

ВЛИЯНИЕ БУСТА НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Зинькович М.С., Розенко Л.Я., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Жукова Г.В., Гусарева М.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения Российской Федерации», Россия (344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63) e-mail: zinkovich.m@mail.ru

В клиническое исследование включено 23 пациента с одиночным метастатическим поражением головного мозга. Из них 12 адьювантно получали облучение всего головного мозга (ОВГМ) РОД 2,4 Гр до СОДизоэф. 40 Гр, а 11 дополнительно получали буст в 0,6 Гр на ложе удаленного очага, через 4-5 часов после ОВГМ. Целью исследования являлось изучение острой фазы радиационной токсичности и функционально-неврологической симптоматики и, как следствие, оценки влияния дополнительного облучения на качество жизни и переносимость лучевой терапии. В начале и в конце лечения проводилось тестирование с использованием опросника Европейского Общества Исследования и Лечения Рака (EORTC) для определения качества жизни QLQ-C30 и его дополнения для пациентов с поражением головного мозга QLQ-BN-20. На основании проведенного исследования сделан следующий вывод: подведение буста на ложе удаленного единичного метастаза после ОВГМ с учетом радиотерапевтического интервала не увеличивает токсические реакции и не влияет на переносимость курса лучевой терапии.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, радиотерапия, облучение всего головного мозга, буст, QLQ-C30, QLQ-BN-20.

THE INFLUENCE OF BOOST ON TOLERANCE OF RADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH BRAIN METASTASIS

Zinkovich M.S., Rozenko L.Y., Frantsiants E.M., Shihlyarova A. I., Zhukova G.V., Gusareva M.A.

Rostov State Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: zinkovich.m@mail.ru

Clinical studies include 23 patients with solitary brain metastasis. 12 patients were receiving the whole brain radiotherapy (WBRT) adjuvantly with a dose in 2,4 Gy per fraction to total dose in 40 Gy ; 11 patients were receiving additionally the boost in 0,6 Gy on bed of metastasis in 4-5 hours after WBRT. Objective is to study acute stage of radiation toxicity and neurological symptoms and to estimate the influence of boost in quality of life and tolerance of radiotherapy. In the start and the end of the treatment the patients were tested by questionnaire of The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 as an integrated system for assessing the health - related quality of life of cancer patients and QLQ-BN-20 as a module for brain cancer patients. As the result of the research the boost to bed of the metastasis after WBRT in radiotherapy interval doesn't increase toxic reactions and doesn't influence on tolerance of radiotherapy.

Keywords: brain metastasis, radiotherapy, whole brain radiotherapy, boost, QLQ-C30, QLQ-BN-20.

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) – одно из наиболее неблагоприятных проявлений опухолевой болезни. Ежегодно в нашей стране на 100 000 населения выявляется около 30 новых случаев метастатического поражения головного мозга. МПГМ, как результат гематогенной диссеминации, возникает, в среднем, у 20-40% больных раком различных локализаций и является одной из главных причин смерти онкологических пациентов [2,3,7,10]. И хотя возможности современной онкологии за последние полтора десятка лет существенно расширились, продолжительность жизни этих пациентов остается крайне низкой на уровне 5,1-9,4 месяца [8].

Метастазы в головной мозг оказывают существенное влияние на качество и продолжительность жизни. Их появление и дальнейший рост ведет к быстрому ухудшению соматического и неврологического статусов. Потере социальной адаптированности и, как правило, быстро приводит к инвалидизации и гибели этих пациентов.

Стандартным лечением одиночного метастаза в головной мозг является хирургическая резекция в сочетании с адьювантным облучением всего головного мозга [5]. Крупные ретроспективные исследования показывают, что ОВГМ остается основным методом профилактики появления новых метастазов, теоретической основой для этого считается гибель микрометастазов и, как следствие, предотвращение их манифестации [6]. При этом отрицательной стороной ОВГМ является неудовлетворительный уровень локального контроля, а ложе опухоли является наиболее прогностически неблагоприятной зоной в плане рецидивирования, что, вероятно, связано с недостаточной канцерицидной дозовой нагрузкой [9].

Интересным направлением увеличения очаговой дозовой нагрузки является метод дифференцированного облучения патологического очага и локорегионарной зоны по принципу «поле в поле» (буст), при котором к первичной опухоли подводится большая доза, чем к периферии за тот же промежуток времени [1]. Добавленная в режиме буста небольшая доза облучения способствует повышению эффективности лечения при удовлетворительной переносимости. При этом не прекращаются споры в отношении безопасности дополнительного локального облучения, а также времени, объема и способа его подведения.

В настоящее время не определена переносимость дополнительного локального облучения ложа метастаза, проводимого после ОВГМ с учетом радиотерапевтического интервала (4-5 часов). Не достаточно ясны общетоксические, неврологические реакции такого варианта облучения. Нет ясной картины влияния на качество жизни пациентов, подвергнутых дополнительному облучению.

Целью исследования явилась оценка острой фазы радиационной токсичности и функционально-неврологической симптоматики при адьювантной лучевой терапии с бустом на ложе метастаза в головной мозг.

Материал и методы

В Ростовском НИИ онкологии с сентября 2013 года по май 2015 было пролечено 23 пациента с одиночным метастатическим поражением головного мозга.

Всем больным 1 этапом была проведена операция по удалению очага метастаза. По способу адьювантного лучевого лечения больные были разделены 2 группы. Контрольная состояла из 12 человек, которым через 3 недели после операции проводилась общепринятая лучевая терапия в режиме облучения всего головного мозга. Основную группу составили 11

пациентов, которым помимо ОБГМ подводился буст на ложе удаленного метастатического очага.

Средний возраст в основной и контрольной группах составил соответственно $56,7 \pm 2,1$ и $58,9 \pm 2,4$ лет. Пик заболеваемости в обеих группах приходился на диапазон 50-59 лет, соответственно 54,5% и 58,3 % больных в основной и в контрольной группе. Соотношение мужчин и женщин в обеих группах было 1,2:1.

В большинстве случаев причиной метастатического поражения головного мозга являлись опухоли легкого и молочной железы. В основной группе они составили в 36,4% и 27,3% соответственно, а в контрольной группе по 33,3% и 25% для каждой локализации. Таким образом, на эти локализации первичного очага приходилась 60,9% всех метастатических поражений в обеих группах. Частота встречаемости МПГМ из других очагов так же существенно не отличалась.

У 19 из 23 (82,6%) больных в обеих группах интракраниальные метастазы исходно локализовались в полушариях мозга, у 4 (17,4%) в мозжечке.

Одним из важнейших прогностических критериев, влияющих на выживаемость пациентов с интракраниальными метастазами, является класс рекурсивного парциального анализа (RPA – recursive partitioning analysis) [4,10]. Выделяют три класса: I класс RPA включает пациентов до 65 лет, с индексом Карновского 70% и выше, с контролируемой основной опухолью и отсутствием экстракраниальных метастазов. К III классу RPA относятся пациенты с индексом Карновского меньше 70% вне зависимости от других факторов. II класс RPA состоит из всех оставшихся пациентов. Данные о распределении больных по классам рекурсивного анализа (RPA) представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных по классам рекурсивного анализа (RPA)

	Основная группа n=11	Контрольная группа n=12	Всего n=23
1-й класс	2 (18,2%)	3 (25,0%)	5 (21,7%)
2-й класс	6 (54,5%)	6 (50,0%)	12 (52,2%)
3-й класс	3 (27,3%)	3 (25,0%)	6 (26,1%)

В нашем исследовании в основной и контрольной группах соответственно к I классу RPA относились 18,2% и 25,0%, ко II классу RPA 54,5% и 50,0% и к III классу RPA 27,3% и 25,0%. Отсутствие статистических различий в распределении больных по классам рекурсивного

анализа в сочетании с проведенным анализом по основным клиническим параметрам подчеркивает сопоставимость больных, составивших основную и контрольную группы.

Всем пациентам обеих групп на подготовительном этапе проводилась топометрическая подготовка, включающая: изготовление индивидуального фиксирующего устройства – термопластической маски Qfix для конформной лучевой терапии, на которую устанавливались рентгенконтрастные метки, для определения изоцентра с помощью системы лазерной навигации LAP Laser. После чего выполнялась топометрическая томография на 40 срезовом компьютерном томографе Siemens Somatom, материал обрабатывался на станции виртуальной симуляции Singo Via. С помощью программного обеспечения Eclipse, Varian производилось сегментирование и расчет плана лечения для линейного ускорителя низких энергий Unique, Varian 6MV. Больным основной группы ложе очага поражения визуализировалась по исходным данным СРКТ или МРТ исследования. Конформность лучевой терапии обеспечивалась использованием режима модуляции интенсивности пучка IMRT. Точность укладки проверялась путем с использования системы позиционирования пациента ExacTrac, BrainLab. В обеих группах больных лучевое воздействие проводилось на фоне стандартной дегидратационной терапии, включавших кортикостероиды и диуретики.

Больным основной и контрольной групп для облучения всего головного мозга использовалась разовая очаговая доза (РОД) 2,4Гр, ежедневно 5 фракций в неделю до изозффективной суммарной очаговой дозы (СОД изозэф.) 40 Гр.

Пациентам основной группы дополнительно через 4-5 часов после ОБГМ проводилось локальное облучение на ложе удаленного метастаза РОД 0,6Гр, до СОДизозэф., 60 Гр, с учетом ОБГМ.

Регистрация побочных и токсических реакций осуществлялась с помощью опросника Европейского Общества Исследования и Лечения Рака (EORTC) для определения качества жизни QLQ-C30 и его дополнения для пациентов с поражением головного мозга VN-20. Оценка показателей производилась в начале и конце лечения. Полученные в результате тестирования значения преобразовывались по шкале от 0 до 100 в соответствии с рекомендациями по интерпретации результатов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. (StatSoft, USA). Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Поскольку оценка состояния онкологических больных с метастатическим поражением головного мозга в процессе лучевого воздействия по шкале Карновского не обеспечивает в полном объеме получение информации о познавательной функции или восприятии пациентом, мы воспользовались стандартным опросником EORTC QLQ-C30 и его дополнением QLQ-BN20. Результаты тестирования представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели опросников EORTC QLQ-C30 и QLQ-BN20 у пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга в зависимости от типа лучевой терапии

шкала	Контрольная группа n=20 ОВГМ		Основная группа n=22 ОВГМ+буст	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
QLQ C-30				
Физическое функционирование	63,3±4,4	55,1±4,1	60,3±4,8	54,8±4,2
Ролевое функционирование	66,3±5,7	61,8±6,5	63,1±6,4	56,3±4,7
Эмоциональное функционирование	70,5±5,0	74,6±4,8	69,6±5,2	75,6±5,1
Когнитивное функционирование	63,8±4,9	56,4±3,8	61,5±4,4	55,8±3,6
Социальное функционирование	55,3±3,1	54,6±3,7	56,5±2,9	53,3±3,3
Статус общего здоровья	51,5±2,9	55,3±3,6	48,4±3,3	53,2±3,6
Слабость	50,8±3,6	54,4±4,1	49,1±2,7	54,7±3,6
Тошнота/рвота	34,3±4,4	37,2±4,5	35,5±4,3	42,3±4,6
Боль	33,5±3,8	32,7±3,2	30,1±3,4	34,7±3,1
Одышка	5,6±1,3	5,2±1,2	4,1±0,8	4,3±1,0
Нарушение сна	35,2±2,8	33,3±2,7	38,6±3,2	36,5±2,8
Снижение аппетита	27,6±2,2	30,6±2,6	23,1±2,1	25,6±2,4
Запоры	6,1±1,4	5,5±1,1	5,8±1,2	6,4±1,6
Диарея	3,9±1,2	2,8±1,1	4,3±1,4	4,0±1,6
Финансовые трудности	31,9±3,7	30,6±3,1	30,3±3,5	28,5±3,8
QLQ-BN20				
Неуверенность в будущем	37,3±4,7	31,5±3,8	35,3±4,5 [^]	25,6±4,1 [^]
Нарушения зрения	22,5±3,2	19,8±2,9	21,8±3,1	20,1±3,0
Коммуникативные расстройства	27,7±5,4	26,9±5,2	26,3±4,8	25,6±5,1
Нарушение двигательных функций	59,4±7,2	56,5±6,8	55,7±6,9	51,9±6,1
Головная боль	33,5±4,5	31,3±4,2	30,4±4,1	28,6±3,9
Припадки	4,6±2,1	4,3±2,3	3,9±1,9	3,7±2,3
Сонливость	26,3±5,3	27,9±5,5	24,7±4,8	25,6±5,1
Выпадение волос	30,5±3,4	70,3±6,3	28,4±3,1*	75,4±6,6*
Кожный зуд	11,7±4,3	13,0±4,7	12,2±4,4	14,1±5,1
Слабость в ногах	35,4±5,3	33,0±5,0	35,9±5,4	32,7±5,2

Примечания: * достоверно при $p < 0.05$ - между данными до и после лечения в группах

^ тенденция к достоверности $p < 0.1$ между данными сравниваемых групп

По результатам проведенного тестирования видно, что подавляющее большинство сравниваемых параметров между группами до лечения существенно не отличались и были вполне сопоставимы. В основной и контрольной группах к окончанию лечения по сравнению с исходом снижались уровни показателей, характеризующих «физическое функционирование» на 10,2% и 13,0% соответственно, «ролевое функционирование» на 10,8% и 6,8%. Объем жалоб, дающих представление о функции «когнитивного функционирования» в процессе ОВГМ и ОВГМ+ буст сократился в конце лечения на 9,3% и на 11,6 % соответственно по группам. Основными причинами такого снижения показателей в целом, на наш взгляд, является токсическое действие лучевой терапии, характерное для ОВГМ. Однако важным представляется то обстоятельство, что добавление буста в виде 25% от стандартной РОД, не привело к статистически значимому изменению показателей.

Такие параметры как «социальное функционирование» и «финансовые трудности» в обеих группах не отличались, как в начале лечения, так и после его завершения. Напротив, по шкалам «эмоциональное функционирование» и «статус общего здоровья» в основной и контрольной группах соответственно наблюдалось улучшение на 8,5% и на 5,8% и на 9,9 % и 7,4%. Это связано, возможно, с тем, что пациенты, как правило, возлагают большие надежды на проводимое лечение и встречают его окончание с надеждой и воодушевлением, что отразилось на результатах тестирования.

Наименьшие значения для обеих групп были отмечены в таких симптоматических шкалах как одышка, диарея, запор и припадки, что можно объяснить тем, что данные симптомы не характерны для пациентов в МПГМ. Частота судорожных приступов, являющихся характерными для патологии головного мозга, не усиливалась в обеих группах наблюдения в процессе лечения.

Тенденция к достоверности была отмечена в основной группе больных при анализе динамики показателя «Неуверенность в будущем». При этом в основной группе почти каждый третий (29,5 %) был настроен оптимистичнее, чем в контроле, где надеялись на лучшее только 15, 5% больных. Одной из причин таких изменений может быть дополнительная разъяснительная работа по обоснованию подведения буста и преимуществах данного нового подхода в лечении.

Единственной графой опросника, в отношении которой был получен статистически достоверный результат, являлась «выпадение волос». В основной группе показатели до

лечения составляли $28,4 \pm 3,1$, а после завершения $75,4 \pm 6,6$ ($p < 0,05$). В контрольной $30,5 \pm 3,4$ и $70,3 \pm 6,3$ соответственно ($p < 0,05$). При этом между группами значения в начале и в конце лечения статистически не отличались ($p > 0,1$). Это был ожидаемый результат, так как алопеция волосистой части головы является одной из наиболее частых местных лучевых реакций при облучении головного мозга.

Следует отметить также, что дополнение ОВГМ локальным облучением ложа метастаза в основной группе не потребовало усиления курса обычной сопроводительной дегидратационной и противосудоржной терапии. Гематологическая токсичность была минимальна в обеих группах пациентов.

Таким образом, на основании проведенного исследования нами сделан следующий вывод: подведение буста РОД $0,6 \text{ Гр}$ на ложе удаленного метастаза в головном мозге через 4-5 часов после облучения всего головного мозга РОД $2,4 \text{ Гр}$ не увеличивает токсические реакции и не ухудшает переносимость адъювантного курса лучевого лечения. Целесообразны дальнейшие исследования в этом направлении.

Список литературы

1. Бойко А. В. Эволюция идеологии лучевой терапии на основе ее коренного технического перевооружения / А. В. Бойко, С. Л. Дарьялова, А. В. Черниченко // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2006. - № 1. – С. 46-53.
2. Евзиков Г.Ю. Диагностика и тактика комплексного лечения метастатического поражения головного мозга / Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л. // Нерохирургия. – 2009. - №2. – С. 64-70.
3. Козлова М.Б. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола / Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 7-1. – С. 81-86.
4. Погорелова Ю.А. Франциянц Е.М., Балязин И.В. и др. Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухолей мозга и метастазов рака различной локализации в головной мозг // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. – 2011. - №3. - С.112-6.
5. Ткачев С.И. Стандарты лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга / Ткачев С.И., Медведев С.В, Булычкин П.В. // Радиационная онкология и ядерная медицина – 2013. - №1. – С. 18-27.
6. Lee D.S. Early volumetric change and treatment outcome of metastatic brain tumors after external beam radiotherapy: differential radiotherapy for brain metastasis / Lee D.S., Kim Y.S., Lee C.G. // Clin Transl Oncol. 2013. – Nov -15(11). – P. 889-96.

7. Lee M.K. Is stereotactic radiosurgery under-utilised in the treatment of surgically excisable cerebral metastases? / Lee M.K., Javadpour M., Jenkinson M.D. // *Radiat Oncol.* 2013 May 29;8 (1). – P. 131.
8. Nieder C. Brain metastases in patients under 50 years of age: retrospective analysis / Nieder C., Grosu A.L., Spanne O. // *Clin Exp Metastasis.* – 2012. – Dec 29(8) – P. 949-56.
9. Tsao M.N. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases / Tsao M.N., Lloyd N., Wong R.K. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012.– Apr 18:4.
10. Yang H.C. What factors predict the response of larger brain metastases to radiosurgery? / Yang H.C., Kano H., Lunsford L.D. // *Neurosurgery.* – 2011. – Mar -68(3). – P. 682-90.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент Ростовского государственного медицинского университета, врач отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.