

Результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии в паллиативном лечении метастатических опухолей головного мозга по данным Челябинского областного клинического онкологического диспансера

Г.Г. Бобкова^{1,2}, А.В. Важенин¹, Е.Ю. Кандакова², А.И. Кузнецова^{1,2}, И.А. Важенин², З.З. Мунасипов³

¹Кафедра онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск;

²радиологическое отделение № 3 ГБУЗ ГЛПУ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»;

³хирургическое отделение ФГУЗ «Центральная медико-санитарная часть № 15», г. Снежинск Челябинской области

Контакты: Гульнара Габдуляновна Бобкова gulnaramedic@mail.ru

Проанализированы отдаленные результаты стандартной лучевой терапии (ЛТ) (153 пациента) и сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) (24 пациента) в комбинированных программах лечения. Использование плотноионизирующего излучения в рамках паллиативных комбинированных программ при радиорезистентных опухолях, к которым относятся метастазы в головной мозг, увеличивает продолжительность жизни и повышает ее качество. Выживаемость при СФНТ составила 10–24 мес во всех программах лечения; в контрольной группе при самостоятельной ЛТ – 4–6 мес, при комбинированном лечении 7–11 мес.

Ключевые слова: нейтронная терапия, метастазы в головной мозг, паллиативное лечение

Results of concomitant photon-neutron therapy in the palliative treatment of metastatic brain tumors according to the data of the Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary

G.G. Bobkova^{1,2}, A.V. Vazhenin¹, E.Yu. Kandakova², A.I. Kuznetsova^{1,2}, I.A. Vazhenin², Z.Z. Munasipov³

¹Department of Oncology, Radiodiagnosis and Radiotherapy, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk;

²Radiology Department Three, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Dispensary;

³Surgical Department, Central Medical Sanitary Unit Fifteen, Snezhinsk, Chelyabinsk Region

The authors analyzed the long-term results of standard radiotherapy (RT) in 153 patients and those of concomitant photon-neutron therapy (CPNT) in 24 patients in the combined treatment programs. The use of densely ionizing radiation in combined palliative programs for radio-resistant tumors, that include brain metastases, increased survival and improved quality of life. The survival after CPNT was 10–24 months in all the treatment programs: in the control group, that after RT and combined treatment was 4–6 and 7–11 months, respectively.

Key words: neutron therapy, brain metastases, palliative treatment

Метастазы в головной мозг составляют 20–30 % всех интракраниальных новообразований и не менее 8 % общего числа опухолей, и эти цифры продолжают расти [4, 6, 15]. Онкологические больные с метастатическим поражением головного мозга представляют собой один из самых тяжелых контингентов лиц в системе онкологической службы [12]. С появлением современных методов обследования, с ростом числа злокачественных опухолевых заболеваний, с увеличением продолжительности жизни онкологических больных и, как следствие, повышением вероятности метастазирования стало ясно, что в настоящее время заболеваемость вторичными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составляет около 14 на 100 тыс. населения в год, т.е. превосходит заболеваемость первичными опухолями

ЦНС в 5–10 раз [5, 11]. По данным статистических исследований, проведенных в США и Европе, прижизненная диагностика метастазов в общей популяции онкологических больных составляет 13–20 %, а смертность от вторичного опухолевого поражения ЦНС достигает 70 тыс. ежегодно [14]. По данным аутопсии, от 24 до 45 % всех больных раком имеют интракраниальные метастазы [13]. Зачастую на момент осмотра данные пациенты имеют тяжелое общее состояние с угрозой развития смертельных для жизни осложнений как со стороны организма, так и со стороны ЦНС, низкий показатель качества жизни, нередко требуют экстренной госпитализации и незамедлительного лечения. Согласно общестатистическим данным, медиана продолжительности жизни больных, не получаю-

щих лечения, не превышает 1 мес; при любом сочетании возможных методов лечения в среднем продолжительность жизни составляет 8–12 мес [11, 14]. Порог 2-летней выживаемости преодолевают только 8 %, а 5-летняя выживаемость составляет около 2 % [15, 16]. Качество жизни пациентов в течение всего этого периода времени в существенной степени зависит от выбранной тактики лечения.

Лечение больных с метастазами в головном мозге предусматривает междисциплинарный подход с обсуждением плана лечения онкологом, нейрохирургом, химиотерапевтом и радиологом. В настоящее время при лечении таких пациентов широко используются открытые нейрохирургические вмешательства, лучевая терапия (ЛТ), стереотаксическая радиохирургия и химиотерапия.

Причиной неудач лучевого лечения опухолей в ряде случаев является относительная резистентность новообразования к излучениям с низкой линейной передачей энергии, невозможность подведения к опухоли необходимой дозы из-за риска повреждения нормальных окружающих тканей [7, 8]. Радикально улучшить геометрические параметры распределения дозы, увеличить повреждающий эффект облучения возможно с помощью использования пучков ядерных частиц [1, 3, 9]. Почти все такие частицы слабо рассеиваются в тканях перед мишенью, имеют четко определенный пробег, малое поперечное рассеяние пучка; линейные передачи энергии возрастают по мере проникновения и достигают максимума на определенной глубине, что особенно актуально при лечении метастатических опухолей головного мозга. В настоящее время для ЛТ используются протоны, ионы углерода и нейтроны [3].

Принципиальным отличием нейтронной терапии от традиционных видов излучения является наличие радиобиологических преимуществ, позволяющих с успехом использовать ее в тех клинических ситуациях, где фотоны или электроны малоэффективны [8, 9]. К основным преимуществам относятся: слабая зависимость действия от насыщения клеток кислородом и фазы клеточного цикла, высокая эффективность повреждающего действия на клеточные мишени (большинство повреждений ДНК двухнитевые).

Нейтронная терапия в мире проведена более чем 30 тыс. больных [3]. Уже доказана высокая эффективность использования нейтронов для лечения больных различными видами сарком, опухолями головы и шеи, молочной железы, легкого, другими новообразованиями [2].

Несмотря на довольно большой объем проведенных исследований, вопрос о роли и месте дистанционной нейтронной терапии (а также фотонно-нейтронной терапии) в лечении больных с опухолями мозга остается в достаточной степени открытым.

В Уральском центре нейтронной терапии (г. Снежинск Челябинской области) на генераторе НГ-12И получают высокоэнергетический пучок нейтронов с энергией 10,2 МэВ, который обладает высокой проникающей способностью – глубина половинного ослабления дозы нейтронного пучка составляет 9 см [2, 10]. Это уникальная особенность дала нам возможность впервые провести такое исследование в Российской Федерации.

Цель исследования – улучшение качества жизни и непосредственных результатов лечения больных с метастатическим поражением головного мозга с применением в терапевтических программах пучков быстрых нейтронов с $E = 10,2$ МэВ.

Задачи исследования: изучить непосредственные и отдаленные результаты эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) в лечении метастатических опухолей головного мозга и сравнить полученные данные с результатами группы пациентов, получивших стандартную ЛТ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга, получивших лечение с 1997 по 2009 г. в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере. Все пациенты были распределены на 2 группы: больные, получившие курс СФНТ (I), и больные, получившие только фотонную терапию (II). Пациенты I-й группы получали курс нейтронного облучения с 1999 по 2009 г. на базе Уральского центра нейтронной терапии в г. Снежинске. Применялся режим мультифракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом 4 ч до суммарной очаговой дозы (СОД) 2,4 Гр (относительная биологическая эффективность соответствует 14,4 Гр гамма-излучения). Курс фотонной ЛТ пациенты в 2 группах с 1997 по 2009 г. получали на гамма-терапевтических установках Агат-Р, Рокус-АМ, Theratron Elit 80 и Equinox в онкологическом диспансере с РОД 2 и 3 Гр до СОД 30–60 Гр на базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера.

Результаты исследования

Всего в исследование включено 24 пациента, вместе с группой контроля (II) общее число составило 177 пациентов. Паллиативный курс проведен 53 больным, радикальный курс ЛТ – 61, комбинированное лечение – 26, комплексное лечение – 29. В 37 случаях лучевое лечение прекращено на дозе 10–30 Гр в связи с ухудшением состояния. Медиана возраста больных в группах была 56 лет, с колебаниями значения в широком диапазоне от 30 до 79 лет (рис. 1). Соотношение мужчин и женщин в среднем составило 3:1 в 2 группах,

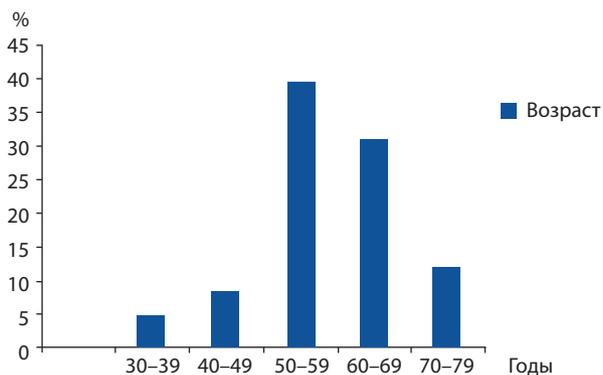


Рис. 1. Распределение больных по возрасту

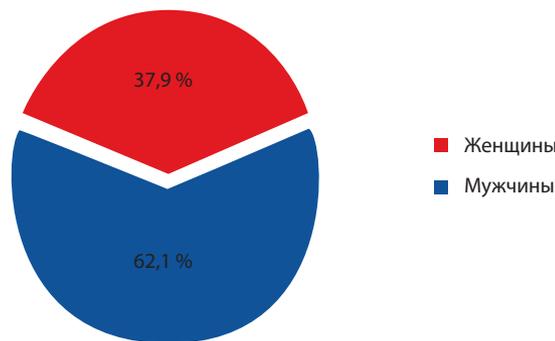


Рис. 2. Распределение больных по полу

значимых различий между группами не отмечено (рис. 2).

Метастатическое поражение головного мозга в группе I при раке легкого отмечено у 12 (50 %) пациентов; при раке молочной железы – у 10 (41,6 %), при раке сигмовидной кишки – у 2 (8,3 %); в группе II отмечено при раке легкого – у 57 (37,2 %) пациентов; при раке молочной железы – у 40 (26,1 %), без первичного очага – у 33 (21,5 %), при опухолях желудочно-кишечного тракта – у 14 (9,1 %), при опухолях мочеполовой системы – у 8 (5,2 %), при неходжкинской лимфоме – у 1 (0,6 %) пациента (табл. 1).

В зависимости от локализации метастазов в головном мозге пациенты распределились следующим образом:

Группа I: левая височная доля – 41,6 % (n = 10) пациентов), левая лобно-теменно-височная доля – 25 % (n = 6), правая височная доля – 16,6 % (n = 4), левая лобная доля – 8,3 % (n = 2), ствол головного мозга – 8,3 % (n = 2). Соответственно в группе II: левая лобная доля – 16,3 % (n = 25), левая височная доля – 23,5 % (n = 36), левая лобно-теменная доля – 11,7 % (n = 18), левая лобно-теменно-височная доля – 6,5 % (n = 10), правая височная доля – 6,5 % (n = 10), правая лобно-теменно-височная доля – 7,1 % (n = 11), правая теменная доля – 6,5 % (n = 10), ствол головного мозга – 21,5 % (n = 33). Также по возможности была определена глубина залегания метастаза в головной мозг:

Таблица 1. Определение первичного очага

Первичный очаг	Основная группа	Контрольная группа
Легкое	50 %	37,2 %
Молочная железа	41,6 %	26,1 %
Желудочно-кишечный тракт	8,3 %	9,1 %
Без выявленного первичного очага	–	21,5 %
Мочеполовая система	–	5,2 %
Неходжкинская лимфома	–	0,6 %

Таблица 2. Глубина залегания метастазов

Анатомическая локализация, доля	Глубина залегания мишени	Число пациентов
Левая височная	7 см	3
Левая лобная	6 см	3
Левая лобно-теменная	7 см	4
Левая теменная	6,5 см	3
Правая затылочно-теменная	5 см	2
Правая теменная	7 см	1
Левая затылочно-теменная	5 см	2
Затылочная	7 см	3

в основной группе до 5 см – у 1 пациента, 6 см – у 3, 7 см – у 10 (табл. 2).

В группе I в 80 % случаев имелось морфологическое подтверждение первичного очага, в 20 % выявлены отдаленные метастазы в головной мозг при невыявленном первичном очаге, в группе II соответственно в 78,5 % и 21,5 % (рис. 3). Одиночное поражение в группе I имело место у 15 (62,5 %) пациентов и до 2 очагов у 9 (37,5 %). В контрольной группе одиночное поражение у 39,2 % больных, до 2 очагов – у 13 %, больше 3 – у 47,8 % (табл. 3).



Рис. 3. Морфологическое исследование первичного очага

Таблица 3. Распределение метастазов по количеству

Количество метастазов в головном мозге	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
Солидарный метастаз	15	62,5	60	39,2
До 2 метастазов	9	37,5	20	13
До 3 метастазов	—	—	73	47,8

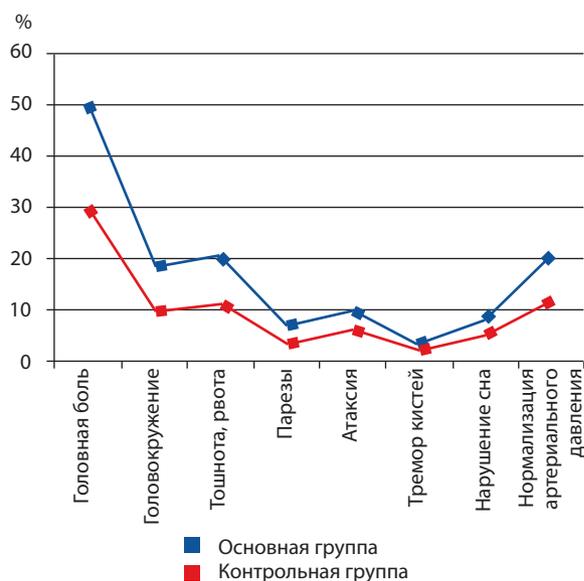


Рис. 4. Динамика неврологических симптомов

В исследуемой группе отдаленные метастазы в головном мозге выставлены у 13 (41,6 %) пациентов. У 11 (45,3 %) больных в процессе лечения первичного очага отмечено прогрессирование, в группе контроля соответственно у 45 (29,4 %). При этом после комплексного лечения у 31 (20,2 %) пациента, после комбинированного лечения у 23 (43,3 %), в процессе лечения первичного очага у 54 (35,3 %) отмечено прогрессирование. В процессе лечения в группах I и II проводилась дегидратационная терапия.

При анализе отдаленных результатов лечения в 2 группах нами получены следующие данные.

У всех закончивших лечение достигнуто клиническое улучшение. Эффект оценивался по динамике

неврологических симптомов, по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии (рис. 4). Динамика неврологических симптомов в конце ЛТ в группах I и II: полная регрессия у 48 (27 %) больных, частичная у 106 (59,8 %), стабилизация или прогрессирование наблюдались у 23 (12,9 %) пациентов. Выживаемость пациентов при применении СФНТ (группа I) составила 10–24 мес во всех программах лечения. Эффективность облучения в группе I: полная регрессия отмечена в 3 (12,5 %) случаях, стабилизация — в 12 (50 %), прогрессирование — в 7 (29,1 %), не оценены — 2 (8,3 %) случая. В группе II при самостоятельной ЛТ выживаемость составила 4–6 мес, при комбинированном лечении — 7–11 мес. Причины летальных исходов обусловлены прогрессированием неврологических симптомов, прогрессированием экстракраниальных метастазов и неврологических симптомов.

Учитывая положительные результаты проведенного исследования, мы сделали заключение, что применение нейтронной терапии в паллиативных программах лечения при метастазах в головной мозг эффективно и может использоваться в повседневной практике Челябинского окружного клинического онкологического диспансера.

Выводы

1. Применение стандартной ЛТ и СФНТ при метастазах в головной мозг позволяет улучшить качество жизни более чем в 70 % случаев заболевания в 2 исследуемых группах.

2. Доказано, что применение СФНТ в различных программах лечения метастазов в головной мозг увеличивает продолжительность жизни от 10–24 мес (при стандартной ЛТ 7–11 мес).

3. Регресс неврологических симптомов на 15 % выше в группе, где применялась СФНТ, чем при стандартной ЛТ.

4. Необходима дальнейшая разработка новых схем в паллиативных программах лечения метастазов в головной мозг с применением быстрых нейтронов с $E = 10,2$ МэВ.

5. Полученные в процессе исследования положительные результаты могут быть экстраполированы на лечение метастатического рака других локализаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрые нейтроны в онкологии. Под ред. Л.И. Мусабаявой. Томск: Изд-во НТЛ, 2000. 188 с.
2. Важенин А.В., Рыкованов Г.Н. Уральский центр нейтронной терапии: история создания, методология, результаты работы. Москва, 2008. С. 15–27.

3. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С. Андронная терапия злокачественных новообразований. Вместе против рака 2005;3:40–5.
4. Долгушин М.Б., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. и др. Комплексная диагностика метастатического поражения головного

мозга Медицинская визуализация 2004;3:73–80.
5. Карахан В.Б., Семенова Ж.Б., Брюховецкий А.С. и др. Метастатические опухоли мозга. Заседание Московского онкологического общества № 504, 2004 Вестник Московского Онкологического Общества 2004;1:3–4.

6. Константинова М.М. Лекарственная терапия солидных опухолей с метастазами в головном мозге. Современная онкология 2006;8(4):64–73.
7. Костылев В.А., Наркевич Б.Я. Медицинская физика. М., 2008. С. 136–137.
8. Магда Э.П., Литвин В.И., Кандиев Я.З. Применение нейтронов в онкологии. Томск, 1998. С. 72.
9. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. Нейтроны в дистанционной лучевой терапии злокачественных новообразований. Вопросы онкологии 1993;39(4–6):153–61.
10. Мунасипов З.З. Организация и методика высокоэнергетической фотонно-нейтронной терапии при лечении некоторых форм злокачественных новообразований. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 127 с.
11. Сафаров Б.И. Метастазы опухолей в головной мозг. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2004.
12. Сидоренко Ю.С., Григоров С.В., Айрапетов К.Г. и др. Хирургическое лечение олигометастатического поражения головного мозга. Материалы IV съезда нейрохирургов России (Москва, 18–22 июня 2006 г.). М., 2006. С. 217.
13. Brem S., Panatier J.G. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer. Neurosurgery 2005 Nov;57(5 Suppl):5–9.
14. Gavrilovic I., Posner J. Brain metastasis: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol 2005;75:5–14.
15. Hall W.A., Djalilian H.R., Nussbaum E.S. et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. Med Oncol 2000 Nov;17(4):279–86.
16. Kremer S., Grand S., Berger F. Dynamic contrast-enhanced MRI: differentiating melanoma and renal carcinoma metastases from high-grade astrocytomas and other metastases. Neuroradiology 2003;45:44–9.