

УДК 616.831-006:615.849

Е.В. Сивов¹, А.А. Молоков¹, А.В. Витько², А.Ч. Вон¹, Т.И. Трякина¹,
Н.Э. Косых¹, К.Е. Пошатаев³, М.В. Космачев³, И.А. Орлов¹

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ РАДИОХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ РАННИХ РЕЦИДИВОВ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ В ДИАГНОСТИКЕ И ПЛАНИРОВАНИИ ПЭТ-КТ С ¹¹С-МЕТИОНИНОМ

¹Краевой клинический центр онкологии,
680042, ул. Воронежская, 164, тел. 8-(4212)-41-06-47, e-mail: info@kkco.khv.ru;
²Министерство здравоохранения Хабаровского края,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 32, тел. 8-(4212)-40-20-00;
³Краевая клиническая больница № 2, 680000, ул. Павловича, 1б, тел. 8-(4212)-45-26-36, г. Хабаровск

Резюме

На сегодняшний день одним из современных методов лучевой терапии опухолей головного мозга является стереотаксическая радиохirurgия, позволяющая создавать высокую дозу облучения в опухоли, необходимую для её разрушения, без тяжелых лучевых реакций в окружающих неизмененных тканях. Радиохirurgия имеет следующие преимущества: высокая прецизионность – возможность локального подведения больших доз в ограниченном объеме ткани, хорошая переносимость, короткий период лечения. В статье проводится методика проведения лечения при выявлении ранних рецидивов глиальных опухолей головного мозга с использованием в позиционировании ПЭТ-КТ с ¹¹С-метионином. В зарубежной литературе имеются лишь скудные описания данного метода лечения, в России он отсутствует. Приведённые обоснования позволяют сделать вывод, что данный метод лучевой терапии имеет преимущества и является конкурентным, в сравнении с хирургическим методом лечения.

Ключевые слова: ПЭТ-КТ, радиохirurgия, лучевая терапия, стереотаксис, опухоль головного мозга.

E.V. Sivov¹, A.A. Molokov¹, A.V. Vitko², A.Ch. Von¹, T.I. Tryakina¹, N.E. Kosykh,
K.E. Poshataev³, M.V. Kosmachov³, I.A. Orlov¹

CLINICAL EXPERIENCE OF STEREOTAXIC RADIOSURGERY IN THE CURE OF EARLY RECURRENCES OF GLIAL CEREBRAL TUMORS OF HIGH MALIGNANCY DEGREE WITH APPLICATION OF PET-CT WITH ¹¹C-METHIONINE IN DIAGNOSTICS AND PLANNING

¹Khabarovsk Regional Clinical Center of Oncology;
²The Ministry of Health of the Khabarovsk Territory;
³Khabarovsk Regional Hospital № 2, Khabarovsk

Summary

At present, one of the modern methods of radiation therapy of cerebral tumors is stereotaxic radiosurgery providing a high radiation dose in tumor which is necessary for its breakdown without severe radiation reactions in surrounding non-invaded tissues. Radiosurgery has the following advantages: high precision – the possibility of local application of large doses in restricted volume of tissue, good tolerance, short cure period. The article presents the methods of treatment early recurrences of glial cerebral tumors using PET-CT with ¹¹C-methionine. In foreign literature there are only scant descriptions of this method of therapy, in Russia it is not used. The given grounds make it possible to draw the conclusion that this method of radiation therapy has its advantages and is a competitive one in comparison with a surgical method.

Key words: radiosurgery, radiotherapy, stereotactic, brain tumor.

Стереотаксическая радиохirurgия (СРХ) является методом лучевой терапии (ЛТ) с подведением одной высокой дозы радиации, позволяющей точно, без- опасно и полностью разрушить клеточные структуры опухоли с различной степенью злокачественности. Для визуализации глиальных опухолей головного

мозга, в основном, используют спиральную компьютерную томографию (СКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), которые имеют ограничения при инфильтративном росте глиальных образований и в раннем послеоперационном периоде. Еще в 2000 году Levivier M. с соавт. [4] предложил интегрировать изображения полученные при выполнении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в планировании лучевой терапии для проведения радиохирургии на Гамма-ноже (Elekta) для улучшения лечения опухолей головного мозга. В дальнейшем им же в 2002 году было предложено использовать данные ПЭТ при стереотаксической биопсии опухолей мозга [5]. Исследования показали, что данные ПЭТ отражают наиболее активный очаг роста опухоли, степень её анаплазии с прогнозом дальнейшего роста опухоли.

Материалы и методы

Проведен анализ у 30 пациентов (12 мужчин, 18 женщин; возраст 23-75 лет; средний возраст 49 лет), получивших СРХ с 2013 по 2016 года с ранними рецидивами глиальных опухолей головного мозга III-IV степени злокачественности.

Все пациенты прошли комплексное лечение, включающее в себя оперативное удаление опухоли, с последующей лучевой терапией на зону перифокального отека (в пределах 2,0-3,0 см от края операционного вмешательства – СТВ) с разовой дозой 2,5 Гр до суммарной дозы 40-45 Гр с последовательным или одномоментным («буст») облучением ложа опухоли до эквивалентной дозы 60-64 Гр, с проведением химиотерапии или без неё.

Все пациенты находились под динамическим наблюдением нейрохирурга нашего центра с проведением контрольных, одновременных МРТ и ПЭТ-КТ исследований, как правило, спустя 6 мес. после окончания предшествующей ЛТ.

При выявлении продолженного роста опухоли, малых размеров (до 3,0 см в диаметре), больные получали стереотаксическую радиохирургию. При выявлении новых очагов роста больших размеров, пациенты направлялись на повторную лучевую терапию более мелкими фракциями с предшествующей операцией или без неё. При этом только сопряженное исследование ПЭТ и МРТ ГМ позволяло более точно установить новые очаги-рецидивы роста опухоли, малых размеров, который не целесообразно удалять хирургическим методом, в виду большого травматизма и/или развития послеоперационного неврологического дефицита. При этом более половины выявленных новых очагов продолженного роста обнаружены только с помощью ПЭТ-КТ.

Для проведения стереотаксической радиохирургии к голове пациента, под пролонгированной местной анестезией, устанавливалась специальная рама из легкого сплава металла (титана) «Leksell G» (Elekta, Великобритания). В дальнейшем выполнялась разметочная СКТ головы (с толщиной среза 1,25 мм), что дает возможность задать систему координат, в которой определяются взаимно расположенные патологические очаги и прилегающие критические структуры головного мозга. Полученные изображение, со всей сопровождаю-

Использование ПЭТ в нейрохирургических процедурах помогает улучшить лечение в виде определения более четкие границы образования и степень её агрессивности. Эта стратегия, для планирования нейрохирургической резекции опухоли головного мозга, используя нейронавигацию, так же была предложена Levivier M. с соавт. в 1999 году [6].

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности лечения глиальных опухолей головного мозга с высокой степенью злокачественности (Gr III – IV), путем радиохирургического воздействия на рецидивы, выявленные в раннем периоде наблюдения при помощи ПЭТ-КТ диагностики с ¹¹C-метионином, после проведенного комбинированного лечения: хирургического с последующей химиолучевой терапией или только лучевой терапией.

Информацией, переносятся на специализированный компьютер, на котором установлена планирующая система MONACO или XiO, где уже хранятся изображения МРТ и ПЭТ-КТ данного пациента [1].

МРТ головного мозга выполнялась с контрастным усилением (гадовист) в формате FSPGR BRAVO, с толщиной среза 1,2 мм. ПЭТ – КТ исследования производились на томографе Discovery 600 и 690 (GE, USA). Благодаря наличию циклотронно-радиохимического комплекса на территории нашей больницы, в ПЭТ-центре осуществляется производство ультра короткоживущего радионуклида ¹¹C и синтез радиофармпрепарата (РФП) L – [¹¹C-метил] метионина. Перед началом исследования, пациенту устанавливают периферический венозный катетер (20 G), а непосредственное введение РФП производится на деке томографа. К 5-13 минуте сканирования концентрация метионина в веществе головного мозга составляет 90-100 % от своего максимума и далее, в течение 30-40 минут остается постоянной [2]. Эмиссия включает одну область исследования, равную 14,5 см., что достаточно для исследования головного мозга. Время экспозиции 20 минут, количество сканов 47, с толщиной 3,75 мм. СРХ проводилась на роботизированном радиохирургическом комплексе «Elekta AXESSE», производства Великобритании, имеющий 20-парный многопестковый коллиматор, с толщиной лепестка в изоцентре 4 мм.

После получения всех данных о пациенте, на планирующей станции происходит окончательный анализ каждой стереотаксической визуализации разных модальностей и создается 3D-объемный контур. В начале, по ПЭТ данным определяется зона с аномально повышенным сигналом для создания «мишени» лечения. Далее полученный объем предстоящей терапии проецируется на соответствующие изображения МРТ и оконтуриваются, принимая во внимание анатомическое расположение опухоли, функциональные области с зонами подверженные риску постлучевых осложнений (критические структуры, например, такие как ствол мозга, хиазма и др.) и прогнозируемые области возможного распространения опухоли.

После того, как целевой объем определен, происходит окончательное утверждение плана и дозы

лечения совместно с нейрохирургом, радиологом и медицинским физиком. Дозное распределение осуществляется с достижением наиболее конформного объема облучения опухоли и выбирается на основании её характера, злокачественности, зоны возможного распространения, с учетом ранее проводившей лучевой терапии. При этом разовая доза обычно составляет 14 Гр.

На этапе непосредственного лечения, пациента помещают на подвижный стол линейного ускорителя, к которому фиксируют раму. Определяется точность укладки с помощью системы XVI (X-ray Volume Imaging), сопряженной с линейным ускорителем. Корректировка положения пациента производится тоже автоматически, с помощью роботизированной

системы HexaPod, при этом точность позиционирования при жесткой фиксации достигает 0,1 мм по линейным координатам, и до 0,1 градуса по угловым координатам. Сама процедура лечения занимает 20-40 минут, происходит бесшумно и абсолютно безболезненно. На протяжении всего сеанса облучения пациент находится в полном сознании и может общаться с медицинским персоналом через систему аудио-видеосвязи. Во время лечения стол с пациентом и платформа, на которую установлен ускоритель, могут осуществлять движение по дуге в 360° во взаимно перпендикулярных плоскостях. После окончания облучения фиксирующая рама снимается, и больной отправляется в палату. Выписывается домой на следующие сутки [1].

Результаты и обсуждение

Распределение больных с глиомами различной степени злокачественности было равным (GrIII – 15, GrIV – 15) В подгруппе GrIII мужчин было 5, женщин – 10, в подгруппе GrIV – 7 и 8 соответственно.

Анализ распределения больных, получавших монокимиотерапию (темозоламид) отображено в таблице 1, где было выявлено значительное различие между группами.

Таблица 1

Распределение больных по группам, с учетом прошедших химиотерапию и степени злокачественности опухоли

Подгруппы	Получившие ХТ	Без ХТ
Gr III	9 (30 %)	6 (20 %)
Gr IV	13 (43,3 %)	2 (6,7 %)

При распределении пациентов до развития рецидива с химиотерапией или без неё, отмечается разнонаправленная картина (табл. 2), с уменьшением показателей при Gr III с химиотерапией и без химиотерапии при Gr IV.

Таблица 2

Распределение больных после установки диагноза до рецидива

Подгруппы	С химиотерапией	Без ХТ	Всего
Gr III	медиана	29 мес.	31,5 мес.
	интервал	(12-89 мес.)	(6-37 мес.)
Gr IV	медиана	13 мес.	11,5 мес.
	интервал	(2-31 мес.)	(9-14 мес.)

У 12 пациентов (40 %) были выявлены новые (вторые) рецидивы заболевания по 6 случаев в каждой клинической группе, что потребовало дополнительного лечения. При GrIII было выполнено две повторные радиохирургии, две – лучевой терапии в режиме гипофракционирования (Гп/Фр) и две – реоперации (РеОп). В случаях с более агрессивной формой опухоли (GrIV) четко прослеживается увеличение медианы повторного безрецидивного промежутка на фоне приема химиотерапии 2-й линии (бевацизумаба) (табл. 3). При этом в большинстве случаев (n=5), выполнялась СРХ, ввиду ранней диагностики новых зон роста малых размеров.

Таблица 3

Распределение больных со вторым рецидивом глиальных опухолей, и методы их лечения

Gr III, (n=6)	Медиана Интервал	Всего		Все без ХТ			
		15 мес. (6-33 мес.)	РХ – 2 Гп/Фр – 2 РеОп – 2				
Gr IV, (n=6)	Медиана	5 мес.		с ХТ 2-й линии ВЗМ (n=2)		без ХТ (n=4)	
	Интервал	(3-17 мес.)		15,5 (14 и 17 мес.)	РХ-2	4 (3-6 мес.)	РХ-3 РеОп-1

В 2 случаях (у больных, получавших химиотерапию 2-й линии) в дальнейшем возник третий рецидив через 5 и 4 мес (медиана 4,5 мес.). В одном случае была также выполнена СРХ, в другом – Гп/Фр.

Медиана общей выживаемости (ОВ) при Gr III, получивших сеанс СРХ на рецидив роста опухоли, без химиотерапии составила 28 мес. (интервал 24-72 мес.), с одним летальным исходом через 72 мес. от постановки диагноза. С химиотерапией медиана составила 71 мес. (интервал 27-1200 мес.), без летальных исходов.

В случае же с опухолями Gr IV – медиана ОВ без химиотерапии составила 31,5 мес. (оба летальных исхода на 21 и 42 мес.), а с химиотерапией медиана составила 31 мес. (интервал от 11 до 56 мес.), с летальностью 6 пациентов с медианой ОВ тоже 31 мес. (интервал 19-37 мес.). Медиана совместной ОВ тоже составила 31 мес. (интервал 11-56 мес.).

По данным Frischer J.M. с соавт. (2016) медиана общей выживаемости у 42 пациентов прошедших лечения по поводу рецидива глиобластом (GrIV) с помощью стереотаксической радиохирургией на аппарате «Gamma Knife» (Elekta, Великобритания), с использованием химиотерапии и без нее, составила 25,6 мес. (интервал 21,8-29,3 мес.). При этом медиана до развития рецидива от постановки диагноза составила 17,0 мес. (интервал 3,9-57,9 мес.) [3].

По данным Stupp R с соавт. [3] (2005) медиана ОВ при GrIV, получивших после оперативного лечения химиотерапию с последующей химиотерапией темозоламидом, составила 14,6 месяцев (интервал 13,2-16,8 мес.), а только с лучевой терапией 12,1 месяца (интервал 11,2-13,0 мес.) [7].

Данный анализ подтверждает, что ПЭТ исследования с ^{11}C -метионим содержат наиболее четкую и раннюю метаболическую информацию, которая не зависит от МРТ и тем более СКТ исследований. Наиболее четко и подробно отображает ранние рецидивы глиальных опухолей, и становится необходимым исследованием в нейрохирургической практике для верификации роста опухоли мозга и тактики дальнейшего лечения (рис. 1, 2).

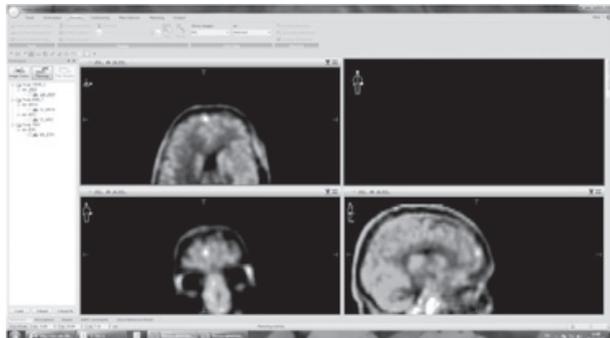


Рис. 1. Изображение ПЭТ с метионином с выявлением рецидива глиальной опухоли в правой лобной доли

Стереотаксическая радиохирургия в лечении ранних рецидивов глиальных опухолей высокой степени злокачественности (GrIII – IV), выявленных с помощью ПЭТ-КТ с ^{11}C -метионином, эффективна, увеличивает срок жизни пациентов, снижая их инвалидизацию, сокращая расходы на лечение и восстановление.

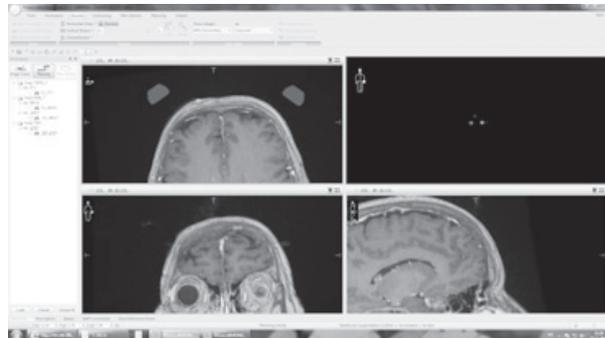


Рис. 2. Данные МРТ головного мозга с контрастным усилением той же больной с отсутствием визуализации данного рецидива правой лобной доли, с наложением его размеров и расположения по данным ПЭТ

Литература

1. Витько А.В., Сивов Е.В., Молоков А.А., с соавт. Первый опыт стереотаксического лечения менингиомы головного мозга на роботизированной системе «Elekta Axesse». // Дальневосточный медицинский журнал. – Хабаровск. – 2011. – № 2. – С. 104-107.

2. Медведев С.В., Скворцова Т.Ю., Красикова Р.Н. ПЭТ в России: Позитронно-эмиссионная томография в клинике и физиологии. – СПб., 2008. – С. 318.

3. Frischer J.M., Marosi Ch., Woehlrer A., et al. Gamma Knife radiosurgery in recurrent glioblastoma // Stereotact. Funct. Neurosurg. – 2016. – Vol. 94. – P. 265-272.

4. Levivier M., Wikler D., Goldman S., et al. Integration of the metabolic data of positron emission tomography in the dosimetry planning of radiosurgery with the gamma knife: early experience with brain tumors // J. Neurosurg. –

2000. – Vol. 93, № 3. – P. 233-238.

5. Levivier M., Wikler D.Jr., Massager N., et al. The integration of metabolic imaging in stereotactic procedures including radiosurgery: a review // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 97. – P. 542-550.

6. Levivier M., Wikler D., Goldman S., Pirotte B., Brotchi J. Positron emission tomography in stereotactic conditions as a functional imaging technique for neurosurgical guidance. In: Alexander EB III, Maciunas RM, eds. – Advanced Neurosurgical Navigation (N.Y.): Thieme Medical Publishers, 1999. – P. 85-99.

7. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 987-996.

Literature

1. Vit'ko A.V., Sivov E.V., Molokov A.A., et al. The first experience of stereotactic treatment of cerebral meningiomas on the robotic system «Elekta Axesse» // Dal'nevostochnyj medicinskiy zhurnal, Habarovsk, 2011, № 2. – P. 104-107.

2. Medvedev S.V., Skvorcova T.Ju., Krasikova R.N. PET in Russia: Positron Emission Tomography in the Clinic and Physiology. – SPb., 2008. – P. 318.

3. Frischer J.M., Marosi Ch., Woehlrer A., et al. Gamma Knife radiosurgery in recurrent glioblastoma // Stereotact. Funct. Neurosurg. – 2016. – Vol. 94. – P. 265-272.

4. Levivier M., Wikler D., Goldman S., et al. Integration of the metabolic data of positron emission tomography in the dosimetry planning of radiosurgery with the gamma knife: early experience with brain tumors // J. Neurosurg. –

2000. – Vol. 93, № 3. – P. 233-238.

5. Levivier M., Wikler D.Jr., Massager N., et al. The integration of metabolic imaging in stereotactic procedures including radiosurgery: a review // J. Neurosurg. – 2002. – Vol. 97. – P. 542-550.

6. Levivier M., Wikler D., Goldman S., Pirotte B., Brotchi J. Positron emission tomography in stereotactic conditions as a functional imaging technique for neurosurgical guidance. In: Alexander EB III, Maciunas RM, eds. – Advanced Neurosurgical Navigation (N.Y.): Thieme Medical Publishers, 1999. – P. 85-99.

7. Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 987-996.

Координаты для связи с авторами: Сивов Евгений Валерьевич – врач КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Молоков Алексей Анатольевич – врач КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Витько Александр Валентинович – министр здравоохранения Хабаровского края; Вон Анна Чансуевна – врач КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Трякина Тааьяна Илларионовна – врач КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии»; Косых Николай Эдуардович – профессор кафедры госпитальной хирургии и онкологии ДВГМУ; Пошатаев Кирилл Евгеньевич – главный врач КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; Космачев Михаил Васильевич – врач КГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; Орлов Игорь Александрович – врач КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии».