

ЛЕКЦІЯ

М.І. Пилипенко

Паліативна радіотерапія

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України, Харків

Palliative radiotherapy

Залежно від анатомічної локалізації неконтрольоване зростання первинної чи метастатичної пухлини може спричиняти численні тяжкі наслідки, такі як крововиливи, кістковий чи вісцеральний біль, паралічі, асфіксія тощо. Роль радіотерапії в полегшенні таких станів досить добре визначена.

Паліативне променеве лікування проводять індивідуалізовано, з огляду на такі чинники, як соматичний загальний стан хворого, поширеність ураження, передбачувана тривалість життя, попереднє лікування, користь для хворого та вартість. Зрозуміло, що мало сенсу в п'ятижневному курсі радіотерапії для пацієнта, очікувана тривалість життя якого складає 3 місяці. Загальним правилом є перевага за ефективністю курсу радіотерапії перед іншими засобами. Беруть до уваги також такі чинники, як термін позитивного ефекту від лікування, гострі сторонні (небажані) ефекти і необхідність повторного лікування.

Кісткові метастази

У термінальних стадіях онкологічного захворювання в 70 % хворих виявляють метастази в кістяк (дані автопсій). Найчастіше в кістки метастазують ракові пухлини грудей, простати, легень, щитоподібної залози і нирок. Рідше буває метастазування раку підшлункової залози, шлунка, товстої кишки, яєчників, стравоходу. Із неепітеліальних пухлин у кістяк метастазують також меланоми і лімфоми.

Симптоми метастазів у кістки: кістковий біль, спонтанний перелом і неврологічні розлади за метастазів у хребет або ж спинний мозок та череп з ураженням черепних нервів. Пухлини можуть також поширитися із м'яких тканин на кісткові структури.

При підозрі на кісткові метастази на основі анамнезу, фізикального та біохімічного дослідження виконують остеосцинтиграфію. За наявності значної деструкції кісткової тканини (50 % маси і більше) місце метастазу виявляється також на оглядовій рентгенограмі. Чутливішою щодо виявлення метастазів пухлини у кістки порівняно з остеосцинтиграфією є МРТ.

Кісткові метастази за рентгенологічними ознаками розподіляють на *остеолітичні*, *остеобластичні* та *змішані*.

Така морфологічна особливість метастазів, зазвичай, пов'язана з характером клітинної кінетики основної пухлини: повільно зростаючі пухлини, як наприклад, рак простати, дають остеобластні метастази, і навпаки, метастази пухлини зі швидко проліферуючою клітинною популяцією мають морфологічні ознаки остеолітичних (наприклад, метастази раку груді чи легені).

При множинній мієломі результати радіонуклідного дослідження можуть бути хибно-негативними, оскільки поряд з деструкцією кісток пухлиною відбувається формування нової кісткової тканини приблизно з такою ж швидкістю, як і руйнування.

Кісткова біопсія необхідна, коли є потреба: а) підтвердити діагноз метастазу у випадках окультної первинної пухлини і б) документувати метастатичний характер ураження кістки (кісток) у пацієнтів звилікуваною первинною пухлиною (рецидив онкологічного процесу у вигляді віддалених кісткових метастазів).

З лабораторних тестів виконують аналіз на вміст у сироватці крові кальцію, лужної та кислоти фосфатази і простатичного специфічного антигену.

У понад 50 % випадків метастази руйнують кортикальний шар кістки, що створює ризик патологічного перелому, особливо якщо це стосується довгих трубчастих кісток. При ураженні тіл хребців їх переломи можуть виникати також при руйнуванні губчастої тканини.

Усім хворим на період лікування слід рекомендувати уникати навантаження на уражені кістки, а також проводити профілактичну фіксацію за допомогою ортопедичних пристроїв або ж внутрікісткових стрижнів та зовнішньокісткових пластин. Такі хірургічні заходи запобігають гіперкальціємії, збільшують можливість рухів, що, в свою чергу, зменшує вірогідність розвитку пролежнів. Анестезіологи мають подбати про забезпечення тривалого знеболення зони кісткових метастазів. У хворих на рак простати чи легені полегшення болів часто дає гормонотерапія, особливо хемотерапія.

Використання променевої терапії можливе у три різні способи:

- а) локальне опромінення ураженого осередку;
- б) напівтотальне опромінення (опромінення половини тіла пацієнта);
- в) системне опромінення.

Зазвичай використовують локальне опромінення ділянки метастазу, яке дає швидкий і стійкий ефект знеболення, механізм якого досі достоту не встановлений. Важливе значення може мати зменшення пухлини (механічне подразнення больових рецепторів), але цим неможливо пояснити швидкість появи знеболення (в межах 24 годин після першого ж сеансу опромінювання).

Місцеве опромінення рекомендується обмежити об'ємом ділянки кісткового болю (кілька сантиметрів або 1–2 тіла хребців). Надто важливо зважити на толерантність нормальних тканин, попередні курси опромінювання ділянки, яка обирається для променевого знеболювання, та на синхронну хемотерапію.

Пропонують різні режими фракціонування опромінювання. Встановлена еквівалентна ефективність короткого курсу низькодозного опромінення (5 фракцій — 15 Гр) порівняно з пролонгованим і більш агресивним (15 фракцій — 40,5 Гр). Понад 90 % хво-

рих відзначили полегшення болю, а у 54 % з них відбулося повне знеболення.

У США найбільш поширені режими — 30 Гр за 10 фракцій та 20 Гр за 5 фракцій, але перевага віддається другому режиму.

Напівтотальне опромінювання

Пацієнти з метастазами в кількох ділянках кісткової системи, серед яких найбільш болісними є метастази в ребра, плечовий пояс, шийно-грудний відділ хребта та череп, можуть піддаватись терапії великими переднім та заднім полями, що охоплюють верхню половину тіла, використовуючи верхній край крила клубової кістки як нижню межу терапевтичних полів. У зв'язку з включенням у поля опромінювання верхньої частини черевної порожнини і легень для запобігання нудоті й гіпотензії бажано проводити премедикацію із залученням гідратації, кортикостероїдів та антиеметиків. Необхідне також екранування щитоподібної залози. Голова виключається з опромінювання за відсутності її метастатичного ураження.

Сумарна доза опромінення зазвичай обмежується 6–7 Гр.

За наявності кісткових поширених метастазів з больовим синдромом у поперековий відділ хребта, таз та нижні кінцівки може бути використано опромінювання нижньої половини тіла. Премедикацію в цьому разі зазвичай не проводять.

Таке опромінення полегшує біль у 73 % хворих, а в 19 % — усуває повністю.

Угамування болю приблизно половина хворих відчуває вже протягом 48 годин, а 80 % — протягом тижня. Це становить контраст з локальним режимом опромінювання, за якого середній час полегшення болю становить 3 тижні. Найбільша разова доза — 8 Гр.

Хоча ступені загальної відповіді на місцеве опромінювання і опромінювання нижньої половини тіла приблизно однакові, все ж за методики локального опромінювання майже повне знеболювання буває частішим, крім того, опромінювання половини тіла значніше пригнічує кровотворення — воно спричиняє виражену лейкопенію і тромбоцитопенію протя-

гом 2–4 тижнів по завершенні процедури. Єдиною перевагою останньої методики радіотерапії є більш стабільний знеболювальний ефект: біль відновлюється приблизно у 13 % хворих проти 54 % при місцевій радіотерапії.

Системна радіотерапія

Стронцій-89 є радіонуклідом, придатним для системної радіотерапії з паліативною метою для вгамування болю від кісткових метастазів. Це — хемічний аналог кальцію, тому після внутрішнього введення накопичується в кістках, переважно в осередках метастатичного ураження, позаяк руйнування метастатичною пухлиною кісткового матриксу супроводжується, зазвичай, реактивним підсиленням функцій остеобластів. Збільшення накопичення Sr-89 у ділянках ураження кісток можна досягти попереднім введенням біфосфонатів.

Вводять препарат Sr-90 «Метастрон» внутрішньо активністю 400 МБк, що забезпечує дозу опромінення метастатичної пухлини в діапазоні 20–40 Гр. Це значнішої редукції метастатичної пухлини і відповідно значнішого знеболювання можна досягти комбінуванням в/в введення метастрону з одночасним зовнішнім локальним опромінюванням осередків метастазів гамма-випроміненням або фотонами високої енергії лінійних прискорювачів (6 MeV).

Оскільки Sr-89 випромінює бета-частинки з малою енергією, хворі після внутрішньої ін'єкції метастрону не становлять загрози для медичного персоналу чи членів родини. Зрозуміло, що необхідна рутинна гігієна щодо сечі таких хворих, про що хворого необхідно повідомити.

Для лікування метастазів у кістяк, особливо гормонорезистентної пухлини простати, можна застосовувати з високою ефективністю також фосфор-32 у вигляді ортофосфату натрію, що вводять також внутрішньо і з такою ж активністю, як і Sr-90. Але при застосуванні P-32 для паліативного опромінювання кісткових метастазів біфосфонати не використовують.

Вадю P-32 порівняно із Sr-89 є мієлотоксичність, що необхідно враховувати при його використанні!

Пухлинна інфільтрація оболонок мозку і нервів

Проростання пухлини ззовні в оболонки головного і спинного мозку, мозкові і периферичні нерви спричиняється до обструкції циркуляції рідини з наступною інвазією структур мозку та нервів. Результатом такого поширення пухлинного процесу може стати зростання внутрічерепного тиску, інсульт, геміпарез або неврологічні розлади. Зазвичай такі явища спостерігаються при гострих лімфоцитарних лейкеміях (ГЛЛ), лімфомах і карциномах, особливо — при раках груді і легень. Подібні випадки частішають у зв'язку з підвищенням ефективності хемотерапії, яка останнього часу значно продовжує життя онкологічних хворих, особливо з гематологічними злоякісними процесами.

Зазвичай рішення щодо застосування паліативної радіотерапії в розглянутій клінічній ситуації приймають на основі точного діагнозу, що ґрунтується на обов'язковому урахуванні клінічних (неврологічних) обстежень хворого. Лабораторне дослідження СМР має включати визначення клітинного складу, вмісту білків і глюкози. Вимірюють також її тиск. МРТ-дослідження застосовують для оцінки розміру і поширеності пухлини на анатомічні структури головного і спинного мозку.

Радіотерапію починають невідкладно після встановлення діагнозу. Опромінюють безпосередньо лише ділянку найбільшого об'єму новоутвору або екстрадуральної компресії, встановленої на мієлограмі. Дози і фракціонування вибирають залежно від гістологічної структури пухлини. Але, як правило, доза становить 20–40 Гр за 2–4 тижні.

Неліковані пацієнти з таким процесом гинуть, переважно, протягом 6 тижнів після діагностування.

Радіотерапевтичне лікування лейкемічних інфільтрацій мозку дає повне або майже повне зникнення неврологічних розладів. У таких хворих ураження ЦНС контролюють у переважній більшості випадків, поки вони не гинуть від системного процесу. Ураження ЦНС метастазами раку груді чи легень, на жаль, помірно відгукуються на радіотерапію, і неврологічні

розлади у таких хворих ліквідуються дещо більш ніж у 50 % випадків.

Ускладненнями радіотерапії пухлинних уражень ЦНС можуть бути асептичний менінгіт і некротична лейкоенцефалопатія. Остання частіше виникає при поєднанні радіотерапії з хемотерапією у високих дозах.

Метастази в головний мозок

Частість виявлення метастазів у мозок варіює в межах 9–45 % випадків злоякісних пухлин, що залежить від методу виявлення, місця первинної пухлини та гістології. За даними аутопсій їх знаходять в середньому у 18 % померлих онкологічних хворих.

Найчастіше першоджерелом метастазів у головний мозок є рак легені — більше 50 % випадків, частість метастазів із раку груді — 15 %, із колоректального раку — 6 % та 5 % — із інших локалізацій (нирка, меланома). У 10 % випадків метастазів у мозок первинна пухлина залишається не встановленою.

Швидкість розвитку неврологічних розладів великою мірою залежить від локалізації і агресивності метастазу в головному мозку. Лише менш як у 10 % хворих клінічні ознаки мозкових метастазів відсутні («німі» метастази).

Успіх лікування залежить від таких головних прогностичних факторів: 1) індекс Карновського ≥ 70 , 2) відсутність чи контроль первинної пухлини, 3) вік пацієнта ≤ 60 років і 4) обмеженість метастазу. Медіана виживаності хворих з наявністю усіх чотирьох чинників становить приблизно 7 місяців.

Важливим (обов'язковим) є біопсійне підтвердження метастатичної природи ураження за обставин, коли:

- первинна пухлина невідома,
- великий часовий інтервал від діагностики первинної пухлини до виявлення метастазу і наявний солітарний метастаз.

Виявляють метастази головного мозку КТ-чи МРТ-дослідження, які мають приблизно однакову чутливість, але МРТ здатна виявити дрібніші деталі метастатичного ураження. Диференціювати метастаз необхідно від геморагії, тромбозу судини, кістозного утворення і абсцесу.

Прийняття рішення щодо лікувальних заходів великою мірою залежить від кількості

осередків метастатичного ураження — чи він солітарний, чи їх декілька. Статистичні дані свідчать, що солітарні метастази зустрічаються приблизно з такою ж частістю, як і множинні. Частіше метастази локалізуються в лобних та тім'яних долях, ніж у скроневих чи потиличних. Цікаво, що у 50 % випадків солітарні метастази із пухлин тазових органів і шлунково-кишкового тракту спостерігаються в задній черепній ямці.

Перед початком радіотерапії метастазів у мозок усі хворі повинні отримувати дексаметазон. Зазвичай призначають засіб у дозі 16 мг/доб, яка може знижуватися до дози, здатної полегшувати клінічні прояви метастазу. Якщо пацієнт відчуває швидке наростання клінічних проявів й існує загроза розвитку мозкових розладів, необхідно застосувати внутрішню дегідратацію.

Найчастіше використовуваним режимом опромінювання метастазу в головний мозок є СОД 30 Гр протягом 2 тижнів (10 фракцій). Цей режим за результатами кращий, ніж 50 Гр за 4 тижні.

В деяких центрах використовують короткий чи ультракороткий режими: 20 Гр за 5 фракцій (1 тиждень) та 10 Гр за 1 фракцію чи 12 Гр за 2 фракції. Результати таких скорочених режимів еквівалентні один одному та «класичному» режимові — 30 Гр за 10 фракцій.

За солітарного метастазу рекомендується, якщо це дозволяє загальний стан хворого, хірургічне його видалення з наступним післяопераційним опромінюванням.

Але найбільший шанс полегшення стану хворого, поліпшення якості його життя або навіть повного вилікування дають нові методи лікування:

- стереотаксична дистанційна радіотерапія (сучасні лінійні прискорювачі)

- та імплантація радіоактивних джерел у метастаз (зерна Au-198),

- синхронна радіохемотерапія.

Без лікування медіана виживаності хворих з метастазом(ами) у головний мозок становить 1 місяць. Лікування стероїдами продовжує життя приблизно до 2 місяців. Після хірургічного видалення пухлини з наступною радіо-

терапією 25 % хворих живуть понад 1 рік. Медіана виживаності пацієнтів, лікованих тільки опроміненням, становить приблизно 4–6 місяців, хоча 10 % живуть понад 2 роки.

Ускладненнями опромінення голови у дозі 20–30 Гр є тимчасова алопеція. Можуть спостерігатися також еритема шкіри і відчуття втоми. Постійна втрата волосся на ділянці опромінення буває після доз понад 30 Гр, особливо при синхронному проведенні хемотерапії. Атрофія мозку, мієлоенцефалопатія з ментальними та неврологічними розладами спостерігаються зрідка і не залежать від величини фракційної і сумарної доз, а також одночасної хемотерапії.

У віддалені терміни після радіотерапії метастазу головного мозку в дозі 30 Гр деменція може проявитися, як мінімум, у 10–15 % хворих.

Метастази в печінку

Відомо, що печінка є першим судинним фільтром для венозної крові, що відтікає від внутрічеревного шлунково-кишкового тракту. Тому найчастіше метастази печінки походять із пухлин товстої і прямої кишки, шлунка, підшлункової залози і дистальної частини стравоходу. Але пухлини інших органів: рак груді, легені, яєчників, сечового міхура, матки, меланому, лімфоми тощо також часто метастазують у печінку.

На автопсії хворих з термінальними стадіями злоякісних пухлин метастази в печінці виявляють у 50–75 % випадків. Ознаками печінкових метастазів бувають біль, нудота, блювання, анорексія, жовтяниця, асцит.

Інколи метастази в печінці можуть бути первинними проявами злоякісної пухлини невідомої локалізації.

При підозрі на метастатичне ураження печінки належить обов'язково виконати біохімічні лабораторні тести печінкових функцій, фізикальне обстеження (гепатомегалія, вузли в нижньому краї печінки).

Для візуалізації та диференціювання метастатичного ураження від осередкових утворів печінки іншої етіології (гемангіоми, кісти, абсцеси, вузлова гіпертрофія тощо) застосовують КТ, МРТ та УЗД. Зазвичай ці дослідження виконують із внутрішнім

контрастуванням, а УЗД — у доплер-режимі з кольоровим картуванням кровотоку.

Обов'язковою є також біопсійна морфологічна верифікація виявленого утвору, що здійснюється під контролем УЗ черезшкірно біопсійною голкою.

Множинні метастази свідчать про термінальну стадію онкологічного процесу і є протипоказанням для будь-яких радикальних лікувальних заходів. Інколи в таких випадках зважується можливість проведення хемотерапії як паліативного методу для полегшення на деякий час клінічних проявів деструкції печінки. Можливе застосування локальної термотерапії на печінку як нетоксичного методу, здатного призупинити прогресування метастазів.

Більш-менш значущі результати лікувальних заходів досягаються лише за солітарних метастазів у печінку.

Парціальна резекція ділянки печінки з метастазом дає 5-річну виживаність у понад 30 % випадків. Подібний результат буває досяжним, коли декілька метастазів скупчені в одному або суміжних сегментах печінки.

Запропоновано багато інших методів абляції солітарного метастазу (хемічні, радіоактивні, селективна обтурація печінкової артерії колоїдами тощо), зазвичай, обтяжливі для хворих з практично нульовою ефективністю щодо продовження життя.

Опромінювання печінки істотно вгамовує біль, редукує гепатомегалію і покращує печінкову функцію у 55–75 % хворих. Використовуються різні схеми радіотерапії: від СОД 21–24 Гр на печінку або ділянку метастатичного ураження за 7–8 фракцій (3 Гр фракція) протягом 2 тижнів до СОД 28 Гр за 14 фракцій протягом 3 тижнів.

Медіана виживаності після радіотерапії становить 4–6 місяців, а у пацієнтів з об'єктивними ознаками відгуку пухлини на радіотерапію виживаність становить до 9 і більше місяців.

Можливе застосування радіотерапії синхронно з хемотерапією (5-ФУ, адриаміцин, цисплатина). Істотне поліпшення результатів радіотерапії досягається при застосуванні пролонгованої (або неперервної) інфузії 5-ФУ.

Терапевтичне опромінювання печінки достоту добре переноситься хворими. Можлива легка нудота (20 % хворих), рідше вона буває значною (10 %).

Метастази неплазмоклітинного раку із пухлини невідомої локалізації

У 3–10 % пацієнтів першим проявом онкологічного захворювання є дистантні метастази в регіонарні лімфовузли, внутрішні органи, кістяк чи покривні тканини.

При ураженні внутрішніх органів, кісток чи покривних тканин треба шукати первинну пухлину насамперед у легенях, підшлунковій залозі, шлункові, товстій кишці, печінці чи нирках. Метастатичні аденокарциноми або недиференційовані карциноми в надключичних лімфовузлах можуть походити із грудей (з одночасною наявністю ураження аксилярних вузлів) або з шлунково-кишкового тракту і легені. Визначна роль патоморфолога в пошуку первинної пухлини, а далі — в оцінці її чутливості до гормон- чи хемотерапії (рак грудей, простати, варіанти дрібноклітинного раку легені, лімфоми і герміноми). Застосовують спеціальні барвники (PAS, муцин, сріблення, червоний конго), імуногістохімічні дослідження, виявлення гормональних рецепторів клітин пухлини, електронну мікроскопію. Певне значення мають також тести на пухлинні маркери.

Не рекомендовані для пошуку первинної пухлини рутинні методи рентгенодіагностики. Необхідні найбільш інформативні методи: КТ, мамографія, УЗД, ендоскопія (бронхоскопія, гастроскопія, цистоскопія, ректороманоскопія). Зважаються час, комфорт пацієнта і вартість обстеження.

Попри всі зусилля, первинна пухлина виявляється менш ніж у третини хворих.

Для осіб із поширеним метастатичним ураженням виживаність становить у середньому 2–7 місяців. Жінкам з аденокарциномою в аксилярних лімфовузлах, навіть якщо мамографія негативна і в грудній залозі не пальпується вузол, виконують мастектомію з наступними променевою та хемотерапією. У третини таких хворих патологоанатомічне дослідження виявить окультний рак груді.

Для жінок з дифузним аденоканцероматозом черевної порожнини рекомендується

хірургічне редукування пухлинного ураження з наступними циклами хемотерапії на основі цисплатини. При можливості додатково застосовують внутріпорожнинну променеви терапію з колоїдними радіонуклідами (колоїдне Au-198). За відносно чутливих до терапії захворювань, таких як лімфоми, екстрагональні герміногенні пухлини, рак яєчників, або якщо їх не можна виключити, розглядають доцільність застосування відомих схем хемотерапії, ефективних при таких захворюваннях. Додатково призначають гормонотерапію (рак простати, груді, яєчників).

Радіотерапія має бути використана в післяхемотерапевтичному періоді для закріплення чи підсилення успіху або ж як симптоматична терапія.

Надходження до редакції 04.03.2008.

Прийнято 05.03.2008.

Адреса для листування:
Пилипенко Микола Іванович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
АМН України,
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна