

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЗА СЧЕТ ПРИСОЕДИНЕНИЯ НЕЙТРОННОГО КОМПОНЕНТА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Важенин, А.С. Доможирова, З.З. Мунасипова, Г.В. Мокичев, Э.П. Магда

Челябинский областной онкологический центр

ПНИЛ «Радиационная онкология» ЮУНЦ РАМН

Челябинская государственная медицинская академия

Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, г. Челябинск

Федеральный ядерный центр им. акад. Забабахина, г. Снежинск

Из года в год отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями во всем мире. Вместе с тем за последние двадцать лет достигнуты значительные результаты в лечении онкологических больных [4, 9, 10]. Заболеваемость злокачественными опухолями нервной системы в общей структуре онкопатологии составляет 6–8,6%. На долю первичных опухолей головного мозга приходится 76,3% случаев, 23,7% – на метастатические [6]. Рак легкого метастазирует в головной мозг до 50%, рак молочной железы – 15%, меланома – 10,5%.

По Челябинской области заболеваемость опухолями головного мозга и других неуточненных отделов нервной системы с 1990 по 2000 г. возросла в 2 раза: в 1990 г. впервые выявленных случаев зарегистрировано 2,54, в 2000 г. – 5,06 на 100 тыс. населения. В среднем по России у 27% пациентов с данной патологией проводилось комбинированное или комплексное лечение, по Челябинской области этот показатель составил 25,1%.

Обращает на себя внимание тот факт, что за последнее десятилетие увеличился удельный вес больных, получивших комбинированное лечение, как за счет возрастающей эффективности используемых комбинированных методов лечения и расширения показаний к их применению, так и за счет более тяжелого по распространенности процесса контингента этих пациентов. Роль каждого из компонентов комбинированного лечения (оперативного, лучевого, химиотерапевтического, лазерного и др.) неоднозначна и в идеале определяется видом новообразования, его локализацией и распространенностью. Намети-

лась явно возрастающая тенденция к более широкому применению ионизирующих излучения в лечении онкологической патологии [1, 11]. Достигнуты обнадеживающие результаты при лечении злокачественных новообразований отдельных локализаций, но остро стоит проблема, связанная с лечением резистентных к фотонному облучению опухолей. До 30% больных с радиорезистентными формами злокачественных опухолей, что составляет по России 40–50 тыс. человек в год, нуждаются в лучевой терапии с применением плотноионизирующих излучений, прежде всего нейтронов [4].

Однако результаты лечения опухолей мозга далеки от удовлетворительных, поскольку впервые поступающие в стационар больные часто нуждаются уже не в радикальном лечении, а в деконпрессии головного мозга. Ряду больных на момент госпитализации показано лишь симптоматическое лечение, так как возможности полихимиотерапии или лучевой терапии оказываются исчерпанными [7]. Ситуация усугубляется тем, что до 75–80% больных находятся в трудоспособном возрасте, что приводит к высокой инвалидизации, социальной дезадаптации. Эти причины заставляют искать новые методы лечения опухолей головного мозга.

По данным ряда авторов [2, 3, 5, 8], использование нейтронно-фотонной терапии улучшает отдаленные результаты лечения больных с радиорезистентными новообразованиями слюнных желез, головного мозга, предстательной железы, саркомами мягких тканей, рецидивными и метастатическими опухолями на 25–32%. Это побудило нас искать возможный путь повышения

эффективности лечения больных опухолями головного мозга в применении сочетанного нейтронно-фотонного облучения.

В июле 1999 г. был создан центр нейтронной терапии, включающий Челябинский областной онкологический центр и ВНИИ ТФ ФЯЦ в г. Снежинске, расположенном в 90 км от г. Челябинска. С сентября 1999 г. по настоящее время в нашей клинике накоплен опыт сочетанного лучевого лечения 189 больных с опухолями в области головы и шеи, в т.ч. 46 пациентов с опухолями головного мозга.

Фотонный этап лучевой терапии проводился в Челябинском областном онкологическом центре с использованием медицинских линейных ускорителей электронов «Philips SL-15» и «Philips SL-20», гамма-терапевтических установок «РО-КУС-М», «АГАТ-Р» с разовой очаговой дозой 2 и 3 Гр до СОД 48–60 изоГр. Нейтронное облучение проводилось в центре нейтронной терапии нейтронным пучком с энергией нейтронов 12 МВ в режиме мультифракционирования с РОД 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч до СОД 2,4 Гр (по относительной биологической активности соответствует 14,4 Гр гамма-излучения). Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу нейтронно-фотонной терапии составил от 18 до 25%.

Из 46 пациентов, получивших сочетанное нейтронно-фотонное облучение, 47,8% составили мужчины – 22 больных, 24 (52,2%) – женщины. Большая часть больных – 36 (78,2%) – были в возрасте 20–39 лет. По морфологической структуре больные распределились следующим образом: 14 пациентов (30,4%) имели различные варианты астроцитомы (протоплазматический вариант – 2 случая, фибриллярная астроцитомы I и III степени анаплазии – 4, анапластический вариант – 8); ангиоретикулосаркома и глиобластома – по 6 случаев (13,0%); олигодендроглиома – 4 (8,7%); остальные гистологические варианты встретились в 2 случаях каждый. У 10 пациентов (21,7%) морфологическая верификация отсутствовала, поскольку им было отказано в оперативном лечении по распространенности процесса. Распределение по локализации опухоли в головном мозге представлено в табл. 1. Чаще всего были поражены левая височная доля – 8 больных (17,4%), левая лобная и правая височная доли – по 6 случаев (13,0%).

Т а б л и ц а 1
Локализация опухолей в головном мозге

Локализация опухоли	Число больных (%)
Левая лобная доля	6 (13)
Левая височная доля	8 (17,4)
Левая теменная доля	2 (4,3)
Левая лобно-теменная доля	4 (8,7)
Левая лобно-височная доля	2 (4,3)
Левая лобно-теменно-височная доля	4 (8,7)
Правая височная доля	6 (13)
Правая лобно-теменная доля	2 (4,3)
Правая лобно-теменно-височная доля	2 (4,3)
Ствол головного мозга	4 (8,7)
III желудочек	2 (4,3)
Шипковидная железа	4 (8,7)
<i>Всего</i>	46 (100)

В группе больных, направленных на нейтронное облучение, 30 пациентов (62,5%) имели продолженный рост опухоли, из них 2 получили хирургическое лечение в самостоятельном варианте, 10 – сочетание операции и лучевой терапии, 14 – операции, лучевой и химиотерапии, 2 – лучевой и химиотерапии. Период от первичного лечения до выявления рецидива составил от 2 мес, при анапластической астроцитоме, до 62 мес при глиобластоме. У 16 из 30 больных в этой группе была использована химиотерапия ломустинном в монорежиме, в суммарной дозе 120 мг, проводилось от 1 до 6 курсов. Роль данной химиотерапевтической схемы в лечении оценить трудно, поскольку она применялась в качестве «терапии отчаяния», при продолженном росте опухоли головного мозга.

Остальные 16 больных, направленных на нейтронную терапию, получали лечение по поводу впервые выявленной злокачественной опухоли головного мозга, в т.ч. 4 – после оперативного лечения в сочетании с лучевой терапией; 6 – после операции с лучевой и химиотерапией, 6 было отказано в хирургическом лечении, из них 4 получили курс дистанционной фотонной терапии и 2 пациента – лучевую терапию в сочетании с химиотерапией. Больные молодого возраста (23–38 лет) из числа впервые выявленных после комбинированного лечения также были направлены на нейтронно-фотонную терапию.

Клинические проявления опухолевого процесса представлены в табл. 2. До лечения на первом месте была головная боль – 30 больных (65,2%), на втором парезы конечностей различ-

Т а б л и ц а 2
**Частота симптомов, наблюдавшихся у больных
до и после нейтронно-фотонного облучения**

Симптомы	Частота до лечения, %	Частота после лечения, %	Разница, %
Головная боль	30 (65,2)	15 (34,8)	30,4
Тошнота, рвота	6 (13)	2 (4,3)	8,7
Диплопия	4 (8,7)	4 (8,7)	–
Нарушение зрения	4 (8,7)	–	–
Эписиндром	6 (13)	–	–
Парезы	16 (34,8)	14 (30,4)	4,4
Афазия	10 (21,7)	8 (17,4)	4,3
Аменорея	2 (4,3)	–	–
Астения	8 (17,4)	2 (4,3)	13,1
Атаксия	14 (30,4)	8 (17,4)	13
Психические нарушения	6 (13)	–	–
Височные эквиваленты	6 (13)	4 (8,7)	4,3
Головокружение	6 (13)	2 (4,3)	8,7
Нарушение сознания	2 (4,3)	–	–
Тремор кистей	2 (4,3)	–	–
Несахарный диабет	2 (4,3)	2 (4,3)	–
Дизэнцефальный синдром	2 (4,3)	2 (4,3)	–
Нарушение сна	2 (4,3)	–	–
Светобоязнь	2 (4,3)	–	–
Повышение АД	2 (4,3)	–	–
Тазовая дисфункция	–	2 (4,3)	–4,3

ной степени выраженности – 16 пациентов (34,8%), затем атаксия – 14 (30,4%), моторная афазия – 10 (21,7%). Лекарственное сопровождение в виде дегидратационной терапии применялось у 32 больных (69,6%). Сроки наблюдения после нейтронно-фотонной терапии составили от 12 до 36 мес.

В проведенном исследовании непосредственные результаты сочетанной нейтронно-фотонной терапии оценивались через 1 нед после окончания лечения по клиническим жалобам (табл. 2): жалобы на головную боль сохранились у 15 больных (34,8%), частота уменьшилась на 30,4%; парезы после лечения наблюдались у 14 (30,4%), что меньше значения до лечения на 4,4%; частота атаксии уменьшилась на 13%, афазии – на 4,3%. В целом отмечено улучшение общего состояния у 13 пациентов, получавших сочетанную нейтронно-фотонную терапию, стабилизация – у 18 (39,2%) и ухудшение за счет нарастания отека головного мозга – у 1 больного (2,4%).

Через 1 мес после нейтронно-фотонного облучения всем пациентам была проведена контрольная компьютерная томография головного мозга: в 34 случаях (73,9%) состояние опухолево-

го очага осталось без существенных изменений, в 12 (26,1%) отмечена положительная динамика, регресс опухоли составил до 10%. Прогрессирование процесса не отмечено.

Контроль за состоянием больных после сочетанного лучевого лечения осуществлялся в течение первых 6 мес каждый месяц, затем 1 раз в 3 мес. За период наблюдения, через 3 мес после завершения лечения, у 1 пациента (2,2%) с глиобластомой отмечено ухудшение общего состояния, но на серии компьютерных томограмм признаков прогрессирования процесса не выявлено. Еще у 1 больного с ангиоретикулосаркомой через 4 мес после нейтронно-фотонной терапии клинически и рентгенологически подтвержден рецидив опухоли. Однако в течение 1 года наблюдения все больные оставались живы. Результаты лечения пациентов с подобными злокачественными новообразованиями по традиционным методикам с использованием только фотонного компонента лучевой терапии оказались в 1,5–2 раза хуже.

Заключение

В настоящее время лучевая терапия злокачественных опухолей достигла значительных успехов как в качестве самостоятельного вида лечения, так и в рамках комбинированных программ. Вместе с тем проблема лечения радиорезистентных к традиционному редкоионизирующему излучению опухолей остается актуальной. Использование плотноионизирующих видов излучений, в частности быстрых нейтронов, является одним из перспективных путей дальнейшего повышения эффективности лечения злокачественных новообразований. Полученные результаты позволяют утверждать, что при лечении радиорезистентных, рецидивных опухолей головного мозга, а также опухолей после комбинированного лечения у пациентов молодого возраста и у больных, которым по распространенности процесса было отказано в оперативном лечении, более оправдано

использование сочетанной нейтронно-фотонной лучевой терапии, и свидетельствуют о целесообразности продолжения работы в этом направлении. Кроме того, следует отметить положительный момент в организации совместной работы практического лечебного учреждения и прогрессивных технологических программ атомной промышленности в плане повышения эффективности лечения онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андронов А.Ю., Крымский В.А., Лобанов Г.В. Профилактика и лечение лучевых реакций и осложнений при внутричерепных опухолях // Мед. радиология и радиационная безопасность. 1998. № 4. С. 20–22.
2. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Втюрин Б.И. Использование быстрых нейтронов реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и носоглотки. Ростов-н/Д, 1999. С. 102–104.
3. Применение нейтронов в онкологии: Сборник трудов. Томск, 1998. 72 с.
4. Цыб А.Ф., Денисенко О.Н., Мардынский Ю.С. и др. Физико-химические аспекты гарантии качества нейтронной дистанционной лучевой терапии и проблемы ее обеспечения // Вопр. онкол. 1997. Т. 43. № 5. С. 509–514.
5. Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.Д. Применение нейтронной терапии при опухолях головы и шеи. Ростов-н/Д, 1999. С. 160–162.
6. Циголев Ю.С. Комплексное лечение метастазов злокачественных опухолей в головной мозг: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996.
7. Юозайтите Э.Б. Пути повышения эффективности лечения метастатических опухолей центральной нервной системы // Стандартизация методов лучевой терапии. Л., 1991. С. 66–67.
8. Handrons for health // GERN Courier. 1996. Vol. 36, № 8. P.12-13.
9. Orton C.G. Uses of Therapeutic X-Rays in Medicine // Health physisc. 1995. Vol. 69, № 5. P. 662–676.
10. Russell K., Caplan R., Laramore G. et al. Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. Vol. 28. P. 47–54.
11. Snarkis V., Atkosius V., Janulionis E. et al. Californium-252 and Cobalt-60 stereotactic brachytherapy for brain tumors // Abstracts 8th Intern. Brachytherapy Conference. Nice, France, 25–28 November. Nice, 1995. P. 301.

Поступила 7.06.02