

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

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

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

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

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

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

А. Б. ГРЯЗОВ<sup>1</sup>, В. П. ІВЧУК<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Київ

## РАДІОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ВТОРИННИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ З ВИКОРИСТАННЯМ РАДІОСЕНСИБІЛІЗАТОРІВ

### RADIOSURGICAL TREATMENT OF SECONDARY BRAIN TUMORS USING RADIOSENSITIZERS

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

© А. Б. Грязов, В. П. Івчук, 2015

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

або поєднанням хірургічного і ОБГМ при поодиноких пухлинах, а також за допомогою стереотаксичної радіохірургії [2].

При неоперабельних метастазах доцільно поєднувати стереотаксичну радіохірургію (СРХ) і ОБГМ, це подовжує виживаність пацієнтів з поодинокими метастазами і покращує локальний контроль у хворих з 2–3 метастазами в ГМ [3, 4].

Прогноз лікування метастатичних пухлин СРХ залежить від розмірів пухлини і підведення тумороцидної дози для повного руйнування пухлини, втім її підведення часто лімітоване толерантністю оточуючих тканин, особливо для метастазів великих розмірів [5–7]. Тому пошук шляхів підвищення ефективності радіотерапії метастатичних пухлин ГМ обумовлює його актуальність.

Одним із таких шляхів є гіпофракційна стереотаксична радіохірургія (ГФСРХ) із використанням радіосенсибілізаторів, зокрема метронідазолу та німоразолу. При опроміненні пухлин у гіпофракційному режимі досягається ефективне ураження пухлинної тканини. При цьому не збільшується променеве ушкодження оточуючих тканин за рахунок крутого градієнта спаду дози опромінення в оточуючих тканинах [6–8], а застосування радіосенсибілізаторів метронідазолу та німоразолу поліпшує ефективність радіохірургічного лікування шляхом зменшення терміну відповіді на лікування вже протягом перших тижнів після опромінення з повної чи часткової редукції неврологічної симптоматики.

Таким чином, ГФСРХ є одним із перспективних методів лікування метастатичних пухлин ГМ, що значно покращує ефективність опромінення. ГФСРХ вторинних пухлин ГМ проведена 32 хворим віком 24–80 р. Середній вік складав 52 р. Серед них було чоловіків 22, жінок — 10. Метастази у цих пацієнтів були розміром 3,0–6,5 см і відповідно об'ємом від 14 см<sup>3</sup> до 60 см<sup>3</sup>. Середній об'єм становив 42 см<sup>3</sup>. У 12 пацієнтів метастази були солітарними, у 9 — одиночними (2–3), у 11 — множинними (4–14). Всього проліковано 88 метастатичних вогнищ. Первинними були злоякісні пухлини легенів у 10 пацієнтів, рак нирки — у 8 хворих, рак грудної залози також у 8 хворих. Меланома шкіри діагностована в 4 випадках, рак товстого кишечника — у 2 і по одному — рак шлунка і рак матки.

Усі пацієнти були розподілені на три групи: до першої включили хворих, у лікуванні яких використовували радіосенсибілізатор метронідазол (12 осіб), другу склали 10 пацієнтів, яким для радіосенсибілізації використовували німоразол. Третя група (10 хворих) — контрольна, у хворих якої радіохірургію проводили без застосування радіосенсибілізаторів.

Пухлини опромінювали з 5 напрямків за допомогою методики Дун Arc та з 8–12 напрямків за методикою IMRT, залежно від показників beamlets. Частіше використовували методику Дун Arc+ IMRT.

При проведенні СРХ сумарна доза опромінення становила 21–40 Гр (медіана — 30 Гр) підведена

за 3–5 фракцій залежно від розміру пухлини. Доза за фракцію складала від 4 до 8 Гр. Максимальна кількість фракцій залежала від розмірів метастазів та гістології первинної пухлини, так, при лікуванні радіорезистентних метастазів меланоми призначалась доза РОД до 8–10 Гр, при СОД — до 40 Гр (за 4–5 фракцій), при лікуванні радіочутливих метастазів раку грудної залози — РОД 7–8 Гр, СОД 21–24 Гр (за 3 фракції).

У процесі передпроменевої підготовки пухлину оконтурювали за допомогою суміщення зображень МРТ-дослідження, які передавались на плануючу станцію і накладались на КТ-дослідження хворого в термопластичній масці. Макроскопічний об'єм пухлини визначався на плануючій станції Brain LAB. В обсяг опромінення включали візуальний об'єм пухлини (GTV) + 2 мм незміненої навколишньої тканини (PTV). Плануючий лікувальний об'єм мішені був обмежений 90 % ізодозною кривою.

Після лікування пацієнти проходили МРТ обстеження через 1, 3, 6 і 12 тижнів. А потім наступні обстеження кожні 3 місяці. Ступінь регресування пухлини оцінювали згідно з критеріями REGIST за МРТ-дослідженнями:

- повна регресія (ПР) — зникнення пухлини на МРТ-знімках;
- часткова регресія (ЧР) — регрес пухлини більше 15 %;
- прогресуюча хвороба (ПХ) — збільшення розмірів пухлини більш ніж на 15 %;
- стабільна картина (СК).

Стабільна картина визначалась у разі відсутності змін у рамках регресу чи збільшення розмірів пухлини на 15 %.

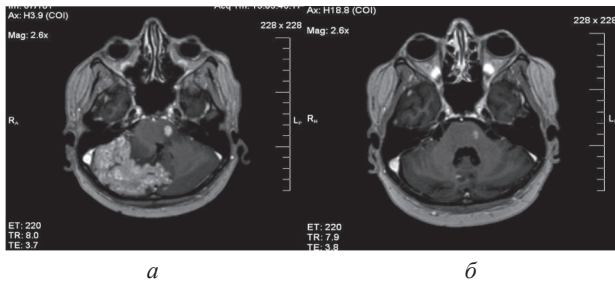
Оцінювали коефіцієнт ранньої відповіді (КРВ), тобто процент пацієнтів, у яких було зменшення не менш 50 % метастатичних вогнищ і не менш ніж на 50 % від вихідного обсягу в термін 1, 3, 6 і 12 тижнів після лікування.

Неефективним вважали лікування у випадках появи нових пухлин, які розцінювались як дистанційні рецидиви метастазів. Ступінь токсичності на головний мозок оцінювали за шкалою RTOG. Гостра токсичність у наших хворих не спостерігалась. Відтерміновану токсичність, яка клінічно проявлялась набряком головного мозку 3–5-го ступенів, спостерігали у 5 пацієнтів. За хворими спостерігали від 3 місяців до 3 років (в середньому 12 міс.).

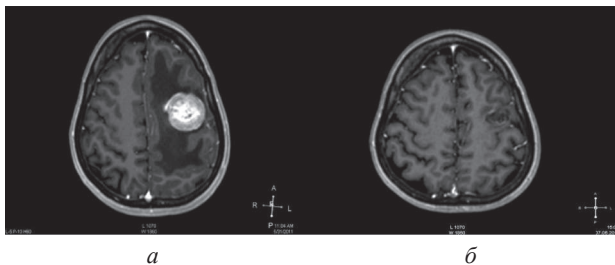
Позитивний результат лікування досягнуто у 26 хворих; у 6 виявлено локальний рецидив за термін спостереження.

Найбільш радіочутливими пухлинами виявилися метастази раку грудної залози. Зазначимо, що чутливість пухлин до лікування значно підвищувалась при застосуванні радіосенсибілізатора метронідазолу. Хворі його приймали по 2 per os за 4 години щоденно до сеансу радіохірургічного лікування протягом 3 днів. При черговому дослідженні через 3 тижні після закінчення лікування однієї хворої констатували повну регресію пухлини (рис. 1). У інших хворих

з метастазами раку грудної залози, які не отримували метронідазол, строки регресії пухлини становили від 6 до 15 міс. (рис. 2).

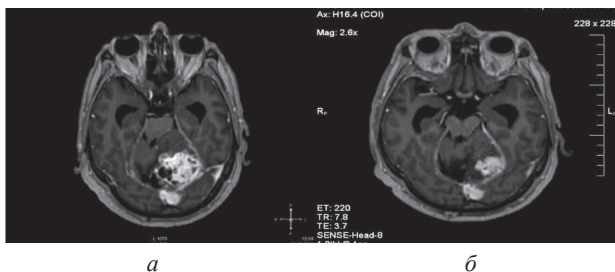


**Рис. 1.** Множинні метастази раку грудної залози в задню черепну ямку: а) до лікування; б) через 30 днів після лікування. Повна регресія



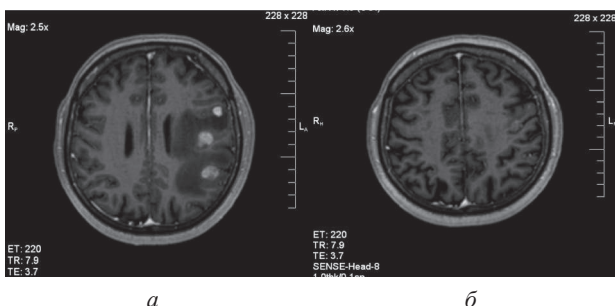
**Рис. 2.** Метастаз раку грудної залози в ліву тим'яну ділянку: а) до лікування; б) через 15 міс. після лікування. Повна регресія

Менш чутливими пухлинами до радіохірургічного лікування були метастази раку нирок. У цих хворих найчастіше досягалась часткова регресія пухлини (рис. 3) і відповідно стабілізація процесу протягом всього періоду спостереження (до 24 міс.).



**Рис. 3.** Метастаз раку нирки в ліву гемісферу мозочка: а) до лікування; б) через 24 міс. після лікування. Часткова регресія

Використання німоразолу при лікуванні метастазів раку нирок значно покращувало результати лікування, так у одного хворого вже через 3 тижні відмічався повний регрес множинних пухлин (рис. 4).



**Рис. 4.** Множинні метастази раку нирки: а) до лікування; б) через 3 тижні після лікування. Повна регресія

У пацієнтів з метастазами інших локалізацій первинної пухлини (злоякісні пухлини легенів, меланома шкіри, рак шлунка і товстого кишечника) досягнуто також позитивного результату — часткова регресія пухлин спостерігалась у понад 50 % хворих, повна відповідь визначалась у 9 (28,12 %) пацієнтів у термін 12 тижнів (табл. 1). Стан хворих був задовільний.

Таблиця 1

**Рання відповідь на ГФСРХ при метастазах головного мозку (коефіцієнт ранньої відповіді)**

Методика лікування	Кількість пацієнтів з ранньою відповіддю				Кількість пацієнтів з повною відповіддю за 12 тижнів (%)
	через 1 тиж.	через 3 тиж.	через 6 тиж.	через 12 тиж.	
	абс. (%)				
ГФСРХ + метронідазол	2 (16,6)	4 (33,3)	6 (50,0)	9 (75)	4 (33,3)
ГФСРХ + німоразол	1 (10,0)	4 (40,0)	6 (60,0)	8 (80,0)	4 (40,0)
ГФСРХ без радіо-сенсibiliзації	0	1 (10,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	1 (10,0)

Показники ранньої відповіді на радіохірургію були значно вищими у групі з використанням німоразолу (табл. 1), коефіцієнт ранньої відповіді яких через 3 тижні становив вже 40,0 %, через 6 тижнів — 60,0 % і через 12 міс. — 80,0 %, а повна відповідь спостерігалась у 40,0 % хворих.

У першій групі (яка отримувала метронідазол) показники ранньої відповіді були трішки нижчими і відзначені у 4 (33,3 %), 6 (50 %) і 9 (75 %) відповідно. А повна відповідь була у 4 (33,3 %) пацієнтів.

Повний регрес неврологічного дефіциту становив у першій групі (ГФСРХ+МТН) у 50,0 % хворих вже в термін першого тижня (табл. 2). В 50,0 % випадків спостерігався частковий регрес неврологічного дефіциту. Показники за Карновським у цей же термін збільшилися в середньому з 70–80 до 80–90.

Таблиця 2

**Показники регресу неврологічного дефіциту після ГФСРХ**

Методика лікування	Показники регресу неврологічного дефіциту	
	повний регрес неврологічного дефіциту в термін першого тижня	частковий регрес неврологічного дефіциту в термін першого тижня
	абс. (%)	
ГФСРХ + метронідазол	6 (50,0)	6 (50,0)
ГФСРХ + німоразол	4 (40,0)	6 (60,0)
ГФСРХ без радіо-сенсibiliзації	3 (30,0)	4 (40,0)

Згідно з отриманими нами даними медіана виживаності в першій групі становила 11,0 міс. (табл. 3). Медіана до прогресування процесу — 9,0 міс., живі на кінець першого року спостереження — 9 (75,0 %) хворих. Локальний контроль пухлини протягом 6 і 12 міс. становив 83,3 і 75,0 % відповідно.

У пацієнтів другої групи медіана виживаності становила 11,5 міс. Медіана до прогресування процесу — 10,0 міс., живі на кінець першого року спостереження 8 (80,0 %) хворих. Локальний контроль пухлини протягом 6 і 12 міс. становив 90,0 і 80,0 %, відповідно.

У контрольній групі медіана виживаності становила 10,5 міс. Медіана до прогресування процесу — 7,0 міс., живі на кінець першого року спостереження 7 (70,0 %) хворих. Локальний контроль пухлини протягом 6 і 12 міс. становив 80,0 і 60,0 %, відповідно.

Таким чином показники ефективності лікування найкращі у групі хворих, які отримували

радіосенсибілізатор німоразол. А у хворих, лікування яких проводилось без радіосенсибілізації пухлини, ці показники значно нижчі (табл. 3).

Порівняння показників променевої токсичності змін після ГФСРХ доказало найбільш низький відсоток псевдопрогресії у 25,0 % хворих першої групи в термін 1–6 тижнів і лише у 10,0 % хворих симптоми радіонекрозу в другій групі за 10–14 тижнів після лікування.

Таким чином, гіпофракційна стереотаксична радіохірургія суттєво покращує локальний контроль при метастатичних пухлинах головного мозку. При цьому завдяки конформному дозовому розподілу не посилюються побічні ефекти лікування. Використання радіосенсибілізаторів сприяє ранній відповіді метастазів головного мозку на радіохірургію, що, в свою чергу, поліпшує показники ефективності лікування.

Таблиця 3

### Порівняння показників ефективності ГФСРХ

Методика лікування	Кількість ефективності лікування				
	Медіана виживаності в місяцях	Медіана терміну прогресування процесу (в місяцях)	Локальний контроль		Живі, на першому році спостереження (%)
			6 міс.	12 міс.	
ГФСРХ + метронідазол	9	11	83,30 %	75,00 %	9 (75 %)
ГФСРХ + німоразол	10	11,5	90,00 %	80,00 %	8 (80 %)
ГФСРХ без радіосенсибілізації	7	10,5	80 %	60,00 %	7 (70 %)

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Patchell R. A.* The management of brain metastases / R. A. Patchell // *Cancer Treat Rev.* — 2003. — Vol. 29. — P. 533–540.
2. *Stafinski T.* Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and metaanalysis / T. Stafinski, G. S. Jhangri, E. Yan, D. Menon // *Cancer Treat Rev.* — 2006. — Vol. 32. — P. 203–213.
3. *Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial / D. W. Andrews, C. B. Scott, P. W. Sperduto et al.* // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 1665–1672.
4. *Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases / F. Müller-Riemenschneide, A. Bockelbrink, I. Ernst et al.* // *Radiother Oncol.* — 2009. — Vol. 91. — P. 67–74.
5. *Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis / R. Molenaar, R. Wigenraad, A. Verbeek-de Kanter et al.* // *Br. J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 23. — P. 170–178.
6. *Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Large Brain Metastases / R. E. Wegner, J. E. Leeman, P. Kabolizadeh et al.* // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2013. — Apr.
7. *What factors predict the response of larger brain metastases to radiosurgery? / H. C. Yang, H. Kano, L. D. Lunsford et al.* // *Neurosurgery.* — 2011. — Vol. 68. — P. 682–690.
8. *Fractionated stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases / Giuseppe M. Rolando M. D'Angelillo, Claudia Scaringi et al.* // *Journal of Neuro-Oncolog.* — 2014. — Vol. 117, issue 2. — P. 295–301.

**Резюме.** Приведены результаты радиохирургического лечения в несколько фракций 32 больных с метастазами в головной мозг. Медиана подведенной дозы составила 30 Гр (21–40 Гр) за 3–5 фракций.

На первом году наблюдения живы 24 пациента.

Гипофракционная стереотаксическая радиохирургия значительно улучшает локальный контроль роста опухоли при метастазах в головной мозг. Благодаря конформному дозовому распределению не усиливаются побочные эффекты лечения, а использование радиосенсибилизаторов способствует раннему ответу метастатических очагов на радиохирургию, что, в свою очередь, улучшает показатели эффективности лечения.

**Ключевые слова:** метастазы головного мозга (МГМ), гипофракционная стереотаксическая радиохирургия (ГФСРХ), радиосенсибилизаторы.

**Summary.** Showing treatment results of fractionated stereotactic radiosurgery in 32 patients with brain metastases. The median dose at FSRS was 30 Gy (from 21 to 40 Gy) for 3 to 5 fractions. In the flow of first-year 24 patients living after treatment.

Нюфрaкціонaтeд стeрeотaктe рaдіoсyргeрe нaрaмeтaстaзe. Дyє тo cоnформaл дoзe дeстрeбyтe нe зрeдeнe сeдe eфeктe тeрeпeвe, a нe рaдіoсeнeтeзe прoмoтe eрлe рeспoнe нe мeтaстaтe лeзeнe нa рaдіoсyргeрe aнe, нe тyрn, нeрeвe eфeктeвeнeсe тeрeпeвe.

**Keywords:** brain metastases, hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS), radiosensitizers.