

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13](#)

Текущий раздел: **Онкология**

Повторное лучевое лечение при диффузно растущих опухолях ствола мозга у детей.

Щербенко О.И.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/sherbenko1_v13.htm

Статья опубликована 30 ноября 2013 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ
Щербенко Олег Ильич – д.м.н., профессор, детское отделение ФГБУ «РНЦРР», тел. моб.
+7(916)573-4272, e-mail: Sherbenko@mail.ru

Резюме

Цель исследования: Оценить возможность и эффективность повторного лучевого или химиолучевого лечения диффузно растущих опухолей ствола мозга у детей.

Материал и методы. За 2004-2011 гг. проведено повторное лучевое или химиолучевое лечения 20 детей с диффузно растущими опухолями ствола мозга. Все дети ранее получали лучевую или химиолучевую терапию с облучением опухоли в суммарной дозе 50—55 Гр. Поводом к проведению повторного лечения было возобновление роста опухоли, подтвержденное клиническими и рентгенологическими данными. Интервал между окончанием первичного лечения и началом повторного колебался от 5 до 32 мес, медиана интервала 12 мес. У 10 больных повторная лучевая терапия сочеталась с адъювантной химиотерапией темозоламидом и у троих с бевацезумабом. Суммарные дозы повторного облучения у 10 больных составили менее 30 Гр, у 9 - 31-45 Гр и у одного 50 Гр.

Результаты. В процессе лечения состояние 5 больных, у которых имелись рентгенологические признаки деструкции опухоли, ухудшилось, и лечение было прервано. Медиана их продолжительности жизни составила 3,5 месяца. Для всех остальных, не имевших на МРТ признаков распада опухоли, получен положительный субъективный эффект в виде полной или частичной регрессии неврологических нарушений. В этой группе 6 мес. от начала второго курса пережили 93%, год 53%, 1,5 года 40%, 2 года 20% и пятилетний срок один больной, который живет уже 13 лет. В одном случае через 5 месяцев после повторного облучения в дозе 50 Гр выявлены симметричные очаги некроза в полушариях мозжечка в сочетании с продолженным ростом опухоли.

Заключение. Повторная лучевая или химиолучевая терапия при возобновлении роста диффузно растущих опухолей ствола мозга без признаков их распада позволяет в большинстве случаев улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных.

Ключевые слова: *Опухоли ствола мозга, повторная лучевая терапия*

Reirradiation treatment of diffuse brain stem tumors in children.

Shcherbenko O. , doctor of medical Sciences, Professor

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

117997, Moscow, Profsoyuznaya str. h.86

Summary

Objective: To evaluate the possibility and effectiveness of the reirradiation treatment of diffuse brain stem tumors in children.

Material and methods: For 2004-2011 repeated radiation treatment was performed in 20 children with diffuse brain stem tumors. All the children had previously received radiation therapy with irradiation of the tumor in a total dose of 50-55 Gy. The reason for conducting the re-treatment was the resumed tumor growth, proven by clinical and radiological data. The interval between the end of the initial treatment and the beginning of reirradiation ranged from 5 to 32 months, the median interval was 12 months. Re-irradiation therapy was combined with adjuvant chemotherapy: temozolomide in 10 patients and bevacizumab in three. Total dose of re-irradiation was less than 30 Gy in 10 patients, 31-45 Gy in 9 and 50 Gy in 1.

Results: In the process of treatment the condition of the 5 patients, who had radiological signs of the destruction of the tumor, worsened, and therapy was discontinued. Their median survival was 3.5 months. In all others, who had no MRI signs of the tumor destruction, a positive subjective effects were noted in the form of full or partial regression of neurological disorders. In this group 93% survived 6 months from the beginning of the second course, 53% survived one year, 40% - 1.5 years, 20% - 2 years. One patient survived over five-year period, he has lived for 13 years. In one case, 5 months after the re-irradiation at a dose of 50 Gy, symmetric foci of necrosis in the cerebellar hemispheres were identified, combined with persistent tumor growth.

Conclusion: Repeated radiation therapy for the regrowth of diffuse brain stem tumors without signs of destruction can improve quality of life and increase survival in most cases.

Keywords: Tumors of the brain stem, repeated radiation therapy, children.

Оглавление:

Введение

Цель исследования

Материал и методы

Результаты и их обсуждение

Заключение

Выводы

Список литературы

Введение

Основными причинами неудач при лечении опухолей мозга у детей является местный продолженный рост при опухолях с небольшой потенцией к метастазированию и метастазирование при высоко злокачественных опухолях (Friedman et al., 1987). По литературным данным варианты лечебной тактики при рецидивах опухолей мозга у детей весьма разнообразны. Чаще всего используются химиотерапия, повторная лучевая терапия, в том числе с использованием внутритканевого метода, классического и гипофракционного наружного облучения, сочетание операции с лучевой терапией и химиотерапией, повторные операции (Halligan et al., 1996; Butowski et al., 2006; Flannery et al., 2009; Messahel et al., 2009; Fogh et al., 2010; Kano et al., 2010). При этом выбор метода терапии рецидивных опухолей сугубо индивидуален и зависит от гистологической формы и локализации опухоли, длительности ремиссии, технических возможностей клиники, состояния больного.

Количество работ, посвященных использованию повторной лучевой терапии при рецидивах опухолей мозга невелико, но они демонстрируют ее возможность и сравнительную безопасность. Так, в работе (Bakst et al., 2011) из 13 больных медуллобластомой, подвергшихся повторной лучевой терапии, только в одном случае развился бессимптомный некроз мозга. В работе (Silbergeld et al., 1992) повторное облучение по поводу рецидива астроцитомы не привело к развитию повреждений в течение трех лет наблюдения. В то же время, авторы работы (Koot et al., 2007) описывают случай некроза мозга у больной, подвергшейся повторному облучению в дозе 25 Гр через 28 лет после первичной лучевой терапии в дозе 54 Гр.

Среди всех локализаций опухолей мозга у детей особое место занимают инфильтративно растущие опухоли ствола мозга, составляющие около четверти всех новообразований задней черепной ямки. Будучи неоперабельными, они являются объектом применения консервативных методов – лучевой и химиотерапии. Для большинства больных эти методы дают лишь временное улучшение в виде уменьшения выраженности неврологической симптоматики и некоторого уменьшения размеров опухоли с возобновлением ее роста через несколько месяцев (Щербенко и др., 2012). Отсутствие

других возможностей помощи больным при возобновлении роста опухоли часто заставляет возвращаться к идее повторных курсов облучения, поскольку при первичном лечении этим методом удавалось получить хороший субъективный эффект. Основным препятствием к использованию повторного облучения является опасение получить лучевой некроз ствола мозга, однако, по данным авторов работы (Wolff et al., 2012) именно повторное облучение позволяет получить лучший результат по сравнению с результатами применения 26 различных химиопрепаратов.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Цель исследования: Оценить возможность и эффективность повторного лучевого или химиолучевого лечения диффузно растущих опухолей ствола мозга у детей.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материал и методы

За 2004-2011 гг. годы повторная ЛТ или химиолучевая терапия проведена 20 больным с продолженным ростом опухоли ствола мозга. У 17 пациентов основной массив опухоли локализовался в области моста и у 3 - в области зрительных бугров. Среди наблюдавшихся больных было 14 мальчиков и 6 девочек в возрасте от 4 до 16 лет, медиана возраста 7,5 лет. У всех исходно имелся неоперабельный процесс, вследствие инфильтративного характера роста опухоли с распространением у части больных на полушария мозжечка и ножки мозга. Первичное лечение всех больных заключалось в использовании дистанционной лучевой терапии в дозах от 50 до 60 Гр (табл.1), при этом у одного пациента суммарная очаговая доза составила 50 Гр, у 18 - 55 Гр и у 1 – 60 Гр. Лучевая терапия проводилась на гаммаустановке или фотонным излучением линейного ускорителя с двух встречных боковых полей на область опухоли с включением в зону РТВ окружающих тканей, отступя 2 см от краев рентгенологически видимой опухоли. У 12 больных в комплекс первичного лечения включалась адьювантная химиотерапия темозоломидом в дозировке 75 мг на кв.м. в дни процедур облучения и у 4 - комбинация винкристина 1,5 мг на кв.м. еженедельно с CCNU 100 мг на кв.м. однократно. Первичное лечение у всех 20 больных анализируемой группы позволило получить положительный результат в виде уменьшения выраженности или полной регрессии неврологических нарушений и у части - некоторого сокращения размеров опухоли. После окончания первичной лучевой или химиолучевой терапии 11 больных получали монокимиотерапию темозоломидом в виде от одного до 6 5-дневных циклов каждые 28 дней в разовой дозе 150-200 мг на кв.м.

После окончания запланированного лучевого или химиолучевого лечения больные находились под динамическим наблюдением с выполнением МРТ головного мозга через 1-3-6-12 месяцев. В ближайшие сроки (в интервале 4-8 недель) после химиолучевой терапии у 13 больных наблюдались симптомы пострadiационной энцефалопатии в виде головной боли, тошноты и рвоты. Эти явления успешно купировались назначением десаметазона и диакарба или фуросемида в дозировках, зависящих от выраженности симптомов.

Поводом к обсуждению необходимости повторного лечения в больных данной группы послужило то, что в сроки от 5 до 32 месяцев (табл.1) (медиана срока 10 месяцев) наблюдались клинические и рентгенологические признаки возобновления роста опухоли при состоянии больного, оцениваемом по шкале Карновского не менее чем в 70 баллов.

Таблица 1 .Длительность безрецидивного интервала после первичного лечения

Интервал между окончанием первичного лечения и началом второго курса (месяцы)	Число больных	%
5-6	3	15,0
7 – 9	6	30,0
10-12	6	30,0
13-18	4	20,0
42	1	5,0
В С Е Г О	20	100,0

Возобновление роста опухоли выражалось возвратом неврологических нарушений и подтверждалось при МРТ головного мозга наличием признаков увеличения объема опухоли, появлением или увеличением размеров кистозных образований. У 5 больных рецидив заболевания был подтвержден ПЭТ головного мозга с метионином.

Методика лучевой терапии, применяемая при втором курсе, была идентична использованной при первом: два боковых встречных поля центрированных на область опухоли с включением 1,5 -2 см окружающих тканей. Лечение начиналось с разовых очаговых доз 0,5 – 1 Гр с увеличением до 1,8-2 Гр в течение 2-3-х дней. Суммарные дозы составляли от 15 до 50 Гр (табл.2).

Таблица 2.Суммарные дозы лучевой терапии при повторном лечении

Суммарные дозы лучевой терапии (Грей)	Число больных	%
---------------------------------------	---------------	---

15-30 Гр	10	50,0
31-45 Гр	9	45,0
50 Гр	1	5,0
Всего	20	100,0

В качестве сопроводительной терапии использовался дексаметазон, диакарб и препараты калия в дозировках, определяемых клинической ситуацией. У 10 больных (50%), ранее не получавших химиотерапию, повторная лучевая терапия проводилась в сочетании с химиотерапией темозоламидом из расчета 75 мг на кв.м. 5 дней в неделю и в трех случаях дополнительно выполнялось по 2 введения бевацепумаба.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Результаты и их обсуждение

Состояние 5 больных (25%) в процессе лечения ухудшилось, вследствие усиления перитуморального отека и распада опухоли. При анализе этих случаев установлено, что у всех 5 больных в момент начала повторного курса лечения имели место признаки деструкции опухоли с образованием кистозных полостей.

Переносимость повторного лечения в 15 случаях, в которых рентгенологически не имелось распада опухоли, была удовлетворительной, общих и местных лучевых реакций не наблюдалось. В результате повторного курса лучевой или химиолучевой терапии уменьшение выраженности неврологических симптомов достигнуто у всех 15 больных, закончивших лечение.

При дальнейшем динамическом наблюдении все 5 больных, у которых в процессе лечения наступило ухудшение, умерли в течение 6 месяцев, их средняя продолжительность жизни составила 3,5 мес. Среди 15 больных, закончивших лечение, 6-месячный срок после начала повторной терапии пережило 14 детей (93%), годичный - 8 (53%), 1,5 года - 6 (40%), 2 года - 3 больных (20%) и 5 лет - один больной. У одного больного через 4 месяца после повторного облучения в дозе 50 Гр развился очаговый некроз в полушариях мозжечка на фоне продолженного роста опухоли.

Из 20 больных в течение срока наблюдения умерли 16 и продолжают находиться под наблюдением 4 пациента в сроки от 2 до 12 лет. Средняя продолжительность жизни для закончивших программу лечения, без учета ребенка, пережившего 5-летний срок, составила 14 мес. Причиной смерти во всех случаях было местное прогрессирование опухоли с образованием в ней зон деструкции.

Представляет интерес наблюдение за больным, пережившим пятилетний срок:

Больной X, 1997 г.р. В 1999 г., в возрасте 2 г. 3 мес стал жаловаться на головные боли, тошноту и рвоту. При МРТ головного мозга в области моста выявлена диффузно растущая не контрастируемая опухоль, деформирующая контуры моста и сдавливающая водопровод и 4-й желудочек без нарушения ликвородинамики. По заключению нейрохирургов опухоль неоперабельна. Больному проведена локальная лучевая терапия в СОД 55 Гр в сочетании с химиотерапией CCNU однократно 100 мг на кв.м. и винкристином 1,5 мг на кв.м раз в неделю №5. В результате достигнута регрессия неврологических нарушений. При контрольной МРТ через месяц после окончания лучевой терапии констатировано некоторое уменьшение размеров опухоли. В течение 3,5 лет состояние оставалось стабильным, при периодических обследованиях с выполнением МРТ признаков роста опухоли не отмечалось. В 2003 г. вновь стали нарастать неврологические нарушения в виде нижнего парапареза. При МРТ констатировано возобновление роста опухоли преимущественно в полость 4-го желудочка. В НИИНХ им. Н.Н.Бурденко экзофитный компонент опухоли был удален. При гистологическом исследовании выявлена пилоцитарная астроцитома. Поскольку имелся остаток опухоли, больному была проведена повторная лучевая терапия в СОД 45 Гр с достижением частичной регрессии стволовых нарушений в виде уменьшения гнусавости голоса, нормализации акта глотания. Сохранились явления нижнего парапареза. При дальнейшем динамическом наблюдении состояние больного остается удовлетворительным. Сохраняющиеся явления нижнего парапареза и гнусавость голоса не помешали закончить полный курс школьного обучения. При контрольных МРТ в Варолиевом мосту определяется несколько мелких кист, контуры его незначительно деформированы, ликвородинамика не нарушена.

При дифференцированном анализе продолжительности жизни в зависимости от локализации опухоли установлено, что наиболее благоприятный прогноз был при опухоли, локализованной на границе с продолговатым мозгом и опухоли зрительного бугра. Продолжительность второй ремиссии коррелировала с длительностью первой ремиссии: двухлетний срок пережили больные, у которых ремиссия была более года. Это можно расценить как проявление ведущей роли в прогнозе биологических особенностей опухоли.

Наиболее частым вариантом последующего развития опухоли после повторного облучения была ее кистозная трансформация, природу которой без данных аутопсий оценить невозможно. Теоретически этот процесс можно расценить как проявление некроза опухоли под влиянием лучевой терапии.

Вклада адьювантной химиотерапии в результат повторного лечения установить не удалось.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Заключение

Повторная лучевая или химиолучевая терапия при возобновлении роста диффузной неоперабельной опухоли ствола мозга в большинстве случаев позволяет получить непосредственный положительный эффект в виде полной или частичной регрессии неврологических нарушений. В большинстве случаев она не имеет радикального эффекта, но позволяет улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Выводы:

1. Повторная лучевая терапия при возобновлении роста неоперабельных инфильтративных опухолей ствола мозга в большинстве случаев позволяет получить удовлетворительный непосредственный эффект в виде полной или частичной регрессии неврологических нарушений и увеличить продолжительность жизни больных.
2. Длительность повторной ремиссии зависит от биологических свойств опухоли. Она прямо коррелирует с длительностью первой ремиссии.
3. При наличии рентгенологических признаков деструкции опухоли повторная лучевая терапия связана с высоким риском отека и дальнейшего распада опухоли.
4. Показаниями к повторной лучевой терапии могут быть: длительность первой ремиссии не менее 5 мес., отсутствие симптомов распада опухоли, общее состояние больного, оцениваемое не менее 70 баллов по шкале Карновского.
5. Возможный риск развития лучевых повреждений после повторного облучения в дозе 45 Гр не сопоставим с реальной опасностью активно растущей опухоли.
6. Эффективность и целесообразность сочетания повторного облучения с адьювантной химиотерапией подлежит дальнейшему исследованию

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. Щербенко О.И., Зорина Е.В., Зелинская Н.И. и др. Диффузно растущие опухоли ствола мозга как модель для оценки современных возможностей консервативного лечения неоперабельных глиом головного мозга. *Детская онкология*. 2012. №3. С.71-74.
2. *Bakst RL, Dunkel IJ, Gilheeny S, et al. Reirradiation for recurrent medulloblastoma.*

Cancer. 2011 V.117.N 21.P.:4977-4982.

3. Butowski NA, Sneed PK, Chang SM. Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma.// J Clin Oncol. 2006. V24. N8. P.1273-1280.

4. Flannery T, Kano H, Martin JJ, et al. Boost radiosurgery as a strategy after failure of initial management of pediatric primitive neuroectodermal tumors.// J Neurosurg Pediatr. 2009 V.3. N 3. P. 205-210.

5 Fogh S.E., Andrews D. W., Glass J, et al Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy: An Effective Therapy for Recurrent High-Grade Gliomas. // J Clin Oncol. 2010. V 28. N27. P. 4280.

6. Friedman HS, Oakes WJ. Recurrent brain tumors in children.// Pediatr Neurosci. 1987. V.13 N5.P.233-241.

7. Halligan JB, Stelzer KJ, Rostomily RC, et al. Operation and permanent low activity 125I brachytherapy for recurrent high-grade astrocytomas.// Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996. V. 35.N3. P. 541-547.

8. Messahel B, Ashley S, Saran F, et al. Relapsed intracranial ependymoma in children in the UK: patterns of relapse, survival and therapeutic outcome.// Eur J Cancer. 2009. V.45. N10. P.1815-1823.

9. Kano H, Yang HC, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery for pediatric recurrent intracranial ependymomas.//J Neurosurg Pediatr. 2010. V.6. N5. P.417-423.

10.Koot RW, Stalpers LJ, Aronica E,Cerebral necrosis after 25Gy radiotherapy in childhood followed 28 years later by 54Gy radiotherapy.// Clin Neurol Neurosurg. 2007 . V.109.N7. P.607-612.

11. Silbergeld DL, Griffin BR, Ojemann GA. Reirradiation for recurrent cerebral astrocytoma.// J Neurooncol. 1992. V.12. N2. P.145-151.

12. Stalpers LJ, Aronica E, et al. Cerebral necrosis after 25Gy radiotherapy in childhood followed 28 years later by 54Gy radiotherapy.// Clin Neurol Neurosurg. 2007. V.109. N.7. P.607-612.

13. Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, et al.Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center experience.// J Neurooncol. 2012 . V.106. N2. P. 391-397.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

© [Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)