптоматике (включая судорожные припадки).

Облучение всего головного мозга

В настоящее время ОВГМ остается стандартным методом лечения пациентов с МГМ. Однако побочные эффекты и отсутствие стойкого локального контроля после ОВГМ могут превысить эффективность лечения: медиана выживаемости больных с МГМ, получавших ОВГМ, находится в диапазоне 2,8–5,4 мес. и была меньше 4,5 мес. в 8 из 9 исследований у 1925 из 1971 пациентов [17].

Стандартным режимом фракционирования считается 30 Гр за 10 фракций или 37,5 Гр за 15 фракций. При плохом прогнозе общей выживаемости и низком функциональном статусе пациента оптимальным режимом фракционирования является схема 20 Гр за 5 фракций [18].

В случае множественных МГМ применение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения, как правило, является оптимальной лечебной опцией, так как направлено на ликвидацию как визуализируемых метастатических очагов, так и микрометастазов. Исследования показали улучшение клинической симптоматики у 64–83% больных и увеличение медианы общей выживаемости с 1 мес. без лечения до 3–7 мес. после ОВГМ в самостоятельном варианте лечения [19, 20].

Имеющиеся исследования показали положительный эффект ОВГМ в виде снижения риска интракраниальной прогрессии, однако это не привело к статистически значимому улучшению выживаемости и не дало преимуществ с точки зрения качества жизни [21].

Негативным фактором при выборе опции ОВГМ у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости является недостаточный интракраниальный контроль метастатических очагов. ОВГМ может быть сомнительной опцией при радиорезистентных метастазах, при этом 12-месячный локальный контроль не превышает 15% [22].

ОВГМ ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии возрастет с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [23].

В настоящее время ОВГМ как самостоятельный вариант лечения должно рассматриваться как недостаточное лечение пациентов с МГМ и хорошим прогнозом, так как проспективные рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает недостаточный по величине и ограниченный по времени контроль МГМ без увеличения общей выживаемости.

Таким образом, ОВГМ у пациентов с МГМ целесообразно:

- при экстракраниальной прогрессии и ограниченных резервах системного лечения;
- при наличии множественных МГМ (10 и более очагов);
- при наличии лептоменингеального поражения;
- при наличии крупных МГМ (более 3 см в диаметре) и противопоказаниях к хирургическому лечению и СРТ;
- после хирургического лечения одиночного МГМ;
- при наличии интракраниальных рецидивов после хирургического лечения или СРТ.

СРТ пациентов с МГМ

СРТ – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечи-

вающих прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четко ограниченной мишени за минимально возможное число фракций. Величина дозы ионизирующего излучения ограничивается риском развития постлучевых осложнений. СРТ может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию, и в режиме гиподифракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (от 2-х до 7) фракций.

Радиохирургия

В последние десятилетия стереотаксическая радиохирургия стала рассматриваться в качестве первой линии терапии пациентов с МГМ [2, 17, 24, 25].

Ранние клинические исследования эффективности комбинации радиохирургии и ОВГМ в сравнении с применением только ОВГМ у пациентов с наличием до 4-х метастатических очагов в головном мозге показали преимущество комбинированного лечебного подхода, обеспечивающего лучший интракраниальный контроль метастатических очагов, более длительное сохранение высокого функционального статуса. Однако увеличения общей выживаемости в группе комбинированного лечения в сравнении с применением только ОВГМ достичь не удалось [26, 27].

В более поздних исследованиях оценивалась эффективность комбинированного лечения (радиохирургия и ОВГМ) в сравнении с применением только радиохирургического лечения. Одной из причин смещения акцентов исследований была высокая частота нейрокогнитивных расстройств у пациентов после ОВГМ [28, 29].

Отсутствие преимуществ в общей выживаемости, увеличение риска радионекроза и потенциально худшего когнитивного результата в группе комбинированного лечения (радиохирургии и ОВГМ) сделали применение радиохирургии как самостоятельного вида лечения предпочтительным вариантом у больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и максимальным диаметром очагов менее 2,5–3,0 см [30].

Для радиорезистентных опухолей до 2,5 см в диаметре, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак, саркома, радиохирургия становится основным лечебным подходом, поскольку применение ОВГМ в лечении таких опухолей имеет низкую эффективность и высокую нейротоксичность [31].

Становится более определенной роль радиохирургии в лечении пациентов с 5 и более метастатическими очагами в головном мозге (множественное метастатическое поражение). В проспективном многоцентровом когортном исследовании JLGK0901 показано, что радиохирургия в группах пациентов с 2–4 и 5–10 МГМ обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости. Тем не менее у пациентов с 5–10 МГМ отмечено увеличение числа случаев развития новых (дистантных) МГМ, что определяет необходимость проведения повторного локального лечения [32].

Роль радиохирургии в лечении пациентов с МГМ значительно расширилась в последнее десятилетие. Радиохирургия применяется в самостоятельном варианте лечения, в комбинации с ОВГМ, до или после проведения ОВГМ. Радиохирургия дает высокие показатели локального контроля МГМ, особенно в случае радиорезистентных опухолей (табл. 2).

Несмотря на то что радиохирургия позволяет избежать ухудшения нейрокогнитивных функций, она не влияет на

риск развития новых (дистантных) МГМ, что может потребовать проведения повторного локального лечения (хирургического лечения, радиохирургии, ОБГМ).

Таким образом, СРТ в режиме радиохирургии у пациентов с МГМ целесообразна:

- при наличии множественных МГМ (до 10 очагов) с максимальным диаметром до 2,5 см без проявлений масс-эффекта и гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии;
- после хирургического лечения крупного МГМ, для лечения оставшихся метастатических очагов, пригодных для проведения радиохирургического лечения;
- при наличии интракраниальных рецидивов МГМ после ОБГМ, хирургического лечения или СРТ.

Гипофракционирование

СРТ в режиме гипофракционирования имеет некоторые преимущества перед радиохирургией, включающие снижение токсичности лечения, особенно в случае крупных метастазов или тех очагов, которые локализируются в критических структурах мозга, и улучшение локального

контроля за счет увеличения общей суммарной дозы радиации [15, 35].

Результаты ряда исследований показывают эффективность и приемлемую токсичность СРТ в режиме гипофракционирования у пациентов с крупными МГМ (более 2,5 см в диаметре) и/или очагами, расположенными в непосредственной близости от критических структур мозга [36, 37].

Симптоматические метастазы в головной мозг часто имеют крупные размеры. С одной стороны, увеличение размеров МГМ требует увеличения дозы ионизирующего излучения, что приводит к увеличению риска развития постлучевых осложнений, с другой стороны, снижение дозы ниже 20 Гр, по данным M. Shehata [35], приводит к ухудшению локального контроля метастатических очагов. Имеющиеся ретроспективные исследования показали лучшие результаты локального контроля и неврологической токсичности лучевой терапии крупных очагов в режиме гипофракционирования в сравнении с радиохирургическим лечением [38].

Однако проспективные сравнительные исследования СРТ в режиме гипофракционирования и радиохирургии ме-

Таблица 2. Результаты радиохирургического лечения пациентов с МГМ

Исследование	Число пациентов	Число МГМ	Дозы лучевого лечения	Локальный контроль на сроке 12 мес., %	Дистантные метастазы на сроке 12 мес., %	Медиана общей выживаемости, мес.	p
D. Andrews [26]							
ОВГМ	164	1–3	37,5 Гр/3 нед.	71	30	4,9	>0,05
Радиохирургия и ОВГМ	167	1–3	15–24 Гр	82	25	6,5	
H. Aoyama [28]							
Радиохирургия	67	1–4	18–25 Гр	72,5	76,4	8,0	0,42
Радиохирургия и ОВГМ	65	1–4	30 Гр/10 фр.	88,7	46,8	7,5	
A. Muacevic [33]							
Операция и ОВГМ	33	<2см в диаметре	40 Гр/4 нед.	82	н/д	9,5	0,8
Радиохирургия	31		14–27 Гр	96,8	н/д	10,3	
T. Serizawa [34]							
Радиохирургия	778	1–3	13,5–30,0	77,9– 98,4	45,7	26,4 (RPA-1)	<0,01
						8,4 (RPA-2)	
						3,6 (RPA-3)	
M. Kocher [21]							
Радиохирургия и ОВГМ	99	1–3	20 Гр	81	48	10,9	>0,05
Операция и ОВГМ	81	1–3	30 Гр/10 фр	73	42		
Радиохирургия	100	1–3	20 Гр	69	33	10,7	
Операция	79	1–3		41	23		
M. Yamamoto [32]							
Радиохирургия	455	1	15– 24 Гр	87,3	36,7	13,9	0,0004
	531	2–4		93	54,5	10,8	0,78
	208	5–10		93,5	63,8	10,8	
A.B. Голанов [24]							
Радиохирургия	124	1	15– 24 Гр	79,3	30,0	16,9	<0,0001
	207	2–4		65,0	53,0	10,5	
	251	>5		62,8	79,1	6,6	

тастатических очагов, потенциально пригодных для проведения радиохирургии, не показали очевидных преимуществ гипофракционирования.

В исследовании Н. Аоуама [39] изучались эффективность и токсичность СРТ в режиме гипофракционирования. Локальный контроль метастатических очагов составил 85, 81 и 69% на сроке 6, 12 и 24 мес. соответственно. Фактором прогноза высокого риска локального рецидива был объем очага более 3 см³.

В 2014 г. М. Ammirati [40] опубликовал результаты II фазы проспективного исследования СРТ в режиме гипофракционирования симптоматических метастазов, с использованием режима 30 Гр за 5 фракций. Исследование подтвердило приемлемую токсичность и эффективность этого режима радиотерапии.

Таким образом, СРТ в режиме гипофракционирования у пациентов с МГМ целесообразна:

- при наличии крупных (более 2,5 см в диаметре) метастатических очагов без проявлений масс-эффекта, гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии и при наличии противопоказаний к хирургическому лечению;
- после хирургического лечения крупного МГМ с целью облучения ложа удаленного МГМ для снижения риска локального рецидива;
- при наличии интракраниальных рецидивов МГМ после ОБГМ, хирургического лечения или радиохирургии;
- при наличии очагов, расположенных в функционально значимых и критических зонах мозга (центральные извилины, ствол мозга, хиазма и пр.).

Таргетная терапия

За некоторыми исключениями МГМ малочувствительны к проведению системной химиотерапии [41]. Однако таргетная терапия показала определенную эффективность в отношении МГМ с наличием специфических генетических мутаций. Одним из таких примеров является немелкоклеточный рак легкого с наличием активирующей EGFR мутации [42].

Частота регрессии метастатических очагов после терапии ингибиторами тирозинкиназы была у 10–38%, с медианой сохранения эффекта от 9 до 13,5 мес. [43].

В случае Her2-положительного рака молочной железы в исследовании III фазы показано снижение частоты развития МГМ в группе терапии лапатинибом и капецитабином в сравнении с монотерапией капецитабином (4% против 13% соответственно, $p=0,045$) [44].

В последние годы прогресс в области иммунотерапии обеспечил большие терапевтические возможности для больных меланомой. Применение ипилимумаба, который блокирует рецепторы цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулирует Т-клеточно-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ, позволяет достичь интракраниального контроля у 24% пациентов с бессимптомными и у 10% с симптоматическими метастазами меланомы в головной мозг без существенных побочных эффектов [45].

Проведение терапии dabрафенибом и вемурафенибом у больных с МГМ BRAF-мутированной меланомы обеспечивает интракраниальный контроль у 30–39% пациентов [46].

До сих пор существует мало данных об эффективности таргетной терапии у пациентов с МГМ рака почки. Имею-

щиеся серии ретроспективных исследований показали безопасность таргетной терапии, а также увеличение выживаемости за счет продолжения таргетной терапии после локального лечения [47].

Имелись первоначальные опасения относительно применения ингибитора эндотелиального фактора роста (бевацизумаба) у пациентов с МГМ из-за повышенного риска интракраниальных кровоизлияний, но в дальнейшем была доказана его безопасность [48].

Небольшие перспективные исследования бевацизумаба в сочетании с другими лекарственными препаратами продемонстрировали его активность при МГМ рака молочной железы [49], немелкоклеточного рака легких [50], меланомы [51].

Бевацизумаб является перспективным средством для лечения радионекрозов после СРТ. Опубликованные данные показывают высокую частоту рентгенографической (97%) и клинической (79%) регрессии проявлений радионекроза [52]. Хотя в настоящее время эффективность таргетной терапии остается скромной, имеющиеся результаты являются обнадеживающими.

Системное лечение у больных с МГМ целесообразно:

- у всех больных с первично выявленными МГМ для контроля экстракраниальной болезни с целью профилактики развития новых (дистантных) МГМ;
- при выявлении МГМ у больных в процессе химиотерапии. В этой клинической ситуации химиотерапия продолжается для оценки чувствительности МГМ к проводимому лечению;
- при наличии молекулярно-генетических изменений, определяющих возможность проведения таргетной терапии;
- при невозможности проведения других вариантов лечения и наличии резервов системного лечения.

Симптоматическое лечение больных с МГМ целесообразно:

- у больных с низким функциональным статусом (индекс Карновского <70, RPA 3 класса, GPA 0–1 балл), не связанным с неврологической симптоматикой;
- при наличии экстракраниальной прогрессии болезни и отсутствии резервов системного лечения.

Заключение

Лечение больных с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода, когда рекомендации по лечению (хирургия, ОБГМ, радиохирургия и системная терапия) основываются на клинических факторах пациента (функциональный статус, возраст, интракраниальная и экстракраниальная распространенность болезни) и генетических изменениях в опухоли. Персонализированные подходы в лечении пациентов с МГМ являются оптимальными и улучшают результаты лечения. Подбор пациентов, основанный на имеющихся молекулярно-генетических изменениях, и создание таргетных и иммунотерапевтических препаратов будут способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения пациентов с метастазами в головной мозг. ОБГМ сохраняет важное место в лечении этого заболевания, но его применение и роль в настоящее время пересматриваются.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Гипофракционированное облучение рецидива юношеской ангиофибромы основания черепа: наш опыт и обзор литературы

К.м.н. М.В. Нерсисян, к.м.н. М.В. Галкин, д.м.н. М.В. Рыжова, член-корр. РАН А.В. Голанов, профессор Д.Н. Капитанов, профессор В.А. Черехаев, Н.А. Антипина

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Юношеская ангиофиброма основания черепа (ЮАОЧ) – это доброкачественная опухоль, которая обычно развивается у мальчиков-подростков и характеризуется агрессивным ростом и обильным кровоснабжением. Клиническими проявлениями ЮАОЧ являются: затруднение носового дыхания; частые, иногда профузные носовые кровотечения; нарушение слуха; деформация лицевого скелета; экзофтальм, зрительные и глазодвигательные нарушения. Общепринятый первичный метод лечения ЮАОЧ – хирургическое удаление, которое, как правило, сопровождается выраженным кровотечением. При развитии рецидива и наличии неоперабельной части опухоли (в области орбиты, кавернозного синуса) оправдано проведение лучевого лечения. Наиболее часто лучевое лечение ЮАОЧ проводится в виде длительного курса – в режиме стандартного фракционирования. Современные аппараты позволяют проводить конформное стереотаксическое облучение ЮАОЧ в альтернативных (более коротких) режимах – радиохирургии и гипофракционирования. Это не только уменьшает время лечения, но и снижает лучевую нагрузку на окружающие мишень ткани.

В работе рассмотрены 2 случая облучения рецидивов ЮАОЧ в режиме гипофракционирования с выраженным эффектом. Также приводится обзор литературы, посвященный лучевому лечению ЮАОЧ с применением различных режимов фракционирования. Рассмотрены контроль роста опухоли, ответ опухоли на лечение, ранние и поздние осложнения.

Ключевые слова: юношеская ангиофиброма, основание черепа, рецидив, лучевая терапия, радиохирургия, гипофракционирование, лечение юношеской ангиофибромы.

Для цитирования: Нерсисян М.В., Галкин М.В., Рыжова М.В. и др. Гипофракционированное облучение рецидива юношеской ангиофибромы основания черепа: наш опыт и обзор литературы // PMЖ. 2017. № 16. С. 1186–1189.

ABSTRACT

Hypofractionated irradiation of the recurrence of juvenile skull base angiofibroma: our experience and literature review

Nersesyan M.V., Galkin M.V., Ryzhova M.V., Golanov A.V., Kapitanov D.N., Cherekaev V.A., Antipin N.A.

National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academic N.N. Burdenko, Moscow

Juvenile angiofibroma of the skull base (JASB) is a benign tumor that usually develops in adolescent boys and is characterized by aggressive growth and abundant blood supply. Clinical manifestations of JASB are: difficulty in nasal breathing; frequent, sometimes profuse nasal bleeding; hearing impairment; deformation of the facial skeleton; exophthalmos, visual and oculomotor disorders. The common primary treatment for JASB is surgical removal, which is usually accompanied by marked bleeding. With the development of relapse and the presence of an inoperable part of the tumor (in the region of the orbit, the cavernous sinus), it is justified to conduct radiation treatment. Most often, radiation treatment of JASB is carried out in the form of a long course – in the standard fractionation mode. Modern devices allow for conformational stereotactic irradiation of JASB in alternative (shorter) regimes – radiosurgery and hypofractionation. This not only reduces the time of treatment, but also reduces the radiation load on the surrounding tissues.

Two cases of irradiation of JASB recurrences in the mode of hypofractionation with pronounced effect were considered in the work. There is also a literature review on the radiation treatment of JASB using different fractionation regimes. Control of tumor growth, tumor response to treatment, early and late complications are considered.

Key words: juvenile angiofibroma, base of skull, recurrence, radiotherapy, radiosurgery, hypofractionation, treatment of juvenile angiofibroma

For citation: Nersesyan M.V., Galkin M.V., Ryzhova M.V. et al. Hypofractionated irradiation of the recurrence of juvenile skull base angiofibroma: our experience and literature review // PMJ. 2017. № 16. P. 1186–1189.

Актуальность

Юношеская ангиофиброма основания черепа (ЮАОЧ) – это редкая доброкачественная васкуляризованная опухоль, которая обычно развивается у мальчиков-подростков и характеризуется агрессивным ростом. Разрушая структуры основания черепа, ЮАОЧ распространяется в околоносовые пазухи, крылонебную и подвисочную ямки, орбиту, а также интракраниально. Клиническими проявлениями ЮАОЧ являются затруднение носового дыхания; частые, иногда профузные носовые кровоте-

чения; нарушение слуха (при obturации опухолью носоглотки); деформация лицевого скелета (при прорастании латерально); экзофтальм, зрительные и глазодвигательные нарушения (при распространении в орбиту); различные неврологические симптомы (при интракраниальном распространении). При длительном существовании заболевания развиваются тяжелая анемия и истощение. ЮАОЧ может быть причиной летального исхода [1].

Основным методом лечения ЮАОЧ является хирургическое удаление [2–4]. Операции очень часто сопровож-

даются выраженным кровотечением, для уменьшения которого применяют предварительную эмболизацию сосудов опухоли [5]. При наличии остаточной ткани и развитии продолженного роста, кровоснабжение ЮАОЧ восстанавливается при помощи коллатералей в течение нескольких суток [6–8]. ЮАОЧ – исключительно часто рецидивирующая опухоль. Многие авторы с большими сериями наблюдений, длительно занимающиеся проблемой ЮАОЧ, утверждают, что в ряде случаев резидуальная ЮАОЧ не только не подвергается обратному развитию, но и ведет себя более агрессивно [6, 9–12]. Lloyd et al. в серии из 72 пациентов отметили рецидивы в 39,5% случаев, 14% из которых были неоднократными [13]. Nerman et al. наблюдали продолженный рост ангиофибром с интракраниальным распространением у 9 из 44 пациентов [14]. Кроме того, в литературе представлены случаи озлокачествления ЮАОЧ, а также отдельные случаи развития рецидивов через десятки лет после лечения [6].

Проведение повторной операции, как правило, затруднено из-за выраженного рубцового процесса и профузного, а иногда стремительного кровотечения из-за развития коллатералей с внутренней сонной артерий (ВСА). Такие операции всегда сопровождаются массивной кровопотерей до двух объемов циркулирующей крови [15, 16]. Таким образом, при наличии рецидива, особенно при его расположении в области кавернозного синуса, который считается неоперабельным, в крылонебной и подвисочной ямках, оправдано проведение лучевого лечения [17].

Современные аппаратные и программные возможности позволяют проводить конформное стереотаксическое облучение ЮАОЧ в альтернативных режимах – радиохирургии и гипотракционирования. В данной работе мы представляем наш опыт проведения облучения в режиме гипотракционирования при ЮАОЧ, как обоснование применения новых современных методов лучевого лечения у больных с неоперабельной юношеской ангиофибромой основания черепа.

В НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко накоплен большой опыт хирургического лечения рецидивов и продолженного роста ЮАОЧ. С 2002 г. по 2017 г. 133 больным с ЮАОЧ, большинство из которых поступали в институт из других клиник уже с рецидивом, проведено хирургическое лечение с применением эндоскопической оптики (всего 156 операций) [5, 18]. В связи с нерезектабельной остаточной опухолью или же по поводу продолженного роста ЮАОЧ 14 пациентам проведено лучевое лечение в отделении радиологии и радиохирургии с 2006 г. по 2017 г. У одного пациента ранее уже был проведен курс лучевой терапии в другом учреждении. Облучение проводилось на аппаратах «КиберНож» (1 пациент), «Новалис» (8 пациентов) и «Примус» (5 пациентов). В 12 случаях облучение проводилось в режиме стандартного фракционирования, в 2-х случаях – в режиме гипотракционирования, при небольшом объеме мишени и при отсутствии вовлечения в опухоль критических структур.

Рассмотрим оба случая гипотракционированного облучения подробно.

Клинический случай 1

У пациента Р. в возрасте 17 лет в 2013 г. появились заложенность носа, носовые кровотечения. При обследовании выявлено образование «задних клеток решетчатого лабиринта и хоан». По месту жительства в августе 2013 г. выполнена эмболизация сосудов опухоли и опухоль была удалена. Гистологическое исследование подтвердило диагноз «ангиофиброма». Через год пациента продолжали беспокоить носовые кровотечения, затруднение носового дыхания,

гипестезия верхней губы. На спиральной компьютерной томографии (СКТ) выявлен продолженный рост ЮАОЧ с распространением из носоглотки в крылонебную ямку и интракраниально в среднюю черепную ямку в области большого крыла клиновидной кости. При анализе ангиограмм, выполненных по месту жительства, выявлено, что кровоснабжение опухоли получает из системы наружной сонной артерии (НСА) и ВСА слева. Учитывая, что окклюзия опухоли была проведена микроспиральями, проведение повторной эмболизации было невозможно. В сентябре 2014 г. в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко проведено эндоскопическое эндоназальное удаление краниофациальной юношеской ангиофибromы основания черепа. На операции отмечалось выраженное кровотечение из ветвей каменистого отдела ВСА и ветвей НСА, проводилась реинфузия аутокрови. При контрольном обследовании через 3 и 6 мес. отмечен продолженный рост резидуальной ЮАОЧ в области клиновидной пазухи, крылонебной ямки и принято решение о проведении лучевой терапии. К остатку ангиофибromы объемом 15,2 см³ на аппарате «КиберНож» за 5 сеансов подведена средняя суммарная очаговая доза (СОД) 25 Гр. Через 6 и 12 мес. выявлено выраженное уменьшение объема опухоли (рис. 1).

Клинический случай 2

Пациент М. в возрасте 10 лет в начале 2011 г. отметил затруднение носового дыхания, сукровичные выделения из носа. На СКТ выявлена опухоль носоглотки и клиновидной пазухи. Пациент был госпитализирован в больницу по месту жительства в сентябре 2011 г., где была проведена эмболизация сосудов и удаление опухоли – юношеской ангиофибromы, подтвержденной гистологически. После операции носовое дыхание улучшилось, однако на контрольных снимках отмечен продолженный рост резидуальной части ЮАОЧ, распространившейся из носоглотки клиновидной пазухи в клетки решетчатого лабиринта и крылонебную ямку. В декабре 2011 г. пациент был госпитализирован в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. При проведении ангиографии выявлено кровоснабжение из систем обеих НСА и ВСА. После эмболизации ветвей НСА произведено эндоскопическое эндоназальное удаление ЮАОЧ. Операция сопровождалась выраженным кровотечением из коллатералей системы ВСА, общая кровопотеря составила

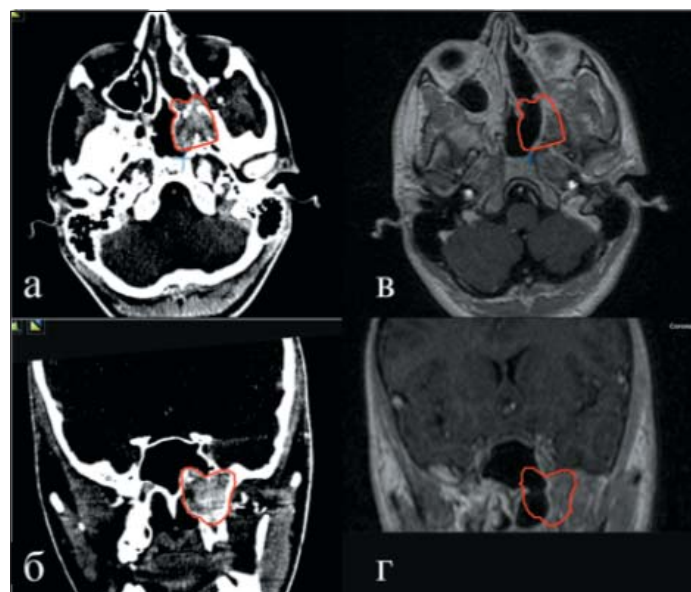


Рис. 1. Пациент Р. СКТ в аксиальной и фронтальной проекции до лучевого лечения (а, б); красный контур представляет резидуальную часть ЮАОЧ. МРТ в аксиальной и фронтальной проекции через 6 мес. после облучения (в, г); отмечается значительное уменьшение опухоли относительно исходного объема

3200 мл. Через год после операции выявлен рецидив ЮАОЧ в области клиновидной пазухи, с разрушением ее латеральной стенки и распространением в кавернозный синус. Учитывая невозможность адекватной эмболизации и высокий риск ранения ВСА в ходе операции, пациенту проведена лучевая терапия в режиме гипофракционирования на аппарате «Новалис» в режиме 5 фракций по 5 Гр. Объем опухоли на момент облучения составил 12,5 см³. При катamnестическом наблюдении в течение 3,5 года состояние пациента оставалось стабильным. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) отмечено уменьшение объема опухоли (рис. 2).

Обсуждение

Хирургическое лечение ЮАОЧ сопряжено с определенными сложностями, в т. ч. с ожидаемой массивной кровопотерей [15, 16, 19, 20]. Развитие эндоваскулярных и эндоскопических методик, кровесберегающих технологий значительно улучшило исходы хирургического лечения ЮАОЧ [5]. Однако высокая склонность ЮАОЧ к рецидивированию, быстрая реваккуляризация и рост опухоли в кавернозный синус ограничивают возможности оперативного лечения рецидивов [17]. По этой причине лучевое лечение активно используется при частичном удалении или рецидиве ЮАОЧ, а также в качестве первичного метода лечения ЮАОЧ в центрах, где нет необходимого опыта и оборудования для проведения таких операций [6]. В последние годы для облучения ЮАОЧ применяются различные методики дистанционного облучения, в т. ч. лучевая терапия в различных режимах и радиохирургия.

Большинство публикаций мировой литературы посвящены в основном лучевой терапии в режиме классического фракционирования. До 1990-х годов облучение проводилось до СОД 50–55 Гр [21, 22]. В настоящее время при облучении ЮАОЧ в режиме классического фракционирования стандартными являются суммарные дозы 30–46 Гр [21]. С появлением новых технических возможностей появились работы по стереотаксическому конформному облучению ЮАОЧ [23].

В последние годы стали появляться публикации, демонстрирующие эффективность альтернативных методов

фракционирования (гипофракционирования и радиохирургии) при ЮАОЧ [24–26]. Большая часть этих работ представлена описанием отдельных клинических наблюдений. В работе Alvarez et al. радиохирургическое лечение проведено у 10 пациентов с ЮАОЧ с краевыми дозами 14–20 Гр [27].

Практически во всех исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность лучевого лечения при ЮАОЧ. Наибольшее количество наблюдений (55 пациентов) представлено в работе Cummings et al. [28]. Контроль роста опухолей в этом исследовании составил 80% при периоде наблюдения от 3 до 26 лет. В диссертационной работе М.В. Родионова продолженный рост был выявлен у 4-х из 51 пациента (т. е. контроль роста опухоли составил 74,5%) при медиане наблюдения 4,4 года (2–16 лет) [29]. В работе McAfee et al. в группе из 22 пациентов получен контроль роста опухоли в 91% при медиане наблюдения 12,7 года [30]. В работе Lee et al. безрецидивная выживаемость составила 85% в группе из 26 больных ЮАОЧ, при среднем периоде наблюдения 6 лет [21]. Mallick et al. представили результаты облучения 31 пациента. При медиане наблюдения 3 года контроль роста опухоли составил 94% [31]. Было высказано предположение о влиянии СОД на безрецидивную выживаемость. В работе Admur при облучении ЮАОЧ с СОД 30–32 Гр контроль роста опухоли составил 77%, а с СОД 35–36 Гр – 91% [32]. В единственной радиохирургической серии из 10 пациентов не было выявлено рецидивов при среднем периоде наблюдения 8 лет [27].

В большинстве работ авторы отмечают, что все выявленные рецидивы происходили в течение 5 лет после проведенной лучевой терапии. Все авторы единодушны во мнении, что пациенты, прошедшие облучение, нуждаются в длительном нейровизуализационном наблюдении [29, 32].

ЮАОЧ являются достаточно радиочувствительными опухолями. В большей части случаев, описанных в литературе, после облучения отмечается выраженное уменьшение опухоли. Admur et al. отметили постепенное уменьшение опухоли (как минимум на 50% объема через год после облучения) вплоть до ее полного регресса у всех пациентов

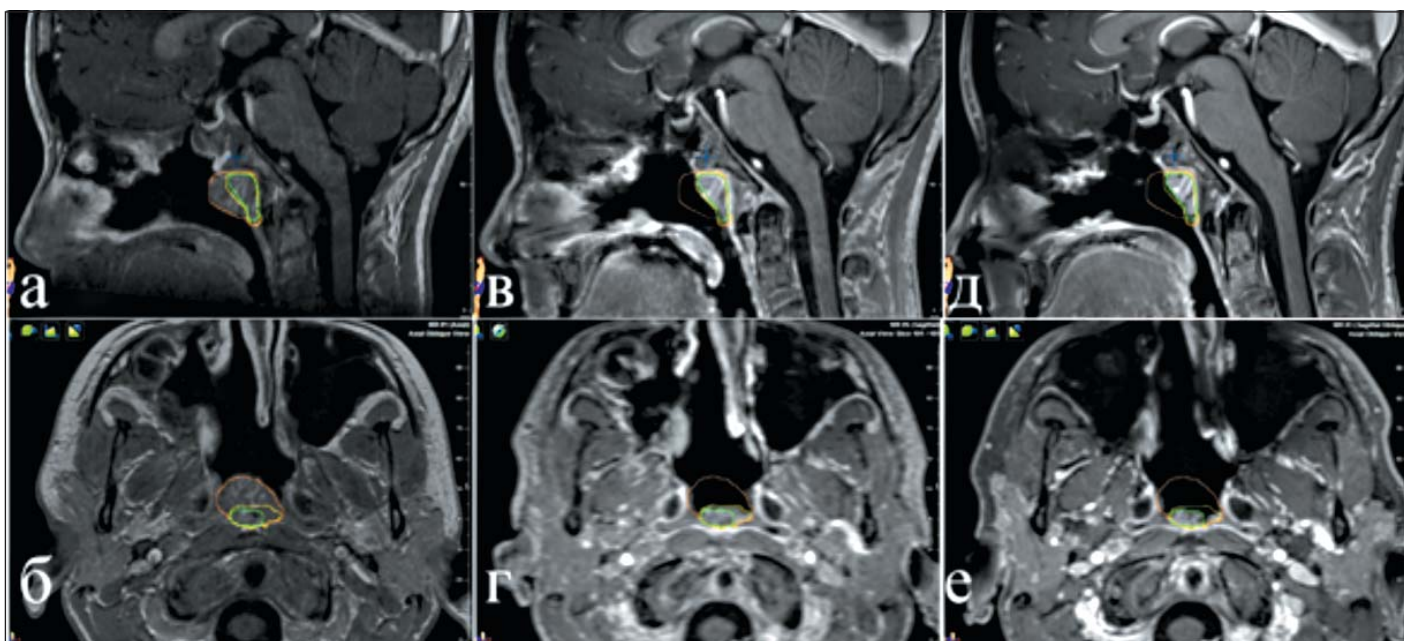


Рис. 2. Пациент М. МРТ до облучения (а, б), МРТ через 8 мес. (в, г) и 16 мес. (д, е) после облучения. Наблюдается выраженное уменьшение объема опухоли

без рецидива [32]. В другой работе полный ответ опухоли на облучение (исчезновение очага) отмечался реже – в 41% случаев [33]. Данная разница, вероятнее всего, определяется разными сроками наблюдения и применяемыми методами нейровизуализации. Следует заметить, что в редких случаях при ЮАОЧ описано развитие массивных кровотечений, несмотря на проведенное облучение и стабилизацию размеров опухоли [23].

Облучение ЮАОЧ сопряжено с определенными рисками. Различают ранние и поздние осложнения лучевой терапии.

К ранним осложнениям следует отнести острые реакции, возникающие во время лечения или в ближайшее время после него. Это в первую очередь реакция слизистых оболочек в виде мукозита. При применении лучевой терапии с относительно небольшими суммарными дозами (до 30–46 Гр), которые приняты в настоящее время, эти реакции выражены минимально [28, 29, 31].

К поздним осложнениям относят повреждение тканей, которое возникает через годы после лечения. В работе Lee et al. при длительном наблюдении у 15% пациентов были зафиксированы поздние осложнения, среди них: катаракта, кератопатия, пангипопитуитаризм, задержка роста, некроз височной доли [21]. Об этом же сообщают и другие авторы [28, 34]. Указанные поздние осложнения характерны для устаревших неизбирательных методик конвенционального облучения, которые использовались в 1960–1970-е годы. При использовании современных стереотаксических методик облучения данные осложнения практически исключены [23, 33]. Дополнительные риски создает повторное облучение ЮАОЧ, при котором возможно развитие деформации (недоразвития) верхнечелюстной кости, лучевого некроза с образованием язвенных дефектов слизистой оболочки полости носа и носоглотки, атрофии зрительного нерва, лучевого фиброза подкожно-жировой клетчатки [29].

Самым грозным поздним эффектом лучевого воздействия является развитие вторичных (радиоиндуцированных) опухолей, а также возможность малигнизации ЮАОЧ. Появление вторичных опухолей является поздним эффектом лучевого воздействия и возникает через много лет после лечения. Тщательное отслеживание данного эффекта особенно актуально у пациентов с ЮАОЧ, т. к. в связи с доброкачественным характером опухоли и эффективностью лечебных мероприятий через 10–15 лет после проведенного облучения, т. е. в 30–35 лет, у этих пациентов могут проявляться вторичные злокачественные опухоли. Из-за разных объемов выборки и периода наблюдения в нескольких исследованиях отмечена разная частота этого грозного осложнения.

В работе Cummings et al. среди 55 пациентов (катамнез 3 года – 26 лет) было выявлено 2 случая развития вторичных опухолей (рак щитовидной железы и базально-клеточный рак кожи) [28]. В исследовании Mallick et al. вторичная опухоль выявлена у 1 из 31 пациента (плоскоклеточный рак) при медиане наблюдения 36 мес. [31]. В работе М.В. Родионова выявлено 3 случая развития вторичной злокачественной опухоли в зоне облучения (обызествляющаяся эпителиома Малерба, злокачественная опухоль нижней челюсти, базально-клеточный рак кожи щеки) при медиане наблюдения 4,4 года [29]. Существует опасение, что при увеличении периода наблюдения количество этих опухолей может возрастать.

К другим поздним осложнениям, которые обсуждаются в литературе, можно отнести возможность злокачественной трансформации ЮАОЧ. В обзоре Makek 1989 г. собраны опубликованные случаи, которые были расценены как злокачественные трансформации ЮАОЧ [35]. В обзоре собрано 6 наблюдений, опубликованных в 1950–1980-х годах. При этом в 5 из 6 случаев трансформация наблюдалась у пациентов, ранее получивших облучение. Гистологически у 5 из 6 пациентов была диагностирована фибросаркома, у одного – гистиоцитомы. Сложно однозначно говорить о прямой гистологической связи фибросарком и гистиоцитомы с исходной ангиофибромой и утверждать, что произошла трансформация. Вполне вероятно, что в данных случаях произошло развитие радиоиндуцированной опухоли. Интересно, что с тех пор в литературе не опубликовано наблюдений злокачественной трансформации ЮАОЧ. В нашей клинике проходил хирургическое лечение больной 36 лет, с фибросаркомой, которому в 16 лет было проведено хирургическое и лучевое лечение по поводу юношеской ангиофибромы.

Одним из способов снижения риска развития вторичных опухолей является применение более коротких режимов фракционирования, т. е. радиохирургии и гипофракционирования [36, 37]. Считается, что радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» не увеличивает или минимально увеличивает такой риск. Кроме того, возможно, применение протонного облучения вместо фотонного также может снизить риск развития вторичных опухолей [38].

Заключение

Основным методом лечения ЮАОЧ является ее хирургическое удаление. Применение лучевого лечения показано при рецидиве или резидуальной опухоли, которая не подлежит хирургическому удалению в силу локализации – в зоне кавернозного синуса, с вовлечением в процесс ВСА или в случае предшествующего неконтролируемого кровотечения в ходе операции. При этом традиционное лучевое лечение (радиотерапия в режиме стандартного фракционирования) характеризуется высокой эффективностью (контроль роста опухоли – 75–91%, по данным разных исследований) и хорошо переносится пациентами. Ограничивает применение лучевой терапии в качестве первичного лечебного метода риск развития радиоиндуцированных опухолей. Применение радиохирургического и гипофракционированного облучения ЮАОЧ, при сопоставимой эффективности лечения, позволяет минимизировать этот риск. Целесообразно проведение проспективных исследований применения радиохирургии и гипофракционирования у больных с неоперабельными, агрессивно растущими резидуальными опухолями и быстрорастущими рецидивирующими ЮАОЧ. Облученные пациенты требуют длительного наблюдения.

Литература

1. Malik M.K., Kumar A., Bhatia B.P. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma // Indian J Med Sci. 1991. Vol. 45(12) P. 336–342.
2. Hofmann T., Bernal-Sprekelsen M., Koele W. et al. Endoscopic resection of juvenile angiofibromas – long term results // Rhinology. 2005. Vol. 43(4). P. 282–289.
3. Nicolai P., Villaret A.B., Farina D. et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: a critical review of indications after 46 cases // Am J Rhinol Allergy. 2010. Vol. 24(2). P. e67–e72.
4. Nicolai P., Berlucchi M., Tomenzoli D. et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how // Laryngoscope. 2003. Vol. 113(5). P. 775–782.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Опыт применения повторного стереотаксического облучения в режиме гипofракционирования при рецидивах рака головы и шеи

А.В. Михайлов¹, к.м.н. Н.А. Воробьев¹⁻³, д.м.н. В.П. Сокуренок⁴, к.м.н. Е.В. Смирнова¹, Н.И. Мартынова¹, Ю.В. Гуцало¹

¹ООО «АДЦ МИБС им. С. Березина», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Рецидивы рака головы и шеи развиваются более чем у половины больных после агрессивного первичного лечения. Хирургический метод лечения рецидива обеспечивает наилучшие результаты, однако не всегда осуществим. В связи с этим повторное облучение при рецидивах остается актуальной проблемой современной онкологии.

Цель: изучение переносимости и непосредственной эффективности по критерию локального контроля повторной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипofракционирования у больных с локальными и регионарными рецидивами рака головы и шеи.

Материал и методы: в исследование включены 8 пациентов с локальными и регионарными рецидивами рака головы и шеи, ранее получившие курс лучевой терапии в составе первичного лечения. Пациентам проведен повторный курс лучевой терапии в режиме гипofракционирования (35 Гр за 7 фракций). Объемы облучения формировались с использованием ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ, МРТ и КТ. Подведение дозы осуществлялось с применением методик объемно-модулированной терапии конформными арками (VMAT) с использованием средств IGRT (ортогональные рентгеновские снимки и КТ в конусном пучке) для контроля позиционирования пациента.

Результаты: ранние лучевые реакции были выражены в виде лучевого мукозита I-II степени, лучевого дерматита I-II степени. Один пациент погиб из-за развития профузного кровотечения через 3 нед. после окончания лучевого лечения. Объективный ответ был достигнут у 6 из 8 пациентов. При медиане наблюдения 11 мес. не возникло развития поздних лучевых осложнений, приводящих к снижению качества жизни.

Заключение: повторная стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипofракционирования у пациентов с локорегионарными рецидивами рака головы и шеи является хорошо переносимым видом лечения, обеспечивающим высокие показатели локального контроля с сохранением удовлетворительного качества жизни. Тем не менее риск развития фатальных постлучевых осложнений определяет необходимость тщательного отбора кандидатов для данного вида лечения.

Ключевые слова: повторное облучение, рак головы и шеи, рецидив, гипofракционирование.

Для цитирования: Михайлов А.В., Воробьев Н.А., Сокуренок В.П. и др. Опыт применения повторного стереотаксического облучения в режиме гипofракционирования при рецидивах рака головы и шеи // РМЖ. 2017. № 16. С. 1190–1194.

ABSTRACT

Experience in applying stereotaxic reirradiation in the mode of hypofractionation in cases of head and neck cancer recurrence

Mikhailov A.V.¹, Vorobiev N.A.¹⁻³, Sokurenko V.P.⁴, Smirnova E.V.¹, Martynova N.I.¹, Gutsalo Yu.V.¹

¹Medical and Diagnostic Center of International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, St. Petersburg

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

³St. Petersburg State University

⁴Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Acad. A.M. Granova, St. Petersburg

Recurrences of head and neck cancer develop in more than half of patients after aggressive primary treatment. Surgical treatment in these cases provides the best results, but it is not always feasible. In this regard, reirradiation remains an actual problem of modern oncology.

Aim to study the tolerability and immediate efficacy according to the criterion of local control of stereotaxic reirradiation in the mode of hypofractionation in patients with local and regional relapses of head and neck cancer.

Patients and methods: 8 patients with local and regional head and neck cancer recurrences were included in the study, who received a course of radiotherapy as part of the initial treatment. Patients underwent a repeated course of radiation therapy in the mode of hypofractionation (35 Gy for 7 fractions). Volumes of irradiation were formed using PET-CT with ¹⁸F-FDG, MRI and CT. The dose was administered using the techniques of volumetric modulated arc therapy (VMAT) using IGRT (orthogonal X-ray and CT in a conical beam) to monitor the positioning of the patient.

Results: early radiation reactions were expressed in the form of radial mucositis I-II degree, radiation dermatitis I-II degree. One patient died due to development of profuse bleeding after 3 weeks after the end of radiation treatment. An objective response was achieved in 6 of 8 patients. With a median follow-up of 11 months, there was no development of late radiation complications leading to a decrease in the quality of life.

Conclusion: stereotaxic reirradiation in the mode of hypofractionation in patients with locoregional recurrence of head and neck cancer is a well tolerated type of treatment that provides high local control results while maintaining a satisfactory quality of life. Nevertheless, the risk of developing fatal post-radiation complications determines the need for careful selection of candidates for this type of treatment.

Key words: reirradiation, head and neck cancer, relapse, hypofractionation.

For citation: Mikhailov A.V., Vorobiev N.A., Sokurenko V.P. et al. Experience in applying stereotaxic reirradiation in the mode of hypofractionation in cases of head and neck cancer recurrence //RMJ. 2017. № 16. P. 1190–1194.

Введение

Локальные и локорегионарные рецидивы рака головы и шеи после первичного радикального лечения развиваются приблизительно в половине случаев в сроки от 6 мес. до 5 лет [1]. В анамнезе у данных пациентов, как правило, присутствует интенсивное радикальное лечение первичной опухоли, включающее хирургическое вмешательство, лучевую терапию с конкурентной химиотерапией или без нее.

Хирургическое вмешательство по поводу рецидива при возможности его выполнения является наиболее эффективным способом лечения и может обеспечить 2-летнюю безрецидивную выживаемость до 36% [2]. По данным метаанализа 32 исследований (1080 пациентов), проведенного в 2011 г., общая 5-летняя выживаемость при хирургическом лечении рецидива составила 39% [1]. Паллиативная химиотерапия и таргетная терапия (цисплатин, 5-фторурацил и цетуксимаб) не отличаются высокой эффективностью и обеспечивают медиану безрецидивной и общей выживаемости 5,6 и 10,1 мес. соответственно [3].

Несмотря на значительный прогресс в хирургии рецидивов опухолей головы и шеи, в абсолютном большинстве случаев эти больные неоперабельны по причине распространенности процесса, наличия тяжелой сопутствующей патологии либо технической невозможности выполнить условно радикальное оперативное вмешательство, и лучевая терапия остается основным методом лечения большинства пациентов с рецидивами рака головы и шеи после первичного оперативного, лучевого, химиотерапевтического лечения или их комбинаций [4].

На сегодняшний день существует опыт успешного применения современных методик конформного облучения IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) и VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) в режиме обычного фракционирования при повторном облучении пациентов с рецидивами рака головы и шеи [5]. По данным ряда авторов, данные методики обеспечивают показатели локального контроля до 80% и 2-летней безрецидивной выживаемости до 50% [6].

С появлением технических возможностей конформного облучения с созданием значительных дозных градиентов значительное развитие получила стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипofракционирования. Данная методика хорошо зарекомендовала себя при радикальном лечении локализованных форм рака предстательной желе-

зы [7], легкого [8], а также при паллиативном облучении метастазов в легкие, печень, головной мозг и кости [9].

Из-за наличия большого количества критических органов и структур в области головы и шеи, необходимости подведения высокой суммарной дозы к потенциально радиорезистентной рецидивной опухоли применение стереотаксической лучевой терапии при рецидивах рака головы и шеи представляет значительный интерес [10]. На сегодняшний день отсутствуют какие-либо четкие рекомендации по формированию радиотерапевтических объемов и предписанию доз при повторном облучении в режиме гипofракционирования, в связи с чем требуется дальнейшее изучение возможностей применения данной лечебной опции у больных с рецидивами рака головы и шеи.

Цель: изучение переносимости непосредственной эффективности по критерию локального контроля повторной стереотаксической лучевой терапии в режиме гипofракционирования у больных с локальными и регионарными рецидивами рака головы и шеи.

Материал и методы

В исследование включены 8 пациентов (5 мужчин, 3 женщины) с морфологически подтвержденными рецидивами рака головы и шеи, получившие повторное стереотаксическое облучение в ЛДЦ МИБС им. С. Березина с 2013 по 2017 г. Возраст пациентов составил 38 лет – 72 года. Данные по локализации опухоли приведены в таблице 1, гистологическому типу рецидивной опухоли – в таблице 2. Период времени с момента первичного облучения составил от 6 до 38 мес. Суммарная доза при первичном облучении варьировала от 44 до 66 Гр в режиме обычного фракционирования.

С целью исключения отдаленного метастазирования, а также для более точного определения границ области рецидива на фоне постлучевых и послеоперационных фиброзных изменений всем пациентам выполнялась позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ).

Для иммобилизации пациентов использовались термoplastические маски. При проведении предлучевой подготовки пациентам выполнялись КТ, МРТ с контрастированием и ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ с последующим совмещением изображений. Объем GTV (Gross Tumor Volume) формировался на основании данных ПЭТ-КТ (рис. 1), оконтурива-

Таблица 1. Локализация рецидивной опухоли

Локализация	Число больных
Носоглотка	2
Околоушная слюнная железа	3
Нижний отдел глотки	1
Регионарный рецидив в лимфоузлах шеи	1

Таблица 2. Гистологический тип рецидивной опухоли

Гистология	Число больных
Плоскоклеточный рак	3
Аденокарцинома слюнной железы	3
Назофарингеальная карцинома	2

ние критических органов и структур выполнялось по КТ и МРТ. С целью компенсации ежедневных погрешностей позиционирования создавался отступ для PTV (Planned Treatment Volume) до 5 мм от GTV с уменьшением до 1 мм в области критических структур.

Предписанная суммарная доза составила 35 Гр, доза за фракцию – 7 Гр, число фракций – 5, ритм облучения – ежедневно. Данный режим облучения эквивалентен 70 Гр в режиме обычного фракционирования по поздним лучевым повреждениям.

Расчет эквивалентных доз для поздних лучевых повреждений производился по линейно-квадратичной модели с помощью формулы

$$\frac{D_1}{D_2} = \frac{d_1 + \frac{\alpha}{\beta}}{d_2 + \frac{\alpha}{\beta}}$$

где D_1 – суммарная доза в режиме обычного фракционирования, D_2 – суммарная доза в режиме модифицированного фракционирования, d_1 – доза за фракцию в режиме обычного фракционирования, d_2 – доза за фракцию.

Дозиметрическое планирование проводилось с использованием программного обеспечения Eclipse 10 (Varian) и Multiplan 8.0 (Accuray). Пример дозного распределения при облучении рецидива назофарингеальной карциномы носоглотки представлен на рис. 2. Определяя максимально допустимые дозы на критические органы при планировании повторного облучения, мы руководствовались литературными данными [11], согласно которым считается, что прак-

тически полное восстановление толерантных доз для структур ЦНС (ствол мозга, зрительные нервы и их перекрест, спинной мозг) происходит в течение 1,5–2 лет с момента первичного облучения. Другие авторы описывают безопасное подведение к мягким тканям шеи до 60 Гр при повторном облучении через год после первичной лучевой терапии [12]. При планировании лучевой терапии толерантные дозы критических органов и тканей были соблюдены.

Облучение пациентов проведено на установках True-Beam STx (Varian) и CyberKnife (Accuray). Для контроля точности позиционирования использовались ортогональные рентгеновские снимки и КТ в конусном пучке ежедневно, отклонения не превысили 1 мм.

Лучевые реакции и поздние осложнения лечения оценивались по критериям EORTC/TOG. Непосредственный эффект лечения оценивался через месяц после окончания лучевой терапии в соответствии с критериями RECIST по данным КТ и МРТ-исследования и у части пациентов по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ.

Результаты

Всем 8 пациентам удалось выполнить запланированное лечение. Во время лечения у 2-х пациентов отмечено усиление болевого синдрома, купированное назначением нестероидных противовоспалительных средств, у 1 пациента отмечено развитие лучевого дерматита I степени (гиперемия кожи в области облучения). В процессе наблюдения за пациентами в течение 2-х недель с момента облучения у 6 пациентов отмечено развитие лучевого эпителиита слизистой глотки II степени, разрешившегося к 4-й неделе с момента окончания лечения.

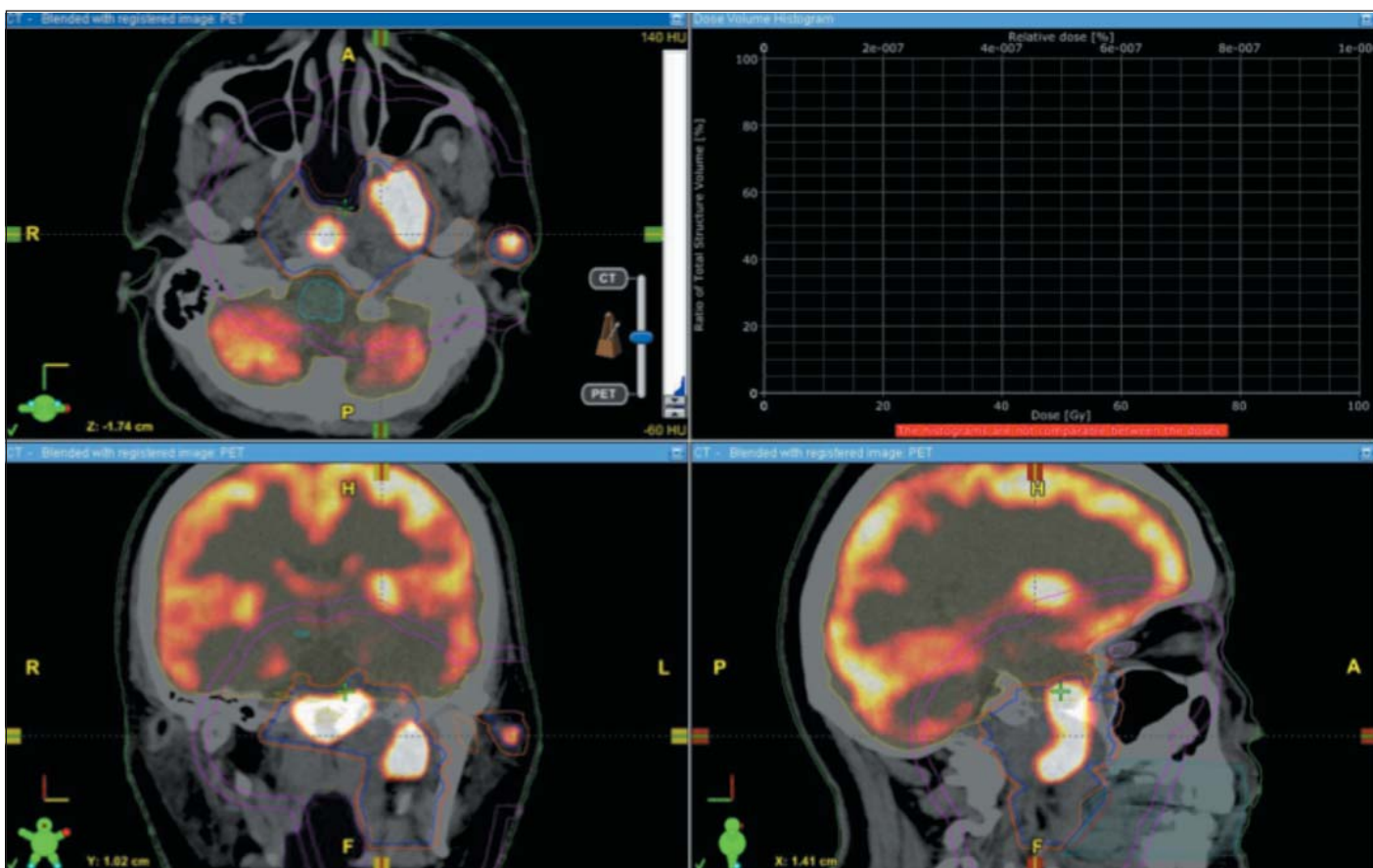


Рис. 1. Визуализация области рецидива опухоли носоглотки по данным ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ

При контрольном обследовании через месяц объективный ответ был отмечен у всех 8 пациентов в виде частичного регресса облученной опухоли (5 больных) и стабилизации размеров опухоли с появлением неоднородности структуры, соответствующей постлучевым некротическим изменениям (3 больных). При контрольном обследовании через 3 мес. с момента проведения лечения сохранялась тенденция к уменьшению размеров облученных очагов. У 4-х пациентов на данном сроке наблюдения по результатам ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ отмечено снижение показателей SUVmax (Standardized Uptake Value) до значений, соответствующих постлучевым изменениям (SUVmax 4,0–5,0).

К настоящему моменту живы 6 больных. Медиана наблюдения составила 11 мес., у выживших пациентов нет признаков продолженного роста или рецидива в области повторного облучения. У 1 пациента отмечено прогрессирование заболевания с появлением отдаленных метастазов в легких. Один пациент погиб от профузного кровотечения из крупных сосудов через 3 нед. после повторного облучения, еще один пациент погиб вследствие сопутствующей патологии (острая недостаточность мозгового кровообращения) через 4 мес. после лечения.

За период наблюдения у выживших больных не отмечено развития поздних лучевых повреждений и снижения качества жизни.

Обсуждение

По литературным данным, проведение повторной лучевой терапии с использованием конвенциональных методик не обеспечивает удовлетворительных результатов по ло-

кальному контролю и выживаемости [13]. Так, по результатам исследования RTOG 9911 2-летняя безрецидивная выживаемость составила 16%, 2-летняя общая выживаемость – 26% [14]. Облучение с использованием конвенциональных методик характеризуется высокой частотой развития поздних лучевых повреждений III и IV степени, проявляющихся остеорадионекрозами, некрозами хрящей гортани, тризмом жевательной мускулатуры и лучевыми повреждениями констрикторов глотки [15].

Исходя из предположения о том, что рецидив происходит из клона наиболее радиорезистентных клеток, переживших лучевую терапию при первичном лечении, повторное облучение должно проводиться с подведением высоких суммарных доз с целью преодоления радиорезистентности [16]. На практике это трудновыполнимая задача из-за более низких толерантных доз окружающих тканей и критических структур после первичного облучения.

Таким образом, решение этой задачи, с одной стороны, требует уменьшения объема облучения за счет более точного определения границ рецидивной опухоли, а с другой – применения высокоточных конформных методик фотонного облучения или локального подведения высоких доз с применением брахитерапии [17]. Другим способом преодоления радиорезистентности рецидивной опухоли является использование нестандартных режимов фракционирования дозы, например увеличения дозы за фракцию [18].

Одна из основных задач при планировании повторного облучения заключается в точном определении границ рецидивной опухоли, что в большинстве случаев бывает затруднено в связи с наличием в зоне рецидива фиброзных

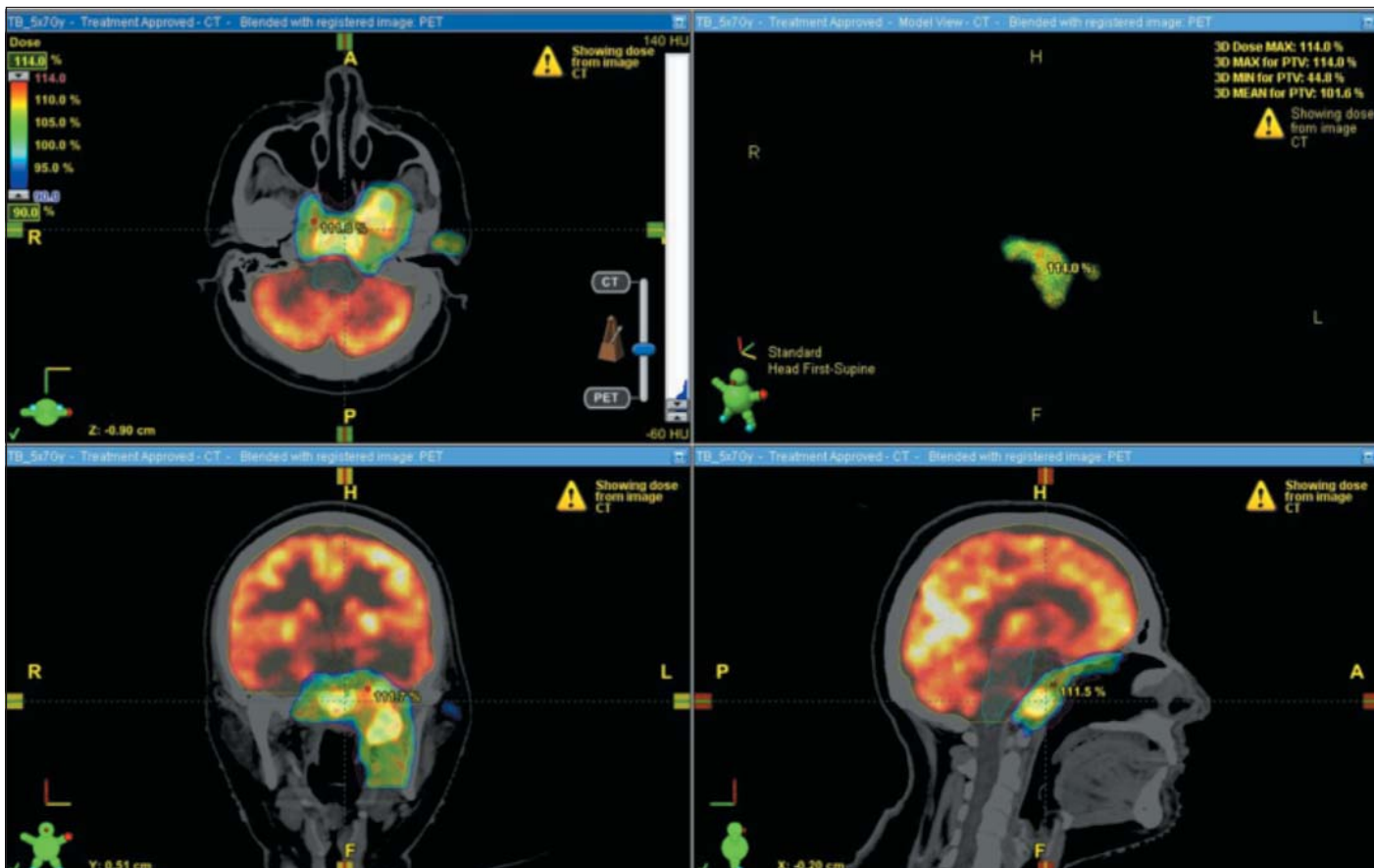


Рис. 2. Дозное распределение плана VMAT, сформированное с учетом данных ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ

изменений после ранее перенесенного хирургического вмешательства или радикального курса лучевой терапии [19]. На фоне таких изменений использование традиционных методов визуализации в виде КТ и МРТ с контрастированием не всегда позволяет визуализировать рецидивную опухоль. Способом решения этой проблемы стало использование совмещенных радиоизотопных методов лучевой диагностики, визуализирующих метаболизм опухолевой ткани, наиболее доступный из которых – ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ [20]. Данный метод позволяет визуализировать объем метаболически активной опухоли и по КТ-составляющей точно локализовать его, что является критичным при оконтуривании объема облучения.

В нашем исследовании мы оценили переносимость, непосредственные результаты проведения повторной конформной лучевой терапии в режиме гипофракционирования при локорегионарных рецидивах рака головы и шеи, а также частоту развития поздних лучевых реакций и повреждений.

По данным нашего исследования, при повторном конформном облучении с использованием гипофракционирования не происходило повышения частоты развития ранних лучевых реакций (мукозиты, лучевой дерматит) в сравнении с первичным облучением с применением тех же методик и режима фракционирования. Отсутствие усиления ранней лучевой токсичности согласуется с имеющимися литературными данными [21].

Наиболее вероятно, отсутствие усиления ранней лучевой токсичности в нашем исследовании связано с меньшими значениями объемов высокодозного облучения. Уменьшение объемов было достигнуто за счет применения ПЭТ-

КТ с ^{18}F -ФДГ при оконтуривании GTV, в связи с чем не было необходимости в увеличении отступа для CTV, связанного с неопределенностью визуализации границ рецидивной опухоли. Также благодаря применению средств IGRT (киловольтные снимки и КТ в конусном пучке) удалось сократить отступ PTV до 5 мм, а в области критических структур центральной нервной системы до 1 мм.

При медиане наблюдения в 11 мес. у пациентов не наблюдалось поздней лучевой токсичности в виде остеонекрозов, некрозов мягких тканей и радиационных повреждений структур центральной нервной системы. Наши данные согласуются с результатами работ других авторов, проводивших повторное облучение при рецидивах или первично-множественных метастатических опухолях области головы и шеи, в которых показано практически полное восстановление толерантных доз спинного мозга, кожи и мягких тканей через год после первичного облучения [22].

Заключение

Таким образом, повторная стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования у пациентов с локорегионарными рецидивами рака головы и шеи является хорошо переносимым видом лечения, обеспечивающим высокие показатели локального контроля с сохранением удовлетворительного качества жизни. Тем не менее риск развития фатальных постлучевых осложнений определяет необходимость тщательного отбора кандидатов для данного вида лечения.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга с планированием в условиях магнитно-резонансной томографии

А.Е. Щербань, к.м.н. П.И. Иванов, М.А. Черкашин, к.м.н. Е.А. Желбунова

ООО «АДЦ МИБС им. С. Березина», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В настоящее время стереотаксическая биопсия является широко распространенным минимально инвазивным вмешательством в нейрохирургической практике. Она выполняется при патологических объемных образованиях труднодоступной для открытых хирургических вмешательств локализации или в случае высокого риска осложнений при проведении анестезиологического пособия. Гистологический диагноз имеет решающее значение для построения правильного плана лечения (лучевой терапии, химиотерапии) и определения прогноза заболевания. Успех стереотаксической биопсии зависит от рабочего состояния стереотаксической аппаратуры, современного специализированного программного обеспечения для определения координат мишени и тщательного пошагового выполнения алгоритма проведения данной манипуляции. В работе подробно описываются показания к стереотаксической биопсии, техника ее выполнения и факторы влияющие на успех исследования. Приводятся клинические примеры больных, обследованных и оперированных в МИБС, с различными патологическими процессами головного мозга. Анализ проделанной работы показал, что стереотаксическая биопсия патологических образований головного мозга является безопасным и эффективным методом диагностики. Полученные данные соответствуют данным крупных нейрохирургических центров. Диагностическая достоверность стереотаксической биопсии составляет 93–96%.

Ключевые слова: стереотаксическая биопсия, стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга, опухоль головного мозга, энцефалит, первичная лимфома ЦНС, радионекроз, стереотаксическая система Leksell Stereotactic System®, иммуногистохимическое исследование, техника выполнения биопсии головного мозга.

Для цитирования: Щербань А.Е., Иванов П.И., Черкашин М.А., Желбунова Е.А. Стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга с планированием в условиях магнитно-резонансной томографии // РМЖ. 2017. № 16. С. 1194–1199.

ABSTRACT

Stereotactic biopsy of brain tumors with MRI planning

Shcherban A.E., Ivanov P.I., Cherkashin M.A., Zhelbunova E.A.

Medical and Diagnostic Center of International Institute of Biological Systems named after Berezin Sergei, St. Petersburg

Currently, stereotactic biopsy is a widespread minimally invasive intervention in neurosurgical practice. It is performed in pathological voluminous formations inaccessible for open surgical interventions or in the case of a high risk of complications during anesthesia.

Histological diagnosis is crucial for building the right treatment plan (radiation therapy, chemotherapy) and determining the prognosis of the disease. The success of the stereotactic biopsy depends on the state of the stereotaxic apparatus, the modern specialized software for determining the coordinates of the target and the careful step-by-step execution of the algorithm for performing this manipulation.

The work describes in detail the indications for a stereotactic biopsy, the technique of its implementation, and the factors that influence the success of the study. Clinical examples of patients, examined and operated in MIBS, with various pathological processes of the brain are presented.

An analysis of the work has shown that stereotactic biopsy of pathological formations of the brain is a safe and effective method of diagnosis.

The data obtained correspond to the data of large neurosurgical centers. The diagnostic reliability of a stereotactic biopsy is 93-96%.

Key words: stereotactic biopsy, stereotaxic biopsy of brain tumors, brain tumor, encephalitis, primary CNS lymphoma, radio necrosis, Leksell Stereotactic System®, immunohistochemical study, brain biopsy technique.

For citation: Shcherban A.E., Ivanov P.I., Cherkashin M.A., Zhelbunova E.A. Stereotactic biopsy of brain tumors with MRI planning // RMJ. 2017. № 16. P. 1194–1199.

Введение

Стереотаксическая биопсия новообразований головного мозга представляет собой минимально инвазивную процедуру, позволяющую получить образцы патологической ткани мозга для проведения прижизненного патоморфологического исследования. Целью проведения этой процедуры является постановка окончательного диагноза. Стереотаксическая биопсия выполняется при патологических объемных образованиях труднодоступной для открытых хирургических вмешательств локализации или в случае высокого риска осложнений при проведении анестезиологического пособия.

Учитывая особенности строения центральной нервной системы и требования предельной осторожности в нейрохирургической практике, еще в конце 1940-х годов остро встал вопрос о необходимости проведения минимально инвазивных методик при нейрохирургических вмешательствах. Шпигель (Spiegel) и Вискс (Wycis) разработали стереотаксический аппарат, который впоследствии был усовершенствован Ларсом Лекселлом (Lars Leksell). В 1949 г. Лекселл сообщил о первом «легком в обращении и практичном в рутинной клинической работе» стереотаксическом аппарате [1, 2].

Простота использования и практичность были основными принципами всех последующих систем Лекселла [2]. С появлением ангиографии, рентгена, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) совершенствовалась методика предоперационного планирования. В результате расширились показания и возможности для проведения стереотаксической биопсии.

Материал и методы

В нашей клинике биопсия образований головного мозга выполняется при помощи стереотаксической системы (Leksell Stereotactic System®, Швеция) с трехмерной ориентацией в пространстве, основанной на координирующей раме (Leksell® Coordinate Frame, Швеция). Данная система удобна в обращении, имеет высокую точность и совместима со всеми современными методами нейровизуализации. В основе метода используется принцип «центра дуги», разработанный Ларсом Лекселлом [2]. Метод обеспечивает полную доступность к внутричерепным образованиям с возможностью выбора безопасной траектории и точки входа.

Держатель инструмента перемещается по дуге. Радиус дуги равен 190 мм. Целевая точка рассчитывается в декартовой системе координат. Принцип работы системы: цель всегда находится точно в центре стереотаксической дуги.

Основой стереотаксической системы является координирующая рама (Leksell® Coordinate Frame G) – это алюминиевая конструкция, состоящая из прямоугольного основания 190×210 мм (рис. 1).

Для получения возможности точного позиционирования в координирующую раму встроена прямолинейная шкала координат. Начало координат Leksell® Coordinate System (где X, Y и Z равны нулю) расположено за пределами координирующей рамы в точке, которая является верхней, латеральной и задней по отношению к координирующей раме справа от пациента (рис. 2) [2].

Алгоритм выполнения стереотаксической биопсии включает 5 этапов.

1-й этап – фиксация стереотаксической рамы. Координирующая (стереотаксическая) рама Лекселла (Leksell® Coordinate Frame G, Швеция) фиксируется винтами к голове пациента под местной анестезией. При этом всегда следует учитывать анатомические особенности пациента (короткая шея, грудной кифоз и т. д.). Рама не должна быть фиксирована слишком низко ввиду того, что: а) необходимо место для фиксации к раме стереотаксической системы с держателем иглы; б) низкая фиксация может затруднять проведение интубации в случае необходимости.

Фиксация стоек стереотаксической рамы не должна быть ниже большого затылочного бугра из-за риска перелома основания черепа. Слишком высокое расположение фиксирующих стоек может привести к неустойчивой фиксации и даже соскальзыванию с повреждением скальпа. Фиксирующие стойки также не должны быть плотно прижаты к прилежащим скуловой, щечной областям из-за риска некроза. При затягивании винтов следует избегать чрезмерных усилий, т. к. это может привести к деформации стоек и смещению координат объекта, выбранного для взятия биопсии. Винты должны быть вкручены до кости.

2-й этап – стереотаксическая магнитно-резонансная томография. Планирование биопсии в нашем центре проводится по данным МРТ головного мозга с внутривенным

контрастированием. На координирующую раму фиксируется локалайзер (рис. 3).

Это устройство представляет собой три пластиковые пластины с N-образной системой каналов, заполненных медным купоросом. При МР-сканировании медный купорос образует систему меток, по расположению которых программа планирования (Surgi Plan®, Швеция) определяет положение целевых точек в декартовой системе координат рамы, т. е. обеспечивает привязку топографических координат к координатам рамы, а через раму – к центру дуги стереотаксической системы. При дефайне (от англ. define – определять), т. е. привязке томографических координат к координатам стереотаксической системы, потеря точности составляет в среднем 0,5 мм.

Выполнение МРТ с внутривенным контрастированием повышает информативность нейровизуализации при проведении биопсии. При планировании стереотаксической биопсии используется тонкосрезное сканирование в следующих МР-последовательностях: T1 до и после внутривенного контрастирования (толщина срезов 1 мм), T2 (толщина срезов 2,5 мм), T2-FLAIR (иногда требуется оценка после внутривенного контрастирования), TOF (для оценки артериальных и венозных сосудов), CISS. В некоторых случаях для планирования используется мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). При МСКТ используется локалайзер с N-образной системой медных полосок (рис. 4). При необходимости выполняется корегистрация с данными ранее выполненной ПЭТ головного мозга с C-11-метионином.

3 этап – планирование процедуры стереотаксической биопсии. Предоперационное планирование для каждого пациента выполняется индивидуально и зависит от анатомических особенностей, размеров, формы и локализации цели. Как правило, выбирается самое короткое расстояние от точки входа (Entry point) до целевой точки (Target), минуя крупные сосуды, функционально значимые зоны головного мозга. Для определения целевой точки в трехмерном пространстве головного мозга используются математические расчеты в программе Leksell Surgi Plan®.

4-й этап – установка заданных координат. Результатом планирования является определение координат X, Y, Z (точки входа, целевой точки), углов на дуге с учетом выбранной

стороны и кольца стереотаксической системы и дистанции между точкой входа и заданной целью. По полученным координатам на координирующей раме последовательно собирается стереотаксическая система (рис. 5).

5-й этап – проведение биопсии. Как правило, биопсия выполняется под местной анестезией. После установки заданных координат на стереотаксической системе (Leksell Stereotactic System®, Швеция) из планирующей программы (Leksell SurgiPlan®, Швеция) выполняется кожный разрез, накладывается фрезевое отверстие, выполняется разрез твердой мозговой оболочки. Устанавливается стереотаксическая дуга с заданными координатами. Затем последовательно, по ходу траектории пункционной иглы выполняется 2–3 биопсии образования на разной глубине: проксимально, в целевой точке и дистально от нее. Для взятия биопсии мы чаще используем одноразовую иглу (Sedan Biopsy Needle, Швеция), которая имеет боковое окно длиной 10 мм и шириной 2,5 мм, с режущим механизмом (рис. 6).

Аспирация осуществляется шприцем Люэра (Luer) 10 или 20 мл через переходную аспирационную трубку. Игла имеет наружную и внутреннюю канюли (рис. 6а). При введении биопсийной иглы в мозг внутренняя канюля должна быть полностью вставлена во внешнюю таким образом, чтобы боковое режущее окно иглы было полностью закрыто. Игла вращательными движениями аккуратно и медленно погружается на заданную в соответствии с координатами глубину. Ориентируясь на маркировку проксимальной части канюли, внутренняя канюля поворачивается относительно наружной на 180°. При этом боковое окно полностью открыто и система готова для взятия биопсии (рис. 6б). К проксимальной канюле напрямую или через трубку присоединяют шприц 10–20 мл, при помощи которого вручную создается вакуум и проводится аспирация. Количество материала будет зависеть от степени созданного в канюле разрежения, которое можно изменять в зависимости от плотности биопсируемой ткани. Продолжая аспирацию, внутреннюю канюлю поворачивают относительно неподвижной наружной на 180°, при этом боковое окно полностью закрывается (рис. 6в). Аспирация шприцем прекращается. Наружная канюля в неподвижном положении удерживается в мозге, а внутренняя канюля извлекает-



Рис. 1. Координирующая рама с фиксирующими стойками

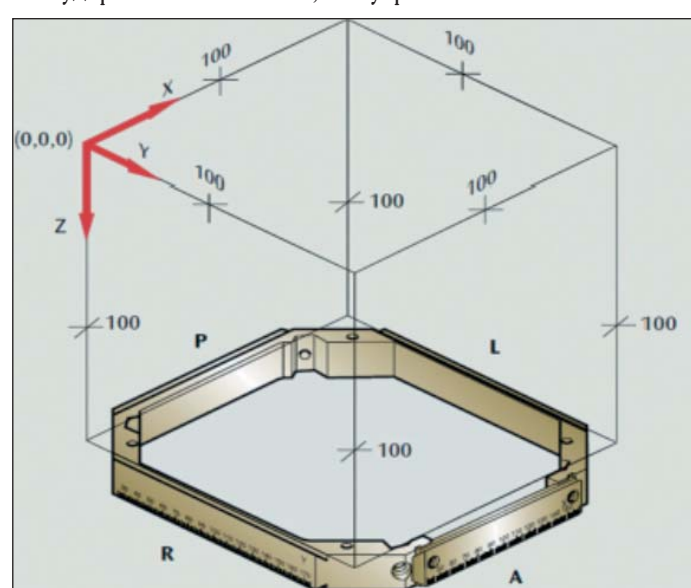


Рис. 2. Система координат по отношению к частям координирующей рамы



Рис. 3. МР-координирующий локалайзер с системой каналов, заполненных медным купоросом, фиксированный к координирующей раме

ся из внешней. Затем полученный материал извлекается из внутренней канюли (с помощью введенных в нее нескольких миллилитров воздуха или физиологического раствора), фиксируется в буферном растворе формалина и направляется для проведения патоморфологического исследования. Для взятия материала на более глубоком уровне держатель иглы опускают на

заданный уровень, внутреннюю канюлю с закрытым боковым окном погружают в наружную до упора на держателе иглы. После успешного получения материала, внутренняя канюля вставляется во внешнюю при закрытом боковом режущем окне, и обе одновременно извлекаются.

На следующей день после проведенной биопсии выполняется контрольная МСКТ головного мозга для исключения возможного послеоперационного кровотечения с образованием внутричерепной гематомы. Как правило, больные выписываются уже через 24 часа после выполненной процедуры.

В отделении патоморфологии биопсийный материал предварительно окрашивается гематоксилином и эозином, затем проводится иммуногистохимическое исследование.

Клинические наблюдения

1. Первичная лимфома ЦНС

Пациент Ш., 63 года. МРТ: признаки множественных новообразований головного мозга. Выполнено планирование стереотаксической биопсии опухоли левой лобной доли (рис. 7).

Иммунофенотип опухоли соответствует диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме. Результат иммуногистохимического исследования (рис. 8): выявлена мембранная экспрессия общего лейкоцитарного антигена (LCA) в клетках опухоли (рис. 8а), цитоплазматическая и мембранная экспрессия CD 79а в клетках опухоли (рис. 8б), мембранная экспрессия CD 20 в клетках опухоли (рис. 8в). Выявляется ядерная экспрессия Ki67 95% (рис. 8г).

2. Глиобластома

Пациент У., 51 год. МРТ: признаки объемного образования передних отделов мозолистого тела с двусторонним распространением (рис. 9).

Выполнено планирование стереотаксической биопсии части опухоли, распространяющейся в правую лобную долю. Патоморфологическое заключение: глиобластома (GIV) (рис. 10). При окрашивании гематоксилином и эозином (рис. 10а) признаки анаплазии нейроэктодермальной опухоли с выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом, пролиферацией сосудов и их эндотелия. Результат иммуногистохимического исследования: выявлена экспрессия GFAP (глиального фибриллярного кислого белка) (рис. 10б), экспрессия Ki67 до 20% (рис. 10 в).

3. Фибриллярно-протоплазматическая астроцитомы

Пациент Л., 41 год. МРТ: признаки объемного образования правой теменной доли, гиперинтенсивного роста на T2-FLAIR-изображении (рис. 11).

Выполнено планирование стереотаксической биопсии опухоли правой теменной доли. Патоморфологическое заключение: фибриллярно-протоплазматическая астроцитомы (GII) (рис. 12). При окрашивании гематоксилином и эозином признаки диффузной мелкокистозной глиальной опухоли (рис. 12а), с минимальной пролиферативной активностью Ki67 до 2–3% (рис. 12б).

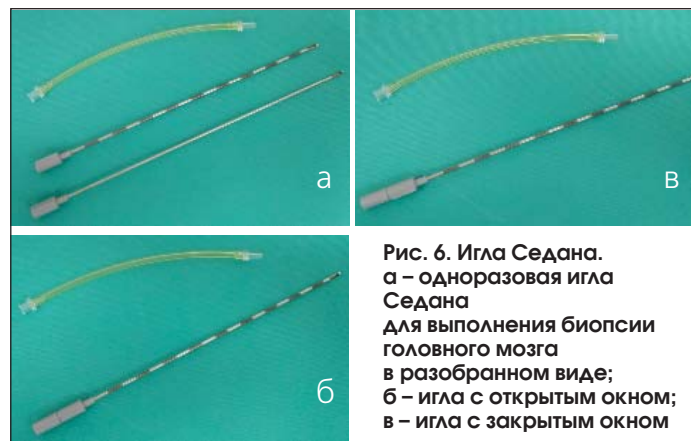


Рис. 6. Игла Седана. а – одноразовая игла Седана для выполнения биопсии головного мозга в разобранном виде; б – игла с открытым окном; в – игла с закрытым окном

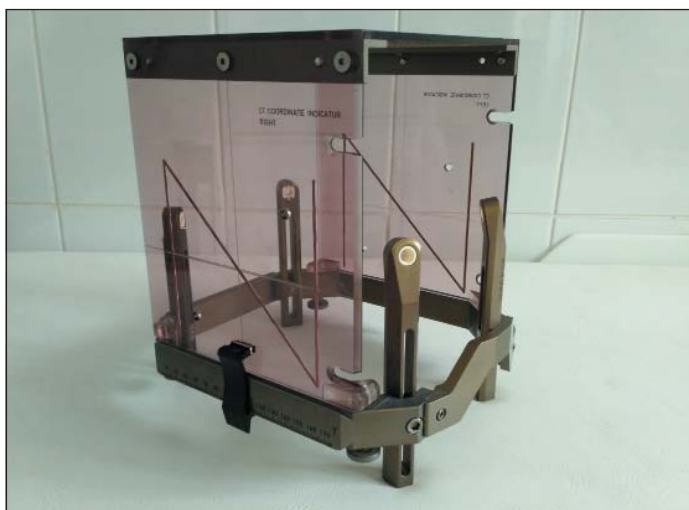


Рис. 4. КТ-координирующий локалайзер, фиксированный к координирующей раме



Рис. 5. Стереотаксическая система Leksell Stereotactic System® (Швеция)

4. Васкулит и энцефалит

Пациент П., 25 лет. МРТ: признаки структурных изменений в правом полушарии головного мозга. Проводился дифференциальный диагноз с неопухолевым поражением головного мозга. Выполнено планирование стереотаксической биопсии образования правой теменной доли (рис. 13).

При морфологическом исследовании: выявляется разряженность нейтрофилов с перичеллюлярным отеком и фокусом лимфоидной инфильтрации вокруг мелких сосудов (рис. 14). Ретроспективно, после дообследования у инфекциониста диагностирована хроническая герпетическая инфекция.

Обсуждение

В настоящее время стереотаксическая биопсия является широко распространенным минимально инвазивным вмешательством в нейрохирургической практике. Техника ее постоянно совершенствуется. Морфологическая верификация биопсированного патологического образования головного мозга имеет решающее значение для определения тактики лечения пациента. Знание гистологического диагноза необходимо для построения правильного плана лечения пациентов с опухолями головного мозга (лучевой терапии, химиотерапии) и определения прогноза заболевания. **Проведение стереотаксической биопсии особенно актуально в**

тех случаях, когда: а) открытое оперативное вмешательство невозможно или нецелесообразно; б) новообразование локализуется в функционально значимой зоне головного мозга (двигательная, речевая часть коры, область базальных ядер, мозолистого тела, ствол головного мозга); в) имеются мультифокальное и/или диффузное поражение, подозрение на метастатический характер опухоли (это особенно важно при метастатическом поражении головного мозга без выявленного первичного очага); г) существует подозрение на первичную лимфому центральной нервной системы; д) необходимо проведение дифференциального диагноза между продолжительным ростом опухоли и радионекрозом после ранее проведенной радиотерапии и/или радиохирургии опухоли; е) необходимо верифицировать инфекционные заболевания головного мозга и их последствия.

Противопоказания к проведению стереотаксической биопсии:

1) нарушения коагуляции различного генеза (геморрагические диатезы, прием антикоагулянтов, антиагрегантов). Количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ – абсолютное противопоказание. Желательно, чтобы количество тромбоцитов было более $100 \times 10^9/\text{л}$;

2) невозможность проведения общей и местной анестезии [3].

Успешное проведение стереотаксической биопсии зависит от многих факторов. Оборудование должно быть точно откалибровано. На этапе планирования очень важно правильно интерпретировать данные методов нейровизуализации. Использование совокупности описанных выше МР-последовательностей и контрастное усиление повышают информативность полученного изображения (определение краев опухоли,



Рис. 7. МРТ в режиме T1+Gd, планирование опухоли левой лобной доли

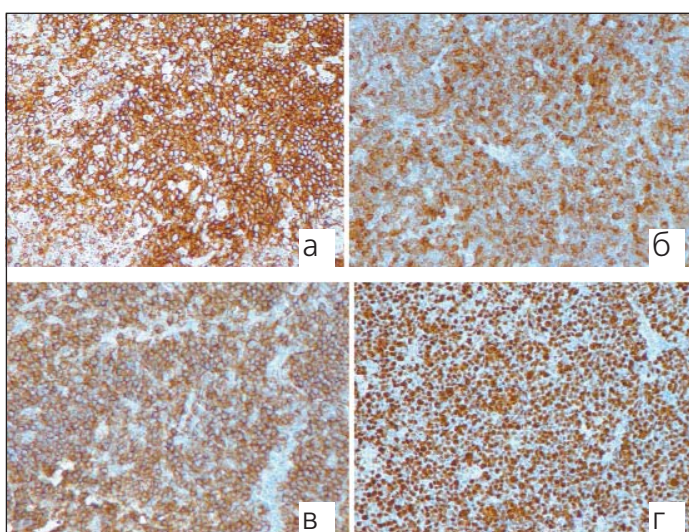


Рис. 8. Крупноклеточная диффузная В-клеточная лимфома. ИГХ-исследование: а ? mLA. $\times 200$; б ? mCD 79a. $\times 200$; в ? mCD20. $\times 200$; г – экспрессия Ki 67 95%. $\times 200$

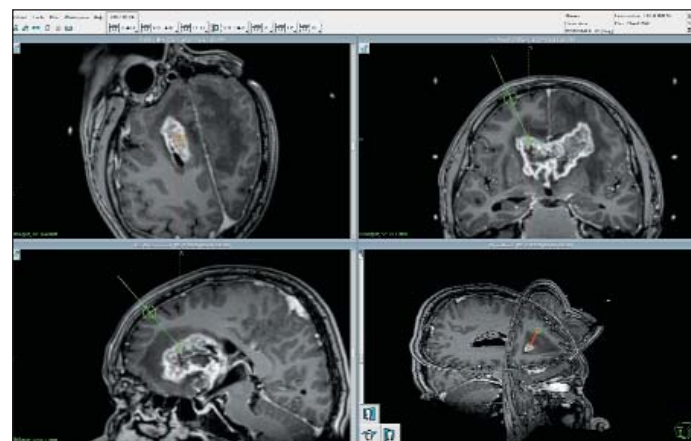


Рис. 9. МРТ в режиме T1+Gd, планирование части опухоли мозолистого тела с распространением в правую лобную долю

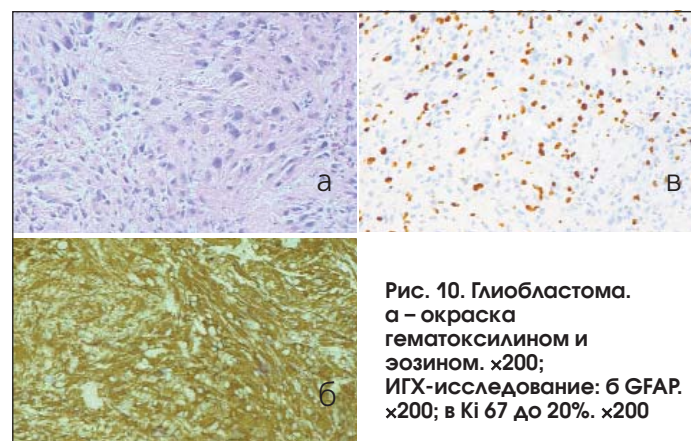


Рис. 10. Глиобластома. а – окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$; ИГХ-исследование: б GFAP. $\times 200$; в Ki 67 до 20%. $\times 200$

зоны некроза, перифокального отека, кистозного, солидного компонентов образования). МСКТ позволяет выполнить четкую привязку к костным ориентирам. При этом очень важно учитывать возможную гетерогенность патоморфологической структуры опухоли, когда чередуются участки опухоли доброкачественного и злокачественного строения (например, участки глиальной опухоли, соответствующие GIII-GIV или GII-GIII) [4]. Не рекомендуется для биопсии выбирать образования небольших размеров ввиду риска их смещения. Количество материала должно быть достаточным для проведения морфологического (гистологического, иммуногистохимического) и молекулярно-генетического исследований. Для этого в нашей клинике биопсия выполняется в 2–3-х точках. Не стоит стремиться брать материал из центра опухоли, где чаще локализуется зона некроза. При этом взятие материала по периферии повышает риск получения материала в виде неизмененного вещества головного мозга. В свою очередь, взятие материала из периферической зоны при опухолях пинеальной области недопустимо из-за опасности повреждения окружающих опухоль сосудов. Поэтому при взятии материала из опухоли пинеальной области режущее боковое окно иглы должно полностью находиться в паренхиме опухоли [5]. При подозрении на лимфому до проведения биопсии следует избегать назначения глюкокортикостероидов. Биопсия при этой патологии является методом выбора, т. к. резекция опухоли не улучшает прогноз заболевания и может быть оправдана только при угрожающем жизни дислокационном синдроме.

Очень важным является сотрудничество нейрохирурга и патологоанатома. Необходимо точно указывать анатомическую локализацию точки взятия биопсии в головном мозге, клинично-диагностические данные во избежание возможных ошибок при верификации опухоли.

Осложнения стереотаксической биопсии встречаются редко. К ним относятся внутричерепные кровотечения

и/или инфекционные осложнения, преходящий или постоянный неврологический дефицит. Чаще встречаются кровоизлияния, хотя в большинстве случаев они незначительны и не имеют клинических проявлений [1–3].

При злокачественных новообразованиях (глиобластома, лимфома) риск кровоизлияний возрастает. По литературным данным, уровень смертности при биопсии супратенториальной локализации составляет менее 1% и при опухолях ствола – примерно 4%. Это позволяет отнести стереотаксическую биопсию новообразований головного мозга к безопасной процедуре с диагностической достоверностью 93–96%, по данным крупных нейрохирургических центров [1–4].

Выводы:

- 1) биопсия является безопасным и эффективным методом дифференциальной диагностики патологических новообразований различной этиологии;
- 2) позволяет более точно определить тактику лечения пациента в зависимости от результатов морфологического исследования;
- 3) является обязательной диагностической процедурой при подозрении на онкологическое заболевание в случае, когда открытое оперативное вмешательство невозможно.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Рис. 13. МРТ в режиме T1+Gd: структурные изменения в правом полушарии головного мозга, планирование стереотаксической биопсии образования правой теменной доли

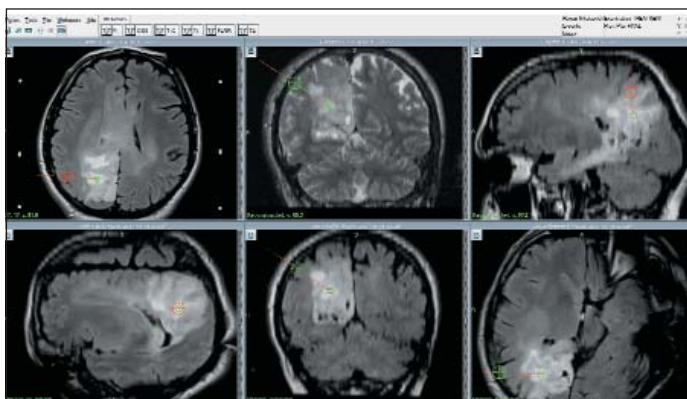


Рис. 11. МРТ в режиме T2+FLAIR: признаки гиперинтенсивного новообразования, планирование опухоли правой теменной доли

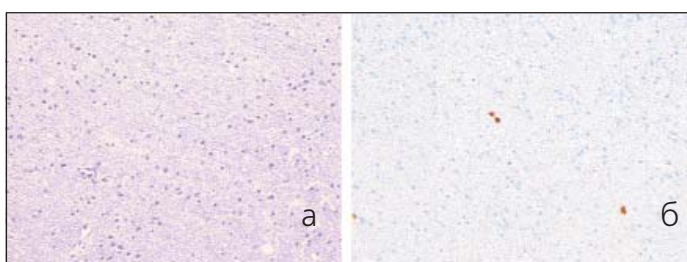


Рис. 12. Фибриллярно-протоплазматическая астроцитома. а – окраска гематоксилином и эозином. 200; ИГХ-исследование: б – экспрессия Ki67. x200

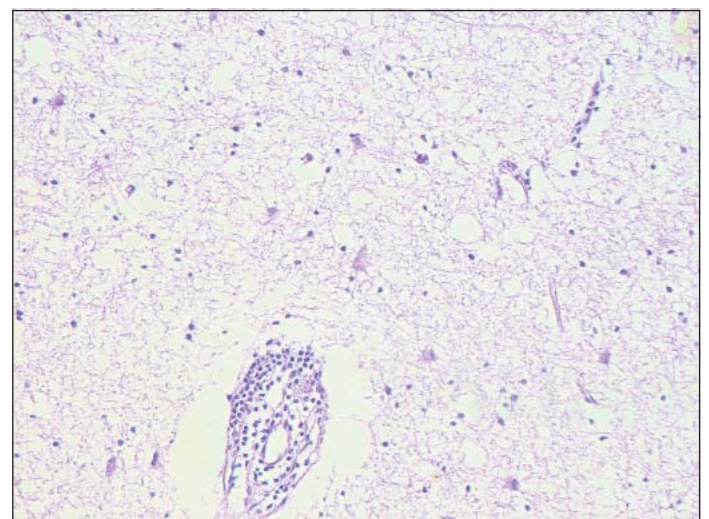


Рис. 14. Продуктивный васкулит и энцефалит. Окраска гематоксилином и эозином. x200

Оценка ранних результатов радиохирургического лечения рецидивирующих глиобластом головного мозга с использованием мультимодальной нейровизуализации

К.М.Н. А.С. Токарев, В.А. Рак, О.Л. Евдокимова, В.Н. Степанов, В.В. Крылов

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Актуальность: мультиформная глиобластома (ГБ) представляет собой крайне злокачественную первичную опухоль головного мозга и требует комплексного лечения, включающего хирургическую резекцию, химиотерапию и радиотерапию. Несмотря на активное лечение, средний срок жизни больных с ГБ составляет 14–16 мес. после постановки диагноза. Инфильтративный рост ГБ приводит к высокой частоте рецидивов, диагностика которых может быть затруднена из-за постлучевых изменений головного мозга. Использование мультимодальной нейровизуализации, включающей позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ головного мозга (ПЭТ-КТ), магнитно-резонансную перфузию и мультिवоксельную протонную спектроскопию, позволяет выявить локальные рецидивы, доступные для высокодозного радиохирургического лечения.

Цель работы: оценить ранние результаты радиохирургического лечения очагов продолженного роста ГБ, выявленных при помощи средств мультимодальной нейровизуализации, в случае недостаточной эффективности предшествующего комбинированного лечения.

Материал и методы: в исследовании участвовали 14 больных с верифицированной ГБ или глиосаркомой головного мозга, получивших стандартное комбинированное лечение, включая резекцию опухоли, химиотерапию первой (темозоломид) или второй линии (ломустин и иринотекан), а также дистанционную лучевую терапию с классическим фракционированием с суммарной очаговой дозой не менее 30 Гр (RTOG-RPA III-V). Каждому больному с подозрением на рецидив ГБ при T1-взвешенных изображениях МРТ головного мозга с контрастным усилением рекомендовали выполнение ПЭТ-КТ головного мозга с мечеными аминокислотами (^{11}C -метионин или 18-фторэтилтирозин). При наличии очагов гиперфиксации радиофармпрепарата (РФП) больному выполнялось радиохирургическое лечение.

В случаях, когда очаг гиперметаболизма на ПЭТ находился вблизи функционально значимых зон головного мозга, базальных ядер или слезных желез, выполняли мультिवоксельную протонную спектроскопию и/или бесконтрастную магнитно-резонансную перфузию методом меченых спинов (ASL) на аппарате с индукцией магнитного поля 3 Тл. Изображения сопоставляли в программе планирования Leksell Gamma Plan 10.1 (ELEKTA AB, Stockholm) и определяли итоговый контур опухоли.

Облучение проводили на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion (ELEKTA AB, Stockholm) с краевой предписанной дозой 16–24 Гр (медиана 22 Гр) и краевой изодозой 50–60%. В послеоперационном периоде каждые 3 мес. выполняли МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием и ASL-перфузией, а каждые 6 мес. – ПЭТ-КТ с мечеными аминокислотами. При локальном рецидиве опухоли облучение повторяли, используя данные ПЭТ-КТ.

Результаты и обсуждение: во всех случаях с помощью ПЭТ-КТ головного мозга удалось определить границы очага продолженного роста ГБ. В сложных случаях, если очаг накопления РФП находится близко к естественным структурам с гиперфиксацией РФП, а также в раннем периоде после микрохирургической операции или первичного облучения применение дополнительных методов оценки кровоснабжения или метаболизма опухоли позволило уточнить контур опухоли и оптимизировать план облучения. Средний срок наблюдения после операции составил 12 мес., в течение которых все больные получали химиотерапию. Летальный исход отмечен у 2-х (14,3%) больных. В 2-х (14,3%) наблюдениях выявлен рецидив ГБ, потребовавший повторного радиохирургического лечения. У 3-х (21,4%) больных отмечена диссеминация опухоли по проводящим путям либо по желудочковой системе. Средняя выживаемость после постановки диагноза составила 20,2 мес., после радиохирургического лечения – 12 мес. За срок наблюдения признаков лучевой токсичности, вызывающей неврологические нарушения, не отмечено.

Выводы: радиохирургическое лечение рецидива мультиформной глиобластомы позволяет продлить жизнь больных на 25–30% и во многих случаях остается единственным возможным методом лечения. Точное определение контуров метаболически активной ткани с использованием ПЭТ-КТ, магнитно-резонансной спектроскопии и перфузии способствует своевременному выявлению локального рецидива, увеличению эффективности облучения, а также снижению дозовой нагрузки на здоровые ткани. Изучение влияния радиохирургического лечения очагов продолженного роста глиобластом, выявленных с помощью мультимодальной нейровизуализации, на продолжительность жизни больных и длительность безрецидивного периода будет продолжено в виде проспективного исследования.

Использование мультипараметрического протокола магнитно-резонансной томографии головного мозга для дифференциальной диагностики неврином и менингиом в области мостомозжечкового угла при подготовке пациентов к стереотаксическому радиохирургическому лечению

К.М.Н. А.С. Токарев, Ю.И. Шатохина, В.Н. Степанов, С.А. Чувиллин, О.Л. Евдокимова, В.А. Рак, В.В. Крылов

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Актуальность: область мостомозжечкового угла является сложной анатомической зоной как для открытой хирургии, так и для радиохирургического лечения в связи с высокой концентрацией функционально значимых структур. Для пациентов с впервые выявленным опухолевым образованием мостомозжечкового угла, не имеющих гистологического диагноза, использование мультимодального протокола МР-нейровизуализации упрощает точную диагностику заболевания и способствует правильному выбору краевой предписанной дозы при радиохирургическом лечении.

Цель: повышение качества дифференциальной диагностики менингиом и неврином мостомозжечкового угла для выбора оптимальной тактики лечения.

Материал и методы: были обследованы 45 пациентов в возрасте 22–77 лет с опухолевыми образованиями мостомозжечкового угла. Всем обследуемым выполняли МРТ головного мозга до наложения стереотаксической рамы в следующем объеме: 3D-T1CUBE, 3D-T2CUBE с толщиной среза 1,2 мм, SWAN (t2 star weighted angiography) с толщиной среза 2 мм, ASL (arterial spine labeling) PLD (Post Label Delay) 1525. Общее время сканирования – 15 мин 50 с. Все исследования проводились на МР-томографе GE SIGNA HDxT 3.0T (Milwaukee, USA).

Результаты каждого исследования независимо оценивались тремя врачами-рентгенологами со стажем работы в области нейрорадиологии более трех лет.

Пациенты были разделены на 4 группы.

В I группе (12 (25%) пациентов) определялось протяженное усиление утолщенной твердой мозговой оболочки (ТМО) – «дуральный хвост».

Во II группе (14 (31%) пациентов) опухолевое образование распространялось во внутреннее слуховое отверстие, было связано с утолщенными и накапливающими контрастный препарат черепно-мозговыми нервами (ЧМН).

В III группу вошли 8 (18%) пациентов после хирургического удаления опухоли мостомозжечкового угла, у которых имелись результаты гистологического исследования.

IV группу составили 11 (26%) пациентов с объемом опухоли менее 5см³ и максимальным продольным разме-

ром 25 мм, которые не имели характерных вышеперечисленных признаков (связи с ТМО или ЧМН).

Результаты: по данным ASL-перфузии, средний показатель (CBF ? cerebral blood flow) в I группе составил более 153мл/100г/мин (min. 105 мл/100г/мин, max. 287мл/100г/мин). На SWAN опухоль имела однородный сигнал, изоинтенсивный веществу мозга. Учитывая эти показатели в сочетании с типичными визуальными признаками по данным структурной МРТ, опухоли были классифицированы как менингиомы.

Во II группе средний показатель CBF составил 67мл/100г/мин (min. 53мл/100г/мин, max. 129мл/100г/мин). По данным SWAN, опухоли имели неоднородный сигнал за счет микрогеморрагий. В совокупности с данными структурной МРТ опухоли были классифицированы как невриномы.

В III группе у 3-х (7%) пациентов с гистологически верифицированной менингиомой средний показатель CBF составил 187мл/100г/мин. У 5 (13%) пациентов с невриномой CBF составил 79мл/100г/мин. В режиме SWAN в области послеоперационных изменений определялись многочисленные участки выпадения сигнала, связанные с наличием гемосидероза по ходу оперативного доступа.

Результаты предыдущих 3-х групп были учтены при анализе данных в IV группе. Опухолевые образования, имевшие высокий показатель CBF (более 105мл/100г/мин) и однородный сигнал на SWAN, были классифицированы как менингиомы, таких больных было 7 (16%) человек. Опухоли с низким CBF (менее 105мл/100г/мин) и микрогеморрагиями на SWAN были расценены как невриномы, таких больных было 4 (9%) человека.

Вывод: использование мультипараметрического исследования при подготовке пациентов к радиохирургическому лечению упрощает дифференциальную диагностику неврином и менингиом мостомозжечкового угла при их небольших размерах и/или отсутствии характерных анатомических признаков, позволяет правильно выбрать лечебную тактику при проведении стереотаксической радиохирургии.

Применение мультипараметрического протокола магнитно-резонансной томографии пациентов с метастатическим поражением головного мозга для оценки ответа на стереотаксическое радиохирургическое лечение

К.М.Н. А.С. Токарев, В.Н. Степанов, Ю.И. Шатохина, С.А. Чувилін, О.Л. Евдокимова, В.А. Рак, В.В. Крылов

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Актуальность: одной из основных проблем, возникающих после проведения лучевого лечения, являются ранняя оценка ответа опухоли и последующий динамический контроль, нацеленный на выявление продолженного роста. Для решения этой проблемы, наряду со стандартными диагностическими методиками, такими как МРТ с контрастным усилением и ПЭТ-КТ, могут применяться функциональные методики МРТ: диффузионно-тензорная МРТ (DTI), бесконтрастная перфузия. Они сравнительно недороги, не требуют введения экзогенного контрастного препарата, могут быть воспроизведены многократно в течение короткого временного промежутка. Составление мультипараметрического протокола с применением этих методик может улучшить раннее выявление продолженного роста метастазов после стереотаксического радиохирургического лечения.

Цель: раннее определение признаков продолженного роста метастазов в головном мозге после радиохирургического лечения.

Материал и методы: обследовано 39 пациентов в возрасте 35–75 лет с метастазами аденокарциномы легкого в головной мозг. Всем пациентам трижды выполнена МРТ головного мозга: первая – за несколько часов до стереотаксического радиохирургического лечения, вторая и третья – через 1 и 3 мес. соответственно. Все исследования проводились на МР-томографе GE SIGNA HDxT 3.0T (Milwaukee, USA) с использованием укороченного и мультипараметрического протоколов сканирования. Укороченный протокол состоял из стандартных импульсных последовательностей (ИП): T1 SE, T2 FSE, T2 FLAIR FSE с толщиной среза 3,0 мм, 3D T1 FSPGR после введения контрастного препарата (Гадобутрол) с толщиной среза 1,2 мм. Общее время сканирования – 17 мин 30 с.

Расширенный протокол состоял из следующих ИП: 3D T1 CUBE, 3D T2 CUBE, 3D FLAIR с толщиной среза 1,2 мм, SWAN (t2 star weighted angiography) с толщиной среза 2 мм, DTI (diffusion tensor Imaging) с толщиной среза 3 мм. Общее время сканирования – 25 мин 30 с.

При проведении динамического контроля все изображения были взаимно корегистрованы в автоматическом и полуавтоматическом режимах с указанием трех референсных точек. Полуавтоматическая корегистрация выполнялась для повышения точности при наличии небольших метастазов диаметром до 2 мм. Для этого использовалось программное обеспечение «Integrated registration» GE Healthcare.

Результаты каждого исследования независимо оценивались тремя врачами-рентгенологами со стажем работы в области нейрорадиологии более трех лет.

При анализе изображений оценивались изменения следующих показателей:

- линейные размеры метастазов;
- визуальные характеристики накопления контрастного препарата;
- наличие очагов выпадения МР-сигнала в режиме SWAN, а также их количество и размер;
- rCBF (relative cerebral blood flow) по данным бесконтрастной перфузии;
- FA (fractional anisotropy) по данным DTI;
- направление основного вектора диффузии (main Eigen vector) по данным DTI.

Результаты: при контрольном исследовании через месяц признаки продолженного роста в виде повышения показателя rCBF (relative cerebral blood flow) и изменения направления диффузии в самом метастазе и в перифокальном веществе были выявлены у 6 (15%) и 4 (10%) пациентов соответственно. При втором и третьем контрольных исследованиях среди тех же пациентов 5 (13%) человек имели в структуре патологических образований очаги выпадения МР-сигнала в режиме SWAN, вероятнее всего свидетельствующие о микрокровоизлияниях. Описанные выше признаки следует отнести к ранним изменениям, которые можно рассматривать как проявления продолженного роста. При этом изменение линейных размеров и визуальных характеристик контрастного усиления отмечено только при третьем контрольном исследовании. Через 3 мес. у всех 6 вышеописанных пациентов отмечалось увеличение опухоли, в т. ч. по результатам стандартного исследования.

У 15 (38%) пациентов при исследовании с применением мультипараметрической МРТ были выявлены новые метастазы, в то время как при использовании стандартного протокола только у 9 пациентов (23%), что было обусловлено его низкой разрешающей способностью.

Выводы: применение мультипараметрического протокола позволяет:

- улучшить раннее выявление продолженного роста;
- повысить чувствительность МРТ при выявлении новых метастазов.

Однако отсутствие стандартизации и достаточного количества наблюдений для таких режимов, как бесконтрастная перфузия и диффузионно-тензорный режим, усложняет интерпретацию полученных данных. При этом использование комплексного (мультипараметрического) подхода является перспективным в плане раннего выявления продолженного роста облученных метастазов и выявления новых очагов. Дальнейшее накопление опыта в этой области позволит внедрить методику в клиническую практику.

Радиохирургическое лечение опухолей головного мозга и экстракраниальных локализаций на аппарате Novalis TX с навигационной системой BrainLab. Опыт областного онкологического диспансера

К.м.н. О.В. Железин, А.Н. Володин, к.м.н. Н.В. Канищева, Д.В. Скамницкий, М.Н. Шлякова

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Радиохирургическое лечение опухолей головного мозга и экстракраниальных локализаций на базе ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический диспансер» проводится с августа 2015 г. За это время пролечено 84 пациента с данной патологией в возрасте от 26 до 80 лет. Пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга было 46 человек: с менингиомами 22, с невриномами 20, с каверномами 4. Единичные или множественные метастазы злокачественных новообразований в головной мозг имели 22 пациента: метастазы рака молочной железы 7, рака легкого 3, рака почки 3, рака шейки матки 1 пациентка, меланомы 4 пациента, рака прямой кишки 1, и у 3-х больных выявлены метастазы в головном мозге без первичного очага. У 1 пациентки проводилось облучение по поводу рецидива астроцитомы после иссечения.

У 4-х больных были единичные метастазы в легкое: у 2-х – метастазы рака легкого после ранее проведенного оперативного лечения, у 1 – метастаз рака молочной железы и у 1 – рака прямой кишки.

У 10 больных были метастазы в печень: у 3-х – метастазы рака прямой кишки, у 1 – рака желудка, у 1 – рака почки, у 4-х – рака молочной железы, у 1 – рака шейки матки.

В одном случае проводилось облучение метастаза рака почки в поджелудочную железу.

Основными противопоказаниями при выборе методики являются: состояние больного по шкале Карновского менее 50 баллов; по ECOG ? 3 балла и более; повышенное внутричерепное давление; деформация ствола мозга за счет сдавления опухолью; объем опухоли головного мозга более 20 см³, экстракраниальных опухолей – более 60 см³.

При проведении топометрической подготовки в 100% изготавливаются индивидуальные фиксирующие устройства. При облучении краниальных опухолей изготавливаются трехслойные маски, матрасы – в случае экстракраниальных очагов с обязательным контролем дыхания. Контроль за положением пациента осуществляется с помощью системы позиционирования и вери-

фикации положения пациента ExacTrac (BrainLab). Планирование облучения краниальных очагов осуществляется на системе iPlan 4.5 (BrainLab), облучения других зон – на системе Eclipse.

Применяемые методики: при облучении невриноом и менингиом – разовая очаговая доза (РОД) 14 Гр, при облучении каверном – РОД 12–13 Гр, при облучении метастазов – РОД 20–24 Гр, при наличии крупных метастазов или увеличения мелких после облучения всего головного мозга проводится буст SRS РОД 18 Гр, на экстракраниальные очаги – РОД 7,5 Гр, 5–8 процедур.

Полученные результаты оценивались через 6 и 12 мес. после радиохирургического стереотаксического облучения. Наилучший ответ мы получили в группе больных с метастатическими повреждениями как краниальной, так и экстракраниальной локализации. В 100% случаев был отмечен регресс образований от 50 до 100% объема.

Структурные изменения без изменения объема очагов при МРТ-контроле выявлены в 70% случаев (32 пациента) доброкачественных образований головного мозга, в 30% (14 пациентов) отмечена стабилизация. У пациентки с рецидивом астроцитомы после SRS через 6 мес. отмечен продолженный рост, что потребовало проведения повторной операции. У 2-х пациентов (50%) через месяц после облучения метастаза в легком развился клинически значимый лучевой пульмонит, явления которого купировались стандартной терапией. У всех пациентов при облучении метастазов в печени на фоне лечения отмечено повышение уровня АсАТ и АлАТ более чем на 150% от исходного. Облучение очага в поджелудочной железе не сопровождалось изменениями клинических анализов.

Таким образом, в Нижегородском областном онкологическом диспансере освоены современные методики радиохирургического стереотаксического облучения злокачественных и доброкачественных опухолей головного мозга и экстракраниальных локализаций. Планируется последующий анализ отдаленных результатов лечения, в т. ч. поздних побочных эффектов облучения.

Первый опыт радиохирургического лечения пациентов с интракраниальной патологией на аппарате «Гамма-нож» в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

К.м.н. А.С. Токарев, В.В. Крылов, В.А. Рак, О.Л. Евдокимова, Г.В. Койнаш, О.А. Сокольвак, В.Н. Степанов, Ю.И. Шатохина, С.А. Чувилин, к.м.н. М.В. Синкин, Е.Н. Рожнова

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Актуальность работы: количество операций, выполняемых с помощью аппарата для стереотаксической радиохирургии (СРХ) «Гамма-нож», неуклонно растет. В настоящее время в мире прооперировано более миллиона пациентов, что диктует необходимость оценки результатов их лечения как в отдельных клиниках, так и в кооперативных исследованиях.

Цель работы: оценка ранних результатов радиохирургического лечения пациентов с патологией головного мозга в центре радиохирургии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Материал и методы: в период с 07.04.2016 по 31.12.2016 в центре радиохирургии на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion (ELEKTA AB) выполнено 409 операций 387 больным в возрасте от 16 до 87 лет (мужчин – 39,36%, женщин – 60,64%).

Распределение пациентов по нозологическим формам заболевания было следующим: менингиомы – 130 (31,8%), метастазы рака различной гистологической структуры – 128 (31,3%), невриномы – 48 (11,7%), нейроэпителиальные опухоли – 31 (7,6%), аденомы гипофиза – 12 (2,9%), опухоли другой гистологической структуры – 12 (2,9%), каверномы – 20 (4,9%), артериовенозные мальформации (АВМ) – 15 (3,7%), дуральные артериовенозные фистулы (ДАВФ) – 2 (0,48%), невралгия тройничного нерва – 8 (2%), лечение асимметричного тремора при болезни Паркинсона – 1 (0,24%), комбинированное лечение эпилепсии – 2 (0,48%).

Назначение краевой предписанной дозы (ПД) производилось согласно общепринятым протоколам и с учетом рекомендаций RTOG 90-05 (2000 г.).

Результаты и их обсуждение: оценивая ранние результаты радиохирургического лечения объемных образований головного мозга, следует отметить, что у большинства больных удалось добиться стабилизации роста опухоли или уменьшения ее объема. Продолженный рост опухоли отмечен лишь у 2 (0,48%) пациентов с глиобластомами.

В группе больных с каверномами, АВМ, ДАВФ в раннем периоде после облучения ни у одного больного не выявлено повторного кровоизлияния.

У всех пациентов с невралгией тройничного нерва отмечен регресс болевого синдрома. Его выраженность снизилась в среднем с 8 до 5 баллов по визуальной аналоговой шкале в первый месяц после проведенного лечения.

Мишенью для проведения СРХ у пациентки с болезнью Паркинсона III степени по Хен – Яру и выраженным асимметричным тремором являлось вентральное интротемпальное ядро таламуса (VIM). Спустя 6 мес. отмечено значи-

тельное снижение амплитуды тремора, улучшение социальной адаптации.

Радиохирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии осуществляли как второй этап комбинированного лечения. Первым этапом выполняли переднемедиальную височную лобэктомию с амигдалогиппокампэктомией при верифицированной фокально-кортикальной дисплазии в соответствии с критериями фармакорезистентности. Результат микрохирургического лечения – Engel class IIIA – значительное снижение частоты приступов. Второй этап – облучение резидуальных фрагментов амигдалогиппокампального комплекса. Ему предшествовала регистрация электроэнцефалограммы с определением источника патологической активности с помощью математической оценки локализации диполя в программе Curry 7. Во всех случаях это позволило уточнить объем поражения и сопоставить его с данными, полученными при МРТ. Спустя 9 мес. после СРХ отмечен 1 приступ. Ранний результат лечения – Engel class IB.

Анализируя результаты лечения, необходимо остановиться на 12 (2,9%) возникших осложнениях. Субкомпенсированный отек головного мозга развился у 6 (1,5%) больных. В эту группу вошли 4 (0,97%) пациента с менингиомами и 2 (0,48%) пациента с метастазами колоректального рака и саркомы матки. С клиническими проявлениями отека головного мозга справились с помощью консервативных методов лечения. Радиационный некроз с появлением клинической симптоматики отмечен у 3 (0,73%) больных. Из них 2 (0,48%) – с менингиомами конвексимальной локализации, 1 (0,24%) – с метастазом рака легкого. На фоне проводимой консервативной терапии, сеансов гипербарической оксигенации достигнут регресс симптоматики. Нарастание кистозного компонента опухоли отмечено у 1 (0,24%) больной с гемангиобластомой правого полушария мозжечка и аномалией Арнольда – Киари, что потребовало проведения хирургического лечения: резекционной трепанации задней черепной ямки, микрохирургического удаления опухоли. В связи с развитием гидроцефалии 2 (0,48%) пациентам выполнены шунтирующие операции: вентрикулоперитонеальное шунтирование, эндоскопическая тривентрикулостомия.

Заключение: для оценки результатов СРХ и разработки оптимальной тактики лечения необходимы длительный интервал наблюдения за пациентами, проведение кооперативных исследований.

Ранние результаты лечения метастатического поражения головного мозга на аппарате «Гамма-нож» в режиме гипофракционирования

К.м.н. А.С. Токарев, О.Л. Евдокимова, В.А. Рак, О.А. Сокольвак, В.В. Крылов

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы

Актуальность: стереотаксическая радиохирургия с применением аппарата «Гамма-нож» относится к одному из методов, главная цель которого – продолжительный локальный контроль интракраниальных метастазов. Размеры и расположение патологического образования в непосредственной близости от функционально значимых структур могут ограничивать возможность однократного применения высокой дозы ионизирующего излучения. С целью сохранения хорошего локального контроля опухоли и низкого процента осложнений существует возможность лечения интракраниальных метастазов в режиме гипофракционирования.

Цель работы: оценить ранние результаты гипофракционированного облучения метастатических опухолей головного мозга с применением аппарата «Гамма-нож».

Материал и методы: проведен анализ результатов лечения 10 больных с различными по происхождению интракраниальными метастазами. Исходя из выбранного режима фракционирования, пациенты были разделены на 2 группы: в I группе использовали краевую предписанную дозу (ПД) 10 Гр в режиме 3-х фракций с интервалом через 2 дня, во II группе использовали ПД 12 Гр в режиме 2-х фракций с интервалом 14 дней. В I группу вошли 7 (70%) пациентов, из которых 5 (50%) имели интракраниальные метастазы меланомы кожи, 1 (10%) – метастазы неуточненного рака легкого и 1 (10%) – солитарный метастаз рака неуточненной локализации. Группу II составили 3 (30%) пациента с метастазами периферического рака легкого. Средний объем мишени составил 15,93 см³, максимальный объем – 28,3 см³, минимальный объем – 7,38 см³. Режим фракционирования выбирали следующим образом: в случае крупного новообразования, по своим радиобиологическим свойствам не требующего длительного фракционирования, выбирали двукратное облучение с ПД 12 Гр; при известной низкой радиочувствительности опухоли (метастазы меланомы) или неуточненной гистологической структуре использовали трехкратное

облучение с ПД 10 Гр. Радиологический контроль проводили через 1 и 3 мес. на магнитно-резонансном томографе GE SIGNA HDxT с величиной индукции 3,0 Тл. Использовали анатомические срезы головного мозга, взвешенные по времени T1, с контрастным усилением и толщиной среза 1,2 мм. Для оценки лучевого ответа проводили волюметрический анализ метастатических очагов, подвергнутых стереотаксическому облучению при помощи программного обеспечения Leksell Gamma plan®.

Результаты и обсуждение: при контрольном обследовании через 3 мес. у всех пациентов отмечалось уменьшение объема облученной мишени в среднем на 46,2%. Минимальное уменьшение объема составило 18%, максимальное – 99%. Таким образом, контроль над ростом опухоли отмечен у всех пациентов группы. Ранняя лучевая реакция в виде развития симптоматического отека головного мозга отмечена у 2-х (20%) пациентов в I группе и потребовала коррекции противотечной терапии, что позволило добиться регресса клинических проявлений. Также в I группе в 1 (10%) случае выявлено кровоизлияние в структуру объемного образования.

Заключение: стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования демонстрирует хороший локальный контроль интракраниальных метастазов различной гистологической природы. Может быть методом выбора при лечении пациентов в случаях ограничений для проведения однократного стереотаксического облучения в связи с большим размером опухоли, близким расположением элоквентных структур головного мозга или кожных покровов, а также противопоказаний к микрохирургическому удалению в связи с критической локализацией метастазов или тяжелым соматическим статусом пациента. Полученные ранние результаты требуют подтверждения в проспективном клиническом исследовании.

Чрескожная криоабляция опухолей печени: технические аспекты и непосредственные результаты

К.м.н. П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов, к.м.н. А.А. Мелдо, профессор Д.Е. Мацко, профессор В.М. Моисеенко

ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

Чрескожная криоабляция наряду с радиочастотной и микроволновой абляцией в 2016 г. была рекомендована ESMO для лечения метастазов колоректального рака в печень. Однако, в отличие от радиочастотной и микроволновой абляции, чрескожная криоабляция с использованием аргона относительно новая и недостаточно изученная методика, обладающая как преимуществами, так и недостатками. К существенным преимуществам криоабляции по сравнению с гипертермическими методами воздействия относятся безболезненность, возможность визуализации ледяного шара на всем протяжении процедуры, значительно меньшее повреждение соединительнотканых структур, а также возможность создания очень больших (10 см и более) зон некроза. Существенным недостатком методики является повышенный риск кровотечения, в особенности при использовании кризондов большого диаметра. В связи с этим целесообразно выполнение процедуры криоабляции под контролем ангиографии.

Цель исследования: изучить безопасность и техническую эффективность ангиографически-ассистированной чрескожной криоабляции (ААЧК) метастазов в печень с использованием кризондов максимального диаметра – 13 G (2,4 мм).

Материал и методы: в 2016 г. ААЧК выполнили 24 пациентам с изолированными метастазами колоректального рака (n=18), рака яичников (n=2), рака желудка (n=1) и рака шейки матки (n=1), а также метастазов нейроэндокринных опухолей (n=2) в печень. У всех пациентов первым этапом вмешательства выполняли диагностическую ангиографию с целью определения артериальной анатомии, после чего артериальный катетер оставляли в доленой артерии, питающей целевые опухолевые узлы. Перед проведением криоабляции у 11 пациентов выполнили наложение искусственного асцита путем введения в брюшную полость 1500–2000 мл физиологического раствора с целью предотвращения повреждения полых органов (при краевом расположении метастазов). После этого под контролем УЗИ и/или плоско-детекторной компьютерной томографии (ПДКТ) в опухолевые узлы устанавливали кризонды IceEDGE (Galil Medical, США) диаметром 13 G (2,4 мм) таким образом, чтобы расчетный край абляции был не менее 10 мм. При этом число устанавливаемых кризондов соответствовало диаметру таргетируемого узла, т. е. в метастаз диаметром 3 см устанавливали 3 кризонда (расчетный размер ледяного шара – 68×66×55 мм, расчетная зона абляции – 58×56×48 мм). За одну процедуру выполняли абляцию не более чем 3-х опухолевых узлов. После выпол-

нения абляции и удаления кризондов производили контрольную ангиографию для исключения подтекания крови по пункционным каналам. В случае интенсивного кровотечения производили эмболизацию кровоточащих сосудов гемостатической губкой. При наличии в печени более 3-х опухолей второй этап абляции выполняли через 3–4 нед. после первого вмешательства. Адекватность выполнения ААЧК оценивали с помощью мультиспиральной компьютерной томографии и ПДКТ с контрастированием в первые 24 часа от момента окончания вмешательства. Анализировали техническую эффективность процедуры (обеспечение минимального края абляции в пределах здоровой ткани не менее чем 5 мм), число случаев локального прогрессирования и число локальных рецидивов заболевания.

Результаты: всего у 24 пациентов выполнен 31 сеанс ААЧК. У 17 пациентов абляция выполнялась однократно. При этом абляции было подвергнуто 22 метастатических узла (от 1 до 3-х, в среднем 1,3 на пациента) диаметром от 5 до 59 мм (в среднем – 32 мм, медиана – 31 мм). У остальных 7 пациентов для эрадикации метастазов потребовалось проведение 2-х сеансов ААЧК. Абляции был подвергнут 31 опухолевый узел (от 2 до 7, в среднем 4,4 на пациента) диаметром от 5 мм до 62 мм (в среднем – 19,5 мм, медиана – 20 мм). Кровотечение из места пункции печени наблюдалось в 16% случаев (после 5 вмешательств) и было успешно остановлено с применением консервативных мероприятий (n=2) или путем эндоваскулярной эмболизации (n=3). Гемотрансфузия потребовалась 2-м больным. Процедура ААЧК была технически эффективной у 22 из 24 пациентов (92%). Двум пациентам с наличием остаточной неаблированной опухоли успешно выполнена повторная ААЧК. В сроки наблюдения от 2-х до 11 мес. локальное прогрессирование (рост опухоли в зоне выполненной абляции) выявлено у 3-х пациентов, локальный рецидив заболевания (появление новых метастазов в печени) – у 4-х больных. При этом у 6 из 7 пациентов была проведена повторная ААЧК, оказавшаяся технически эффективной в 83% случаев (у 5 из 6 больных).

Заключение: ААЧК является эффективным методом локальной терапии, позволяющим выполнять абляцию опухолей печени диаметром более 4 см и сопровождающимся минимальным числом случаев локального прогрессирования. Применение кризондов большого диаметра связано с риском развития послеоперационных кровотечений, в связи с чем использование ангиографии и, при необходимости, эмболизации во время вмешательства крайне желательно и целесообразно.

Роль лучевой терапии в лечении болезненных костных метастазов рака молочной железы

Профессор Н.Г. Бахмутский, профессор, академик РАН В.А. Порханов,
И.Н. Василенко, д.м.н. В.Н. Бодня, Р.П. Ширяев

ФГБОУ ВО «КубГМУ», Краснодар

Цель: изучить эффективность лучевой терапии болезненных метастазов рака молочной железы.

Материал и методы: для изучения эффекта лучевой терапии у женщин с болезненными костными метастазами рака молочной железы (РМЖ) была сформирована группа из 83 пациенток. Ввиду сложности формирования такой группы больных работа проводилась длительно (2006–2012 гг.). Исключали больных с висцеральными метастазами. Начинать работать с пациентами на фоне рецидива боли и отсутствия эффекта после проведенного комплексного лечения, включающего химиотерапию, гормонотерапию, лечение бисфосфонатами. Средний возраст больных в группе составил $56,9 \pm 6,0$ лет (от 52 до 62 лет). Первично диагностирована I стадия РМЖ у 8 больных, II – у 23, III – у 52. Время, прошедшее от момента диагностики РМЖ до метастазирования опухоли в кости, составляло для группы $37,5 \pm 12,0$ мес. Болезненные костные метастазы локализовались в позвонках у 33 больных, в костях таза: тазобедренного сустава у 18, в костях таза у 10, в костях крестца у 6, в плече у 4-х, в бедре у 6, в ребре у 6 больных. Изучение морфологии первичной опухоли больных выявило, что у 9 больных был диагностирован дольковый РМЖ, у 73 – протоковый и у 1 – другие формы РМЖ. При лечебной γ -терапии использовали одно- или двухполюсные варианты фотонной терапии (1,2–6 Мэв). Различные отделы позвоночника чаще облучали с одного прямого заднего поля, любую половину таза – с переднего и заднего противолежащих полей, а крестец в случае изолированного его поражения – с двух боковых направлений под углом 45–50°. Учитывая нередко возникающую потребность в последовательном облучении нескольких смежных областей, границы полей располагали во время рентгеновской симуляции в зоне однозначных костных ориентиров. Применяли дозу облучения 20 Гр за 4 фракции по 5,0 Гр. Для оценки опухолевого ответа использовали рекомендации RECIST. Для анализа субъективного эффекта лечения использовали шкалу боли. Для статистической обработки результатов использовали лицензионный пакет программ Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: объективный эффект лечения оценивали в сроки 8, 12 и 20 нед. от начала лечения. Через 8 нед. полный ответ и прогрессирование не наблюдались. Частичный ответ (относительная частота (о.ч.) – 50,6%) и стабилизация (о.ч. – 49,4%) выявлены у боль-

ных через 8 нед. от начала лечения в равных долях. Через 12 нед. выявлены пациенты с прогрессированием заболевания (о.ч. – 9,6%). Различия распределений частот для выборок в сроки 8 и 12 нед. статистически значимо ($p_1 = 0,001$). Также статистически значимо различие между сроками наблюдения в 8 и 20 нед. ($p_2 = 0,006$), когда доля прогрессирования увеличивается до 18,1%. Не выявлено статистически значимого различия между распределениями частот критериев RECIST для сроков 12 и 20 нед. ($p_3 = 0,610$). Таким образом, лечебный эффект лучевой терапии сохраняется в основном в первые 8–12 нед., а затем во многих случаях регистрируется прогрессирование процесса. На всех этапах наблюдения полный ответ на лечение не отмечен. Кроме того, мы рассмотрели ответ на лечение для каждого пациента по срокам наблюдения в группе. Изменение ответа в направлении от стабилизации к частичному и полному принимали за улучшение показателей лечения, изменения в направлении от стабилизации к прогрессированию – за ухудшение. Доля пациентов с улучшением показателей была равна 7,2%, с ухудшением – 25,3%. Боль как основной показатель субъективного эффекта лечения болезненных костных метастазов оценивали по ее интенсивности. Вначале субъективный эффект после лечения оценивали по двум альтернативным признакам: есть ли обезболивающий эффект или он отсутствует – и регистрировали частоту его встречаемости у пациентов. Обезболивающий эффект в целом был достигнут у 74 (89,2%) больных. По интенсивности боли в исследовании все пациентки до лечения были разделены на 3 подгруппы – со слабой болью, с умеренной и с сильной болью в соответствии со шкалой боли. После лечения субъективный эффект расценивали как полный, частичный или его отсутствие. В подгруппе со слабой болью ответ на лечение зарегистрирован у всех 12 больных, из них у 10 – полный и у 2-х – частичный. В подгруппе с умеренной болью полный эффект выявлен у 22 (66,7%) женщин, частичный эффект – у 7 (21,2%), отсутствие эффекта – у 4-х (12,1%). В подгруппе с сильной болью полный эффект выявлен у 23 (60,5%) женщин, частичный – у 10 (26,6%), отсутствие эффекта – у 5 (13,2%) пациенток.

Заключение: лучевая терапия объективно является эффективным методом лечения болезненных костных метастазов РМЖ. Кроме того, лучевая терапия значительно улучшает качество жизни пациенток за счет хорошего обезболивающего эффекта.

Профилактическое облучение головного мозга как прогностический фактор при локальной стадии мелкоклеточного рака легких

Профессор Н.Г. Бахмутский, академик РАН В.А. Порханов, д.м.н. В.Н. Бодня, Р.П. Ширяев

ФГБОУ ВО «КубГМУ», Краснодар

Цель: оценка роли профилактического облучения головного мозга у пациентов с локальной стадией мелкоклеточного рака легкого.

Материал и методы: всем больным обязательно требовалось гистологическое или цитологическое подтверждение диагноза мелкоклеточного рака легкого (МРЛ). У некоторых пациентов с локальной стадией (ЛС) МРЛ до облучения головного мозга был получен полный или частичный ответ после химио- или химиолучевой терапии. Стадия устанавливалась до проведения первичной химиотерапии. Промежуточная оценка ответа на химио- или химиолучевое лечение выполнялась при помощи компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, ультразвукового исследования (УЗИ) шеи и верхней части брюшной полости, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или КТ головного мозга, радионуклидного сканирования костей и КТ верхней части живота. При подозрении на метастазирование проводили КТ, МРТ или рентгенографию областей повышенного поглощения радионуклидов. Лимфатические узлы исследовали с помощью тонкоигльной аспирационной биопсии под контролем УЗИ, если в них подозревали наличие метастазов. Из исследования исключали пациентов: при наличии у них злокачественного плеврита или второго злокачественного новообразования; если они до облучения головного мозга получили 2 или более циклов первичной химиотерапии; при прогрессировании заболевания на фоне первичной химио- или химиолучевой терапии. У большинства больных, которые получили облучение головного мозга, провели 3 или более циклов химиотерапии, в основном в комбинации этопозиды и цисплатина. Лучевую терапию на грудную клетку суммарной подведенной дозой 40–66 Гр за 20–33 фракции выполняли одновременно или последовательно с химиотерапией. Пациенты получали профилактическое облучение на весь объем головного мозга (10 фракций с разовой дозой 3 Гр) в течение месяца после первичной химио- или химиолучевой терапии. Объективный ответ на лечение оценивали по окончании первичной химио- или химиолучевой терапии. Он основывался на результатах КТ грудной клетки и верхней части брюшной полости, МРТ головного мозга и радионуклидного сканирования костей. В дальнейшем КТ грудной клетки, УЗИ шеи и верхней части живота по-

вторяли каждые 3 мес. в течение 2-х лет после окончания лечения и далее каждые 6 мес. МРТ головного мозга применяли, если у пациентов появлялись жалобы на головную боль и неврологические признаки метастазов в головной мозг. Статистические данные были рассчитаны с использованием программы SPSS, версия 13.0. Различия внутри каждой категориальной переменной оценивали с помощью χ^2 -теста. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты: в течение 2012–2016 гг. в ГБУЗ НИИ ККБ № 1 (г. Краснодар) прошли лечение 289 пациентов с ЛС МРЛ. В общей сложности 249 пациентов соответствовали требованиям настоящего исследования, и 40 пациентов были исключены из исследования по следующим причинам: у 11 пациентов было выполнено не более 2-х циклов химиотерапии первой линии; у 1 пациента имело место злокачественное новообразование другого типа; у 23 пациентов не удалось достичь полного или частичного ответа после терапии первой линии; 5 больных продемонстрировали выраженную прогрессию на фоне химио- или химиолучевой терапии, из них 4 пациента имели метастазы в головной мозг. Средний период наблюдения за пациентами составил 26,5 мес. (диапазон 3,1–77,4 мес.). Медиана возраста исследуемых больных составила 55 лет (диапазон 25–79 лет). Мужчин было 81%. На начало лечения у 98% пациентов PS (performance status) составлял 0 или 1 на базовом уровне. Средняя суммарная подведенная доза при облучении грудной клетки составила 54,10 Гр. Профилактическое облучение головного мозга было проведено 131 пациенту. Средняя доза при профилактическом облучении головного мозга составила $28,22 \pm 0,30$ Гр за 10 фракций. У 98% пациентов профилактическое облучение головного мозга проведено после окончания основного курса химио- или химиолучевой терапии. Средний интервал между началом первичной химиотерапии и началом профилактического облучения головного мозга составил 6 мес. В общей сложности 72 пациента прошли профилактическое облучение головного мозга с меньшим интервалом, чем 6 мес, и 60 пациентов с большим. Средний интервал между началом первичной химиотерапии и началом профилактического облучения головного мозга составил 5 мес. (диапазон 1,5–6,0 мес.) в первой группе и

7,2 мес. (диапазон 6,1–16,9 мес.) во второй группе. Медиана выживаемости составила 27,5 мес., общая выживаемость продолжительностью 1 и 3 года составила 89 и 43% соответственно для всей группы пациентов. В группе больных, не проходивших профилактическое облучение головного мозга, медиана выживаемости составила 21,5 мес., а общая выживаемость 1 и 3 года – 82 и 35% соответственно. В группе с проведением профилактического облучения головного мозга медиана выживаемости составила 38,8 мес., а общая выживаемость 1 и 3 года – 96 и 53% соответственно ($p < 0,001$; 95% ДИ: 0,45–0,79). В первой группе при проведении профилактического облучения головного мозга медиана выживаемости составила 32,6 мес., а общая выживаемость 1 и 3 года – 92 и 50% соответственно. Во второй группе средняя продолжительность жизни составила 40,9 мес., а общая выживаемость 1 и 3 года – 99 и 55% соответственно ($p = 0,361$). В общей сложности 9 характеристик (возраст, пол, performance status, потеря веса, стаж курения, лучевая терапия, профилактическое облучение головного мозга, количество курсов химиотерапии и сроки профилактического облучения головного мозга) как прогностические факторы нами были проанализированы в работе. Однофакторный анализ показал, что возраст, пол, performance status, потеря веса, количество курсов химиотерапии и сроки про-

филактического облучения головного мозга незначительно связаны с общей выживаемостью, однако стаж курения, лучевая терапия и профилактическое облучение головного мозга сильно коррелировали с общей выживаемостью. Многофакторный анализ показал, что профилактическое облучение головного мозга ($p = 0,004$) и лучевая терапия ($p = 0,023$) были двумя независимыми благоприятными прогностическими факторами, влияющими на общую выживаемость. Негативное влияние на выживаемость оказывал стаж курения ($p = 0,051$).

Заключение: в настоящем ретроспективном исследовании оценивали значимость профилактического облучения головного мозга у 249 пациентов с ЛС МРЛ, у которых был достигнут полный или частичный ответ на химио- или химиолучевую терапию. Данное исследование показало, что профилактическое облучение головного мозга привело к значительному снижению темпов метастазирования в головной мозг ($p < 0,001$; 95% ДИ: 0,15–0,39) и существенному увеличению выживаемости ($p < 0,001$; 95% ДИ: 0,45–0,79). Профилактическое облучение головного мозга является более значительным прогностическим фактором по сравнению с возрастом, полом, performance status, потерей веса перед началом лечения, стажем курения, лучевой терапией грудной клетки и количеством курсов химиотерапии.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.regmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru



свежий подход

сайт для практикующих
врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по различным опухолевым заболеваниям в разделе «Онкология».

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!