

## Оглядові статті

УДК 616.831-006.484:615.849

Дзяк Л.А., Зорін М.О., Сірко А.Г., Курпа І.Ю.

### Брахітерапія в лікуванні пухлин головного мозку

Дніпропетровська державна медична академія,  
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова

Злоякісні пухлини головного мозку (ПГМ) в Україні виявляють з частотою 4,6–5,3 на 100 000 дорослого населення за рік [1–3]. Майже 60% ПГМ складають гліоми [4]. В структурі гліом головного мозку гліобластоми (ГБ) становлять 50%, гліоми III–IV ступеня злоякісності — 40%, I та II ступеня злоякісності — 10% [4, 5]. За даними епідеміологічних досліджень, проведених в економічно розвинутих країнах, частота виявлення метастатичних ПГМ кожного року збільшується. У країнах Європи вона зросла з 8,3 до 54,6 на 100 000 населення [6]. Метастатичні ПГМ за життя виявляють у 15–35% хворих, ще у 33% — відзначають асимптомні метастази.

Стандартний підхід до лікування злоякісних ПГМ передбачає хірургічне лікування, післяопераційну променеву терапію (ПТ) та хіміотерапію (ХТ). Об'єм видалення пухлини залежить від її локалізації. Пухлини лобової частки, які діагностують у 30% хворих, можуть бути видалені практично повністю, пухлини іншої локалізації, які виявляють у 70% хворих, поширюються на підкорковій структурі і не підлягають радикальному видаленню [7]. Найгірші результати хірургічного лікування відзначають за наявності гліом III–IV ступеня злоякісності. Більша частина таких пухлин характеризується інфільтративним ростом, ураженням глибинних та функціонально важливих ділянок мозку, тому застосування лише оперативного втручання недостатньо.

ПТ широко використовують у теперішній час, вона є обов'язковим компонентом програми лікування ПГМ різного ступеня злоякісності. Сучасна ПТ ПГМ включає наступні методи:

- зовнішня ПТ;
- стереотаксична радіохірургія (гама-ніж, кібер-ніж, лінійний прискорювач);
- стереотаксичне інтерстиціальне опромінення (брахітерапія — БТ).

Зовнішня ПТ навіть за ізольованого застосування сприятливо впливає на тривалість життя хворих з злоякісними гліомами. Ескалація дози з технікою фракціонування і різноманітні схеми гіперфракціонування справляють незначний вплив на результат лікування. Оскільки понад 80% рецидивів гліом виникають на відстані до 2 см від місця розташування первинної пухлини, дослідники шукають нові методи, здатні забезпечити високу концентрацію радіаційної дози в епіцентрі пухлини, в той час як навколишній мозок має бути непошкодженим. БТ — імплантація радіоактивних джерел безпосередньо в пухлину — один з таких методів.

У 1912 р. Hirsch першим описав БТ як метод лікування пухлин центральної нервової системи

[8]. Проте, розвиток неінвазивних методів зовнішнього опромінення на тривалий час затримав впровадження БТ в клінічну практику. Відродження інтересу до БТ ПГМ у 70–80-ті роки минулого століття пов'язане з розробкою нових ізотопів і вдосконаленням стереотаксичної техніки. Отримані позитивні результати лікування хворих з приводу первинних злоякісних гліом відновили інтерес до цього методу [9–13]. Проте, дві проблеми обмежували широке впровадження БТ: висока частота виникнення радіаційного некрозу, що потребувало використання стероїдів майже в усіх хворих, та необхідність повторного хірургічного втручання майже у 50% пацієнтів [10, 14].

Поширення радіохірургічних методів (гама-ніж, кібер-ніж, лінійний прискорювач) лікування ПГМ знову зменшило інтерес до імплантування радіоізотопів. Проте, з огляду на значний успіх в певних галузях нейроонкології та радіобіологічні особливості, БТ вважають одним з провідних методів лікування ПГМ. Нами узагальнені результати фундаментальних досліджень щодо ефективності БТ, а також перспективи її застосування.

#### Радіоактивні ресурси

Під час стандартної дистанційної ПТ опромінення подається до пухлин у дозі 180–200 сГр/хв. При інтерстиціальній БТ опромінення подається набагато повільніше, часто у межах 1 сГр/хв та менше. Таким чином, терапевтична доза залежно від джерела опромінення подається до пухлини протягом кількох днів або місяців. Існують дві основні переваги інтерстиціальної БТ у порівнянні з дистанційною променевою терапією: завдяки низькій дозі та внутрішньопухлинній імплантації джерела досягається мінімальне опромінення навколишніх неуражених тканин. Крім того, з огляду на малу потужність джерела, шар тканини пухлини значно зменшує інтенсивність опромінення неураженого мозку. Внаслідок цього відбувається значне зниження дози опромінення у напрямку до периферії новоутворення, що не характерне для дистанційної радіотерапії.

Для БТ ПГМ використовують багато різних радіонуклідів [15, 16]. Основні радіоізотопи, які знайшли клінічне застосування, представлені у *табл. 1*.

Під час вибору джерела опромінення беруть до уваги наступні показники: період напіврозпаду, активність джерела і енергію ізотопу, які впливають на проходження опромінення крізь тканини, необхідність захисту медичного персоналу та родичів хворого від радіаційного впливу.

Йод-125 (<sup>125</sup>I) — ізотоп, що найчастіше використовують. Його основна перевага у порівнянні з іншими

Таблиця 1. Найбільш поширені радіоізотопи для БТ

Ізотоп	Звичайний рівень дози, сГр/год	Енергія, МеВ	ШПП <sup>1</sup>
<sup>125</sup> I	3–8 (постійний) 40–70 (тимчасовий)	0,028 (γ-промені)	2
<sup>192</sup> Ir	80–100 (низькодозне опромінення) 120–360 (високкодозне опромінення)	0,38 (γ-промені)	6,3
<sup>60</sup> Co	Понад 1000	1,25 (γ-промені)	10,8
<sup>252</sup> Cf	Понад 350	2,3 (нейтрони)	
<sup>32</sup> P <sup>2</sup>		1,7 (β-частки)	0,1
<sup>90</sup> Y <sup>2</sup>		2,3 (β-частки)	0,15
<sup>131</sup> I <sup>3</sup>	2000 (порожнина)	0,61 (β-частки)	0,24
<sup>123</sup> I <sup>4</sup>		0,16 (γ-промені)	<0,1

Примітка. 1 — ШПП — шар половинного послаблення, товщина шару води, необхідна для зменшення кількості фотонів або часток на 50%, см;  
2 — використовують при лікуванні кістозних пухлин;  
3 — використовують для радіоімунотерапії;  
4 — тимідин-радіомічена терапія

ізотопами — відносно низька енергія рентгенівського опромінення, що вивільняється під час розпаду (0,028–0,035 МеВ). Це зменшує вплив радіаційної енергії на навколишні тканини і оточуючих людей. При використанні <sup>125</sup>I радіаційна доза 10 сГр/хв забезпечує добре відмежований некроз пухлини за найменших побічних реакцій [17]. Іридій-192 (<sup>192</sup>Ir) також інтенсивно використовують для БТ ПГМ. Проте, <sup>125</sup>I вважають кращим, ніж <sup>192</sup>Ir, для внутрішньочерепної БТ, оскільки при його використанні потрібні простіша доопераційна підготовка і в 10 разів менший захист медичного персоналу.

Розвиток техніки дистанційного управління в БТ відродило інтерес до джерел високих доз, зокрема, <sup>252</sup>Cf, <sup>198</sup>Au, <sup>60</sup>Co. Використання таких технологій практично унеможливило опромінення медичного персоналу, членів родини хворого, дозволяє посилати високі дози радіації до пухлини протягом кількох хвилин або годин [18, 19].

#### Показання до застосування БТ та відбір пацієнтів

Критерії відбору пацієнтів для проведення БТ з приводу злоякісних ПГМ майже незмінні з початку 80-х років минулого століття. БТ показана пацієнтам за ізольованого вогнищевого новоутворення діаметром менше 6 см, без ураження мозолястого тіла, субependимарного та лептоменінгеального поширення [9, 20]. БТ, як правило, не використовують при локалізації пухлини в глибинних сірих ядрах півкуль та стовбурі мозку. Проте, деякі автори мають досвід лікування пухлин зазначеної локалізації з використанням перманентних імплантів надзвичайно низьких доз опромінення [21–24]. Деякі автори не рекомендують використання БТ у лікуванні об'ємних процесів, що включають мовні центри, через низьку якість життя хворих [10].

У більшості світових центрів під час лікування високкодиференційованих гліом обмежують допустимий максимальний діаметр пухлини 3,5 см. Вони також відмовляють хворим у проведенні БТ за наявності клінічних проявів та прогресування пухлини за даними нейровізуалізуючих методів [11].

У більшості досліджень, в яких оцінено ефективність БТ, не включають хворих, якість життя яких за шкалою Карновські оцінена менше 70 балів [8]. Проте, деякі дослідники оцінили паліативну роль цієї терапії замість стандартного опромінення у хворих,

якість життя яких за шкалою Карновські оцінена менше 50 балів [15, 18].

Внаслідок такого суворого відбору лише 10–30% пацієнтів з приводу низькодиференційованих гліом показано проведення БТ. Крім того, у цих пацієнтів мають бути сприятливі прогностичні критерії (вік, шкала Карновські, діаметр пухлини) [8].

#### Техніка проведення БТ

Під час лікування злоякісних гліом БТ, як правило, використовують після завершення зовнішнього опромінення або під час виникнення рецидиву хвороби. Проте, у кількох дослідженнях оцінено ефективність використання БТ як методу першого вибору [18], але чіткі переваги цього методу у порівнянні з агресивною хірургічною резекцією пухлини не виявлені.

БТ розподіляють на відкриту та закрити. Під час сеансу відкритої БТ виконують краніотомію з подальшим видаленням пухлини. Для відкритої БТ використовують декілька методів. За першого методу відкритої БТ зерна радіоактивної речовини розташовують у ложі видаленої пухлини на тривалий час [21–24]. За другого методу радіоактивні зерна вміщують тільки на час видалення пухлини, по завершенні операції їх видаляють з післяопераційної порожнини. Нарешті, відносно нова техніка полягає в тому, що на місце видаленої пухлини встановлюють силіконову кулю на зразок надувної і після операції до неї надсилають <sup>125</sup>I у необхідній дозі. Кулю видаляють по закінченні опромінення у необхідній дозі [25].

Закриті методи БТ — це різні варіанти стереотаксичних методів, які застосовують під час біопсії пухлини. Техніка стереотаксичної БТ детально описана у багатьох роботах [9, 10]. По траєкторії, розрахованій на основі даних КТ та/або МРТ, через фрезований отвір у пухлину встановлюють зовнішній катетер. Деякі хірурги використовують кілька катетерів для опромінення великих та складних за формою пухлин. Зовнішній катетер фіксують до апоневрозу. У внутрішній катетер вводять радіоізоотоп в необхідній кількості. Запаяний катетер з імплантованими зернами радіоактивної речовини подають всередину катетера, встановленого раніше. Використовують від 1 до 10 катетерів (як правило, 1–3), кожен з яких містить від 2 до 6 зерен радіоактивної речовини [10, 26–28]. Ізотоп перебуває у катетері протягом певного часу, розраховують безпосередньо перед проведенням БТ. Після опромінення з використанням необхідної дози обидва катетери видаляють, на шкіру накладають шви. Для опромінення високкодиференційованих гліом використовують постійну імплантацію катетерів чи імплантацію зерен радіоактивної речовини безпосередньо в пухлину без використання катетерів. Після операції виконують КТ головного мозку для верифікації локалізації джерел опромінення.

#### Дозиметрія

До операційної бригади включають онколога-радіолога та радіаційного фізика, які допомагають

обчислити потрібну дозу опромінення. Останнім часом виробники стереотаксичних систем оснащують лікувальні заклади програмним забезпеченням для проведення відповідних розрахунків. При використанні  $^{125}\text{I}$  медичний персонал операційної повинен використовувати свинцевий фартух та комір для захисту від радіаційного опромінення. Після операції пацієнт перебуває в окремій палаті, інші обмеження не потрібні, якщо не використовували джерела високої енергії, зокрема,  $^{192}\text{Ir}$ .

Завдяки науково-технічному прогресу старі незручні дозиметричні обчислення замінені на сучасні комп'ютерні 3D технології для оптимального розта-

шування радіоактивних джерел [19, 25, 29]. Ці прогресивні технології допомагають долати обмеження під час використання БТ, запобігають нерівномірному опроміненню пухлини та опроміненню неураженої тканини мозку.

#### Результати лікування

Після лікування високодиференційованих гліом показник виживання пацієнтів протягом 5 років становив 85% — за I ступеня злоякісності та 61% — за II ступеня, 10 років — відповідно 83 та 51% (табл. 2). Медіана виживання за наявності первинних ГБ становила у середньому 14 міс, рецидивних — 10 міс, АА — відповідно 34 та 13 міс (табл. 3). Результати

Таблиця 2. Результати БТ високодиференційованих гліом

Автор	Ізотоп (доза, Т/П)	Кількість хворих	Тип пухлини	Виживання протягом 5 років, %	Прогностичні фактори
F.W. Kreth та співавт. [32]	$^{125}\text{I}$ (60, Т/90, П)	97	I ст.	85	Вік хворого, шкала Карновські, розмір пухлини
		250	II ст.	61	
		60	Олігоастроцитома	80	
		27	Олігодендрогліома	50	
		21	Геміоцитотома	32	
M. Sceratti та співавт. [33]	$^{192}\text{Ir}$ (70, Т/П)	34	II ст.	82	Шкала Карновські, розмір пухлини
G. Szikla та співавт. [13]	$^{192}\text{Ir}$ (50, Т)	25	I ст.	78	
		20	II ст.	69	
C.B. Ostertag та співавт. [16]	$^{125}\text{I}$ (60, Т/П)	106	I ст.	77	Вік до 18 років
F. Mundingер та співавт. [11]	$^{192}\text{Ir}$ (120, П)	26	Стовбур головного мозку	27	
		$^{125}\text{I}$ (100, П)		29	
C.R. Schatz та співавт. [12]	$^{125}\text{I}$ (60, Т/П)	67	II ст. (острівцева зона)	54	Шкала Карновські, малігнізація 85%

Примітка. Т — тимчасовий імплант, П — постійний імплант. Те ж у табл. 3–5.

Таблиця 3. Результати БТ злоякісних гліом

Автор	Ізотоп (доза, Т/П)	Кількість хворих*	Тип пухлини	Медіана виживання, міс	Ускладнення, %	Повторні операції, %
J.B. Halligan та співавт. [23]	$^{125}\text{I}$ (54–65, П)	18 <sup>2</sup> 4 <sup>2</sup>	ГБ АА	16 17	5	—
S. Patel та співавт. [24]	$^{125}\text{I}$ (120–160, П)	40 <sup>2</sup>	ГБ	11,7	5	—
N.D. Kitchen та співавт. [26]	$^{125}\text{I}$ (50, Т)	23 <sup>2</sup>	ГБ	6,3	—	9
M. Bernstein та співавт. [34]	$^{125}\text{I}$ (70, Т)	44 <sup>2</sup>	ГБ – 32 АА – 12	11,5	11	26
M.C. Chamberlain та співавт. [14]	$^{125}\text{I}$ (50, Т)	14 <sup>2</sup>	ГБ – 11 АА – 3	9,5	6	56
M.G. Malkin [10]	$^{125}\text{I}$ (60, Т)	20 <sup>1</sup>	ГБ	22	20 (2%)	43
		36 <sup>2</sup>	ГБ – 24 АА – 12	10		
G. Lucas та співавт. [35]	$^{192}\text{Ir}$ (48, Т)	13 <sup>1,2</sup>	ГБ	10	12	9
		7 <sup>1</sup>	АА	22		
		13 <sup>2</sup>	АА	16		
J. Julow та співавт. [29]	$^{125}\text{I}$ (56, Т)	106 <sup>1</sup>	ГБ	22	6 (<1%)	40
		66 <sup>2</sup>	ГБ	12,3		
		52 <sup>1</sup>	АА	35,5		
		45 <sup>2</sup>	АА	13		
P.Y. Wen та співавт. [36]	$^{125}\text{I}$ (50, Т)	56 <sup>1</sup>	ГБ	18	13	64
P.H. Gutin та співавт. [20]	$^{125}\text{I}$ (60, Т)	34 <sup>1</sup>	ГБ	22	—	48
		29 <sup>1</sup>	АА	39,3		
P.M. Fernandez та співавт. [22]	$^{125}\text{I}$ (103, П)	18 <sup>1</sup>	ГБ	23	—	45
		40 <sup>1</sup>	АА	Понад 31		
G.M. Videtic та співавт. [37]	$^{125}\text{I}$ (104, П)	53 <sup>1</sup>	ГБ	16	—	—
N. Laperriere та співавт. [27]	$^{125}\text{I}$ (60, Т)	63 <sup>1</sup>	ГБ	15,7	4,8	31
T.C. Ryken та співавт. [38]	$^{125}\text{I}$ (60, Т)	20 <sup>2</sup>	ГБ – 11 АА – 9	6	—	—
C.B. Ostertag [17]	$^{125}\text{I}$ (60, Т)	34 <sup>1</sup>	ГБ	6	4	—

Примітка. \* 1 — первинна БТ, 2 — БТ при рецидивах;

АА — анапластична астроцитотома, ГБ — гліобластома. Те ж у табл. 4

використання БТ високих доз опромінення або фракціонованих методів представлені у **табл. 4**. Під час лікування метастатичних ПГМ медіана виживання становила у середньому 15 міс (**табл. 5**).

Описане використання БТ для лікування доброкісних пухлин основи черепа [30, 31]. Під час лікування менінгіом основи черепа використовують різноманітні ізотопи з високими та низькими дозами опромінення, описані раніше.

Деякі автори використовували БТ у поєднанні з зовнішнім опроміненням, різноманітними режимами фракціонування, ХТ та гіпертермією [8].

З численних клінічних випробовувань ефективності БТ лише два відповідали сучасним вимогам рандомізації та формування репрезентативних контрольних груп. За результатами цих двох досліджень не виявлене достовірне поліпшення показників виживання хворих з злоякісними гліомами, яким проводили БТ. Проте, слід відзначити певні недоліки обох досліджень щодо їх організації, які могли вплинути на кінцеві результати. Так, вчені з Торонто під час зовнішнього опромінення застосовували дозу 50 Гр, яка менше стандартної дози опромінення, прийнятої сьогодні. Також не застосовували 3D планування, а рандомізацію пацієнтів проводили до початку зовнішнього опромінення. Таким чином, більш ніж у 10% пацієнтів, яким проводили БТ, не були імплантовані гранули внаслідок продовженого росту пухлини, медичних ускладнень або смерті. Зміна формату дослідження, за якою рандомізацію пацієнтів мали здійснювати після зовнішнього опромінення, можливо, сприяла б покращенню показників виживання. Інше дослідження проводили в 14 лікувальних установах, за різного досвіду застосування методу. Цілком ймовірно, що різні підходи до планування та техніки імплантації також мали справляти вплив на результати дослідження.

Відсутність чітких параметрів випробовувань, а також включення до досліджень хворих з пухлинами різного ступеня злоякісності (за класифікацією ВООЗ) фактично унеможливило адекватну інтерпретацію результатів БТ. Тим не менше, за даними більшості досліджень [8], показники виживання становили 8–16 міс за наявності ГБ та 15–42 міс — АА. Показник виживання протягом 5 років пацієнтів з пухлинами низького ступеня злоякісності, яким здійснене хірургічне втручання та ПТ, становить за цими даними 40%. Крім того, після виконання повторної операції тривалість життя хворих з рецидивом ГБ збільшувалася на 5–9 міс (з моменту операції до появи рецидиву), з рецидивами АА — на 15–22 міс.

Порівняння показників виживання хворих, у яких застосовані інші види ад'ювантного лікування, з аналогічними показниками у хворих, яким проведено БТ, ускладнюється тим, що для проведення БТ, як правило, відбирають пацієнтів з більш сприятливим прогнозом (вік, шкала Карновські, діаметр пухлини, радикальність операції). Фактично, лише у 10–30% пацієнтів виявляють відповідність критеріям включення до цієї групи. Хворим, якість життя яких за шкалою Карновські оцінена менше 70 балів (майже 40% пацієнтів з ГБ чи АА), діаметр пухлини перевищував 5 см або вона проростала серединні структури, проведення БТ вважають протипоказаним [8].

Ефективність БТ в лікуванні хворих з гліомами низького ступеня злоякісності оцінювали в рамках кількох ретроспективних моноцентрових досліджень в клініках Європи. За їх результатами БТ забезпечувала аналогічні або кращі показники загального виживання у порівнянні з такими при застосуванні схеми операція+радіотерапія (у пацієнтів, яким було можливе виконання імплантації) [12, 32]. Крім того, ці результати досягнуті за меншої частоти операційних ускладнень та радіотоксичних реакцій, ніж при використанні БТ під час лікування злоякісних гліом.

**Таблиця 4.** Результати високих доз опромінення або фракціонованих технік БТ

Автор	Ізотоп (доза, Т/П)	Кількість хворих*	Тип пухлини	Медіана виживання, міс	Ускладнення, %	Повторні операції, %
R.A. Chun та співавт. [39]	<sup>192</sup> Ir (50–100,Ф)	20 <sup>1</sup>	ГБ	14,5	22	24
		4 <sup>2</sup>	ГБ	11		
		9 <sup>1</sup>	АА	15,5		
		3	М	18		
R.A. Patchell та співавт. [28]	<sup>252</sup> Cf (21, Ф)	48 <sup>1</sup>	ГБ	10	16	14
		8 <sup>1</sup>	АА	17		
N. Tselis та співавт. [19]	<sup>192</sup> Ir (30–40, Ф)	31 <sup>2</sup>	ГБ	7,3	1	3,7
		22 <sup>2</sup>	АА	13,2		
P.P. Kumar та співавт. [15]	<sup>60</sup> Co (20)	30 <sup>1</sup>	ГБ	7	4	—
		19 <sup>2</sup>	ГБ	6		
E. Micheletti та співавт. [18]**	<sup>192</sup> Ir (25–27, Ф)	24 <sup>1</sup>	ГБ, АА	8	8	8

Примітка. \* 1 — первинна БТ, 2 — БТ при рецидивах;

Ф — фракціонування; М — метастаз;

\*\* — вивчали групи хворих з поганих прогностичних чинників без супутнього зовнішнього опромінення пухлини.

**Таблиця 5.** Результати БТ метастатичних пухлин головного мозку

Автор	Ізотоп (доза, Т/П)	Кількість хворих	Медіана виживання, міс	Ускладнення, %
C.B. Ostertag та співавт. [40]	<sup>125</sup> I (60 Т)	93	15	2
M. Schulder та співавт. [41]	<sup>125</sup> I (82 П)	13	9	54
W.T. Curry та співавт. [21]	<sup>125</sup> I (Т)	16	11	
M.J. Petr та співавт. [42]	<sup>125</sup> I (П)	72	16	6 (некроз)
K. Huang та співавт. [43]	<sup>125</sup> I (П)	19 (первинні)	12	23 (некроз)
		21 (рецидив)	7,3	
E. Dagnew та співавт. [44]	<sup>125</sup> I (П)	26	17,8	—

Відсутність стандартних підходів до вибору ізотопу, радикальності операції, послідовності застосування БТ та зовнішнього опромінення додають сумнівів щодо надійності результатів досліджень. В ранніх дослідженнях БТ використовували після зовнішнього опромінення мозку. Сьогодні БТ застосовують одночасно або до зовнішнього опромінення [21, 22, 37]. Слід зазначити, що медіана виживання суттєво не різнилась при використанні методів у різних послідовностях [22, 27, 37].

Підходи до вибору імплантів (тимчасовий або постійний) також варіюють у різних дослідженнях. Застосування тимчасових імплантів дозволяє подавати більш високі дози опромінення, ніж постійних (відповідно 40–60 та 3–10 сГр/год), проте, характерна більш висока частота інфекційних ускладнень, а також необхідність більш тривалого перебування хворого у стаціонарі [23, 24]. Проте, найбільш значущою є різниця щодо контролю росту пухлини та виникнення радіаційного некрозу. Так, радіаційний некроз, що потребував хірургічного втручання, спостерігали у 26–48% хворих при застосуванні тимчасових імплантів, тоді як при використанні постійних імплантів таке ускладнення виявляли досить рідко [9, 10, 23, 26]. Теоретично, відсутність некрозу може свідчити про менш надійну протипухлинну дію. Дози менше 25 сГр/год прийнято вважати такими, що не забезпечують надійний протипухлинний ефект. Проте, за даними ретроспективних досліджень не встановлено суттєвої різниці показників виживання пацієнтів, у яких застосовували тимчасові або постійні імпланти. Упевнено можна стверджувати лише те, що завдяки застосуванню низьких доз опромінення у тимчасових імплантах меншою є частота ускладнень.

#### **Ускладнення та невдачі лікування**

Ускладнення БТ розподіляють залежно від строків їх виникнення: 1) гострі (протягом курсу опромінювання), 2) ранні відстрочені (від кількох тижнів до кількох місяців після опромінення); 3) відстрочені (від кількох місяців до років після опромінення). Гострі ускладнення БТ, як правило, пов'язані з процедурою імплантації ізотопу. Геморагічні ускладнення за наявності злоякісних гліом виникають приблизно в 1–5% хворих. Ця частота ускладнень не набагато більша за таку при проведенні стандартних стереотаксичних процедур. Кровотеча, як правило, виникає при використанні кількох катетерів під час тимчасового опромінення з використанням зерен радіоактивної речовини. Інфекційні ускладнення пов'язані з використанням значної кількості катетерів, поганим загоєнням ран на тлі радіаційного опромінення. Під час лікування високодиференційованих гліом з використанням інгестивної БТ частота інтраопераційних ускладнень становила 1,8%, в тому числі геморагічних — 1%, інфекційних — 0,1%.

Ранні відстрочені ускладнення спричинені підвищенням внутрішньочерепного тиску, що проявляється головним болем, нудотою, прогресуючим неврологічним дефіцитом або порушенням когнітивних функцій. Ці симптоми, зазвичай, коригують великими дозами кортикостероїдів, проте, інколи потрібне більш агресивне лікування, зокрема, введення манітолу чи здійснення гіпервентиляції.

Відстрочені радіаційно індуквані ускладнення — найчастіша проблема цього виду лікування. Такі реакції виникають через кілька місяців або навіть років після БТ. Вони можуть проявлятися атрофією мозку, гліозом або радіаційно індукваним некрозом, який, у свою чергу, може імітувати рецидиви пухлини. Частота виникнення цих ускладнень значно збільшується, якщо доза опромінення перевищує 60 Гр. Вплив хімотерапевтичних засобів у цей час недостатньо вивчений, проте, є певні підтвердження того, що деякі агенти (наприклад BCNU, CCNU) збільшують ризик виникнення радіаційного некрозу [8].

#### **Радіаційний некроз**

Майже усім хворим з злоякісним гліомами, при лікуванні яких використовують методи БТ, необхідно постійно призначати стероїди для зменшення набряку мозку, пов'язаного з радіаційним некрозом [16, 27]. Крім того, 30–50% пацієнтів, в лікуванні яких використовують тимчасові імпланти, потрібне повторне хірургічне лікування через нездатність стероїдів контролювати набряк мозку. Часте виникнення таких ускладнень не є випадковим, оскільки під час БТ призначають високі радіаційні дози. При лікуванні високодиференційованих гліом використовують менші дози опромінення (10 сГр/год), для низькодиференційованих гліом — 40–80 сГр/год, тому радіаційний некроз у таких хворих виникає менш часто (у 7,5% пацієнтів, у 2,5% — спостерігають неврологічний дефіцит). При цьому важливим прогностичним чинником є об'єм пухлини. Так, за об'єму пухлини 23 см<sup>3</sup> або менше частота радіаційних ускладнень становить 3% [32].

#### **Брахітерапія чи радіохірургія**

В той час, як знищення пухлини є основною метою застосування БТ, навіть при застосуванні доз понад 100 Гр (додаючи 60 Гр від зовнішнього опромінення мозку) іноді відзначають лише уповільнення росту пухлини. Локальні рецидиви злоякісних гліом виникають на відстані до 2 см від імпланту у 50–80% спостережень, а в решті — поза межами цього поля [45]. Беручи до уваги фактичну відсутність належного локального протипухлинного ефекту, інвазивність процедури та високу ймовірність виникнення радіаційного некрозу, деякі хірурги віддають перевагу радіохірургії. Принципи використання радіохірургії ідентичні принципам БТ, за винятком того, що замість подання високої дози протягом тривалого часу, її подають протягом кількох хвилин. Сучасне комп'ютерне планування дозволяє мінімізувати радіаційний вплив на навколишні тканини. Ефективність радіохірургії майже ідентична такій БТ щодо середніх показників виживання (14–26 міс) [46, 47]. Перевагами радіотерапії вважають неінвазивність процедури та меншу частоту виникнення радіаційного некрозу (5–22%). Проте, у проведеному мультицентровому клінічному дослідженні RTOG не встановлені переваги стереотаксичної радіотерапії в лікуванні ГБ. В той же час, при застосуванні стереотаксичної радіохірургії виявлені переваги в лікуванні метастатичних, доброякісних ПГМ (аденоми, невриноми, менінгіоми основи черепа), як первинних, так і рецидивних.

#### **Підсумок**

БТ як метод лікування злоякісних ПГМ була темою обговорення, починаючи з моменту її впро-

вадження в клінічну практику. Хоча у кількох багаточентрових дослідженнях відзначений позитивний ефект БТ щодо поліпшення показників виживання, до цих результатів ставляться обережно (через ретроспективний характер досліджень та відсутність репрезентативних контрольних груп). Лише 10–30% пацієнтів показане проведення БТ, а результати лікування цих пацієнтів кращі, ніж у тих, кому таке лікування не проводили (незалежно від того, здійснювали імплантацію чи ні) — відповідно 16,6 та 9,3 міс. За даними інших дослідників, БТ забезпечувала аналогічні або кращі показники загального виживання, у порівнянні з такими при використанні схеми операція+радіотерапія (у пацієнтів, яким показано імплантацію) [12, 32].

Проте, незважаючи на переваги методу, він має й багато недоліків. По-перше, при використанні ізотопів високої дози опромінення виникає високий ризик виникнення ускладнень, зокрема, радіаційного некрозу, інфекційних ускладнень. Таким пацієнтам потрібне постійне застосування стероїдів для попередження набряку мозку, спричиненого некрозом. Деяким з них показане повторне виконання хірургічного втручання при прогресуванні неврологічного дефіциту.

Тому у теперішній час використання високих доз опромінення при лікуванні первинних злоякісних гліом не рекомендують. Єдиним можливим показанням до застосування такого методу є паліативне лікування рецидивів гліом великих розмірів. Проте, з появою сучасних апаратів стереотаксичного зовнішнього опромінення, ймовірно, перевага буде надана саме їм.

Результати лікування високодиференційованих гліом та метастазів потребують подальшого вивчення. Для неоперабельних глибоко розташованих пухлин БТ, можливо, є адекватним альтернативним методом лікування. Проте, розвиток операційної техніки, поява сучасних навігаційних систем, систем інтраопераційного моніторингу дозволяють розширити показання до хірургічного втручання з приводу пухлин, які раніше вважали неоперабельними. БТ доцільно застосовувати за наявності рецидивів злоякісних гліом головного мозку, їх поширення в глибокі ділянки мозку, коли відкрите оперативне втручання пов'язане з високим ризиком виникнення післяопераційного дефіциту.

Основне обмеження БТ — це те, що вона забезпечує локальне лікування інфільтративної хвороби. Більше розуміння біології опромінення високодиференційованих гліом, можливо, дозволить у майбутньому модулювати використання БТ з більшою ефективністю.

З того часу, як були опубліковані результати досліджень Brain Tumor Study Group (1978), стало зрозумілим, що радіаційна терапія — найкращий метод лікування злоякісних гліом. Проте, максимальна доза опромінення, яку може переносити мозок, нижча за дозу, потрібну для тривалого контролю росту пухлини. Внаслідок цього нейроонкологи понад 30 років намагаються змінити це несприятливе терапевтичне співвідношення. Таким чином, попереду на нас чекає продовження вивчення однієї з найважливіших проблем сучасної нейроонкології.

## Список літератури

1. Анин Е.А. О целесообразности оперативного лечения злокачественных глиом и перспективности внутриаартериальной химиотерапии / Е.А. Анин, В.И. Щеглов, С.П. Осинский // Укр. журн. малоинвазив. та ендоск. хірургії. — 1998. — №2. — С.50–53.
2. Глиомы головного мозга / [Ю.А.Зозуля, И.Г.Васильева, А.Я.Главацкий и др.]: под ред. Ю.А.Зозули - К.: УИПК «ЕксОб», 2007. — 630 с.
3. Розуменко В.Д. Бор-нейтронзахватная терапия опухолей головного мозга / В.Д. Розуменко // Укр. нейрохірург. журн. — 2001. — №3. — С.4–12.
4. Лазарь Д.А. Современные подходы к лечению злокачественных опухолей головного мозга / Д.А. Лазарь // Укр. мед. часопис. — 2004. — №3. — С.87–94.
5. Розуменко В.Д. Глиомы головного мозга: диагностика, лечения та прогнозування результатів. Сучасний стан проблеми / В.Д. Розуменко, О.Я. Главацкий, Г.В. Хмельницький // Онкология. — 2000. — №2. — С.275–281.
6. Розуменко В.Д. Эпидемиология опухолей головного мозга: статистические факторы / В.Д. Розуменко // Укр. нейрохірург. журн. — 2002. — №3. — С.47–48.
7. Zamorano L. Multiplanar CT-guided stereotaxis and <sup>125</sup>I interstitial radiotherapy. Image-guided tumor volume assessment, planning, dosimetric calculations, stereotactic biopsy and implantation of removable catheters / L. Zamorano, M. Dujovny, G. Malik // Appl. Neurophysiol. — 1987. — V.50. — P.281–286.
8. Vitaz T. Brachytherapy for brain tumors / T. Vitaz, P. Warnke, V. Tabar // J. Neurooncol. — 2005. — V.3. — P.71–76.
9. <sup>125</sup>I brachytherapy of pineal parenchymal tumours in two patients and review of the literature / J. Julow, A. Viola, T. Major [et al.] // Idegyogy Sz. — 2005. — N7–8. — P.254–262.
10. Malkin M.G. Interstitial brachytherapy of malignant gliomas: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience / M.G. Malkin // Recent. Res. Cancer Res. — 1994. — V.135. — P.117–125.
11. Mundinger F. Long-term outcome of 89 low-grade brain-stem gliomas after interstitial radiation therapy / F. Mundinger, D.F. Braus, J.K. Krauss // J. Neurosurg. — 1991. — V.75. — P.740–746.
12. Interstitial <sup>125</sup>Iodine radiosurgery of low-grade gliomas of the insula of Reil / C.R. Schatz, F.W. Kreth, M. Faist [et al.] // Acta Neurochir. — 1994. — V.130. — P.80–89.
13. Interstitial and combined interstitial and external irradiation of supratentorial gliomas. Results in 61 cases treated 1973–1981 / G. Szikla, M. Schlienger, S. Blond [et al.] // Acta Neurochir. — 1984. — V.33. — P.355–362.
14. Concurrent cisplatin therapy and iodine-125 brachytherapy for recurrent malignant brain tumors / M.C. Chamberlain, D. Barba, P. Kormanik [et al.] // Arch. Neurol. — 1995. — V.52. — P.162–167.
15. Kumar P.P. Intraoperative cobalt-60 treatment of glioblastoma multiforme / P.P. Kumar, R.R. Good, E.O. Jones // Radiat. Med. — 1988. — N6. — P.219–228.
16. Ostertag C.B. Brachytherapy — Interstitial Implant Radiosurgery / C.B. Ostertag // Acta Neurochir. — 1993. — V.58. — P.79–84.
17. Ostertag C.B. Interstitial implant radiosurgery of brain tumors: radiobiology, indications, and results / C.B. Ostertag // Recent. Res. Cancer Res. — 1994. — V.135. — P.105–116.
18. High-dose interstitial brachytherapy for glioblastoma multiforme / E. Micheletti, G. Baroncelli, B. La Face [et al.] // Tumori. — 1994. — V.80. — P.44–49.
19. CT-guided interstitial HDR brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme. Long-term results / N. Tselis, C. Kolotas, G. Birn [et al.] // Strahlent. Onkol. — 2007. — H10. — S.563–570.

20. Gutin P.H. Stereotactic interstitial brachytherapy for malignant brain tumors / P.H. Gutin, M. Bernstein // *Prog. Exp. Tumor. Res.* — 1984. — V.28. — P.166–182.
21. Curry W.T.Jr. Stereotactic interstitial radiosurgery for cerebral metastases / W.T.Jr. Curry, G.R. Cosgrove, F.H. Hochberg // *J. Neurosurg.* — 2005. — N4. — P.630–635.
22. Permanent iodine-125 implants in the up-front treatment of malignant gliomas / P.M. Fernandez, L. Zamorano, D. Yakar [et al.] // *Neurosurgery.* — 1995. — V.36. — P.467–473.
23. Operation and permanent low activity <sup>125</sup>I brachytherapy for recurrent high-grade astrocytomas / J.B. Halligan, K.J. Stelzer, R.C. Rostomily [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — V.35. — P.541–547.
24. Permanent iodine-125 interstitial implants for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme / S. Patel, J.C. Breneman, R.E. Warnick [et al.] // *Neurosurgery.* — 2000. — V.46. — P.1123–1128.
25. Verhoeff J.C. Experimental iodine-125 seed irradiation of intracerebral brain tumors in nude mice / J.C. Verhoeff, L. Stalpers, A. Coumou // *Radiat. Oncol.* — 2007. — V.2. — P.1135–1144.
26. Survival following interstitial brachytherapy for recurrent malignant glioma / N.D. Kitchen, S.W. Hughes, N.A. Taub [et al.] // *J. Neurooncol.* — 1994. — V.8. — P.33–39.
27. Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma / N. Laperriere, P. Leung, S. McKenzie [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — V.41. — P.1005–1011.
28. A phase I trial of neutron brachytherapy for the treatment of malignant gliomas / R.A. Patchell, R.J. Yaes, L. Beach [et al.] // *Br. J. Radiol.* — 1997. — V.70. — P.1162–1168.
29. Julow J. The Application of image fusion in stereotactic brachytherapy of brain tumours / J. Julow, T. Major, M. Emri // *Acta Neurochir.* — 2000. — V.142. — P.1253–1258.
30. Brachytherapy of recurrent tumors of the skull base and spine with iodine-125 sources / P.H. Gutin, S. Leibel, Y. Hosobuchi [et al.] // *Neurosurgery.* — 2004. — V.20. — P.938–945.
31. Jaaskelainen J. Stereotactic radiotherapy of central nervous system tumors / J. Jaaskelainen, L.A. Marin // *Duodecim.* — 2005. — V.111. — P.2028–2037.
32. Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas / F.W. Kreth, M. Faist, P.C. Warnke [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1995. — V.82. — P.418–429.
33. Interstitial brachytherapy for low-grade cerebral gliomas: analysis of results in a series of 36 cases / M. Scerrati, P. Montemaggi, M. Iacoangeli [et al.] // *Acta Neurochir.* — 1994. — V.131. — P.97–105.
34. Bernstein M. Stereotactic high-activity brachytherapy for malignant intra-axial brain tumors. Status report as of March, 1995 / M. Bernstein, N. Laperriere, J. Glen // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* — 1995. — V.65. — P.167–170.
35. Treatment results of stereotactic interstitial brachytherapy for primary and metastatic brain tumors / G. Lucas, G. Luxton, D. Cohen [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — V.21. — P.715–721.
36. Long-term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastomas / P.Y. Wen, E. Alexander, P.M. Black [et al.] // *Cancer.* — 1994. — V.73. — P.3029–3036.
37. Implant volume as a prognostic variable in brachytherapy decision-making for malignant gliomas stratified by the RTOG recursive partitioning analysis / G.M. Videtic, L.E. Gaspar, L. Zamorano [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — V.51. — P.963–968.
38. Interstitial brachytherapy versus cytoreductive surgery in recurrent malignant glioma / T.C. Ryken, P.W. Hitchon, J.C. VanGilder [et al.] // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* — 2004. — V.63. — P.241–245.
39. Interstitial iridium-192 implantation for malignant brain tumours / M. Chun, P. McKeough, A. Wu [et al.] // *Br. J. Radiol.* — 2004. — V.62. — P.158–162.
40. Ostertag C.B. Interstitial iodine-125 radiosurgery for cerebral metastases / C.B. Ostertag, F.W. Kreth // *Br. J. Neurosurg.* — 1995. — N9. — P.593–603.
41. Permanent low-activity iodine-125 implants for cerebral metastases / M. Schuller, P.M. Black, D.C. Shrieve [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2004. — V.33. — P.213–221.
42. Management of newly diagnosed single brain metastasis with surgical resection and permanent I-125 seeds without upfront whole brain radiotherapy / M.J. Petr, C.M. McPherson, J.C. Breneman [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2009. — V.92. — P.393–400.
43. Surgical resection and permanent iodine-125 brachytherapy for brain metastases / K. Huang, P.K. Sneed, S. Kunwar [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2009. — V.91, N1. — P.36–44.
44. Management of newly diagnosed single brain metastasis using resection and permanent iodine-125 seeds without initial whole-brain radiotherapy: a two institution experience / E. Dagnew, J. Kanski, M.W. McDermott [et al.] // *Neurosurg. Focus.* — 2007. — V.15. — P.22–29.
45. Patterns of recurrence of malignant astrocytoma following stereotactic interstitial brachytherapy with iodine-125 implants / C.B. Agbi, M. Bernstein, N. Laperriere [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2007. — V.23. — P.321–326.
46. Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas / D. Gannett, B. Stea, B. Lulu [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — V.33, N2. — P.461–468.
47. Viola A. Comparison of (125)I stereotactic brachytherapy and LINAC radiosurgery modalities based on physical dose distribution and radiobiological efficacy / A. Viola, T. Major, J. Julow // *Radiat. Res.* — 2006. — V.165, N6. — P.695–702.

*Дзяк Л.А., Зорін М.О., Сірко А.Г., Кирпа І.Ю.*

### **Брахітерапія в лікуванні пухлин головного мозку**

Дніпропетровська державна медична академія,  
Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова

Сьогодні ведуться активні пошуки ефективних методів лікування злоякісних пухлин головного мозку, здатних забезпечити не лише істотне збільшення тривалості життя хворих, а й поліпшення його якості. Серед методів променевої терапії окреме місце посідає брахітерапія. Ідея доставки радіоактивних джерел безпосередньо до пухлини виглядає багатообіцяючою. Незважаючи на те, що за результатами двох рандомізованих досліджень не встановлене істотне збільшення показників виживання хворих, брахітерапію використовують в багатьох нейроонкологічних центрах світу. Проведений детальний аналіз останніх досліджень з питань застосування брахітерапії. Вивчені показання, методи застосування, ефективність та можливі ускладнення брахітерапії за різних видів пухлин головного мозку.

**Ключові слова:** *глиоми, метастатичні пухлини головного мозку, променева терапія, брахітерапія.*

*Дзяк Л.А., Зорін Н.А., Сірко А.Г., Кирпа І.Ю.*

### **Брахитерапия в лечении опухолей головного мозга**

Днепропетровская государственная медицинская академия,  
Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова

В настоящее время ведутся активные поиски эффективных методов лечения злокачественных опухолей головного мозга, которые могли бы обеспечить не только существенное увеличение продолжительности жизни больных, но и улучшение ее качества. Из методов лучевой терапии отдельное место занимает брахитерапия. Идея доставки радиоактивных источников непосредственно к опухоли выглядит многообещающей. Невзирая на то, что по данным двух рандомизированных исследований не установлено существенное увеличение показателей выживания больных, брахитерапию продолжают использовать во многих нейроонкологических центрах мира. Проведен детальный анализ последних исследований по вопросам применения брахитерапии. Изучены показания, методы применения, эффективность и возможные осложнения брахитерапии при различных видах опухолей головного мозга.

**Ключевые слова:** *глиомы, метастатические опухоли головного мозга, лучевая терапия, брахитерапия.*

*Dzyak L.A., Zorin M.O., Sirko A.G., Kirpa I.Yu.*

### **Brachytherapy in treatment of brain tumors**

Dnipropetrovsk State Medical Academy,  
Dnipropetrovsk regional clinical hospital named after I.I. Mechnikov

Today active searches of effective method of malignant brain tumors treatment of that would be able to provide not only substantial increase of patients' life-span but also improvement of it's quality. Among radiation therapy methods brachytherapy occupies a separate place. The idea of radio-active sources delivery directly to the tumour looks promising. In spite of the fact that results of two randomize researches did not show patients' survival substantial increase, brachytherapy is applied in many neurooncological centers of the world. The detailed analysis of last researches on questions of brachytherapy application was conducted. Testimonies, method of application, efficiency and possible complications of brachytherapy at different types of brain tumors were studied.

**Key words:** *gliomas, metastatic brain tumors, radiation therapy, brachytherapy.*