DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-73-78

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ НА АППАРАТЕ «КИБЕРНОЖ»

Е.В. Сафронова, А.А. Федорова, М.Н. Демина

ООО «Онкостоп»; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23 стр. 4

Контакты: Екатерина Валерьевна Сафронова e.safronova@oncostop.com

Цель исследования – определить эффективность стереотаксической лучевой терапии в лечении глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. Проанализированы результаты применения стереотаксической лучевой терапии при лечении рецидивных глиом головного мозга у 30 пациентов, а также первичной глиальной опухоли головного мозга у 1 пациента, которому проведение лучевой терапии в классическом режиме было невозможно. Лечение проводилось как взрослым ($n = 22$), так и детям ($n = 9$). До начала лечения всем пациентам проведена предлучевая подготовка в объеме магнитно-резонансной топометрии головного мозга с контрастным усилением, компьютерно-томографической топометрии, а также совмещенной с компьютерной томографией позитронно-эмиссионной томографии с аминокислотами ($n = 21$).

Результаты. В процессе лечения у 2 пациентов отмечено развитие токсических реакций II степени, в связи с чем потребовалось оказание экстренной медицинской помощи. У 29 пациентов лечение прошло без осложнений. На момент написания статьи живы 7 пациентов, максимальный срок наблюдения составил 55 мес, медиана наблюдения пациентов составила 8 мес.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия может использоваться с целью стабилизации заболевания у пациента. Полученные результаты говорят об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии как спасительного метода локального лечения у пациентов с рецидивами глиальных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: опухоли центральной нервной системы, лучевая терапия, КиберНож, глиома, лечение

Для цитирования: Сафронова Е.В., Федорова А.А., Демина М.Н. Опыт лечения глиальных опухолей на аппарате «КиберНож». MD-Onco 2021;1(1):73–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-73-78

EXPERIENCE IN TREATMENT OF GLIAL TUMORS USING THE CIBERKNIFE DEVICE

E.V. Safronova, A.A. Fedorova, M.N. Demina

Oncostop LLC; Bld. 4, 23 Kashirskoe shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Ekaterina Valeryevna Safronova e.safronova@oncostop.com

The study objective is to determine the effectiveness of stereotactic radiotherapy in treatment of glial cerebral tumors.

Materials and methods. Results of using stereotactic radiotherapy in treatment of recurrent cerebral gliomas in 30 patients and primary glial tumor in 1 patient who couldn't receive traditional radiotherapy were analyzed. Treatment was administered both to adults ($n = 22$) and children ($n = 9$). Prior to treatment all patients underwent pre-radiotherapy preparation in the form of contrast-enhanced magnetic resonance topometry of the brain, computed tomography with topometry, as well as positron emission tomography/computed tomography with amino acids ($n = 21$).

Results. During treatment 2 patient developed grade II toxic reactions requiring emergency medical help. In 29 patients, treatment did not cause any complications. At the time of article preparation, 7 patients were alive; maximal follow-up period was 55 months, median follow-up duration was 8 months.

Conclusion. Stereotactic radiotherapy can be used for disease stabilization. The results show effectiveness and safety of stereotactic radiotherapy as a salvage method of local treatment in patients with recurrent glial tumors of the brain.

Key words: tumors of the central nervous system, radiotherapy, CyberKnife, glioma, treatment

For citation: Safronova E.V., Fedorova A.A., Demina M.N. Experience in treatment of glial tumors using the CyberKnife device. MD-Onco 2021;1(1):73–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2021-1-1-73-78

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли головного мозга составляют 85–90 % всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) [1]. По статистическим данным, в Российской Федерации выявляют в среднем 4,8 случая заболеваний первичными опухолями ЦНС на 100 тыс. взрослого населения (данные на 2015 г.) [2]. Среди детского населения заболеваемость колеблется от 2,6 до 5,6 случая на 100 тыс. человек (данные на 2018 г.) [3]. Первичные опухоли ЦНС являются редкими, составляя порядка 1–2 % всех опухолей человека (10 случаев на 100 тыс. населения). Как отмечено выше, среди опухолей ЦНС преобладают опухоли головного мозга (85–90 %). Заболеваемость первичными опухолями головного мозга составляет 6–19 случаев на 100 тыс. мужского и 4–18 случаев на 100 тыс. женского населения [4]. Среди всех новообразований ЦНС у взрослых глиомы занимают ведущее место, составляя, по различным данным, порядка 40–45 %, и поражают преимущественно людей 30–60 лет. У детей глиомы встречаются в 50 % случаев всех опухолей головного мозга, преимущественно в 7–9 лет [5, 6].

При лечении опухолей ЦНС, в том числе глиом головного мозга, применяется комплексный подход: хирургическое лечение, лучевое лечение и системная лекарственная терапия. Несмотря на современные возможности хирургии и других методов лечения, показатель выживаемости у пациентов с глиальными опухолями головного мозга составляет 3–5 %, а медиана выживаемости с момента гистологической верификации варьирует от 12,6 до 19 мес [7, 8].

Первичные опухоли ЦНС приводят к быстрой инвалидизации и смертности среди молодых трудоспособных пациентов. Это определяет необходимость поиска новых, более современных методов, позволяющих проводить лечение данной группы пациентов, увеличивая продолжительность жизни с сохранением ее качества.

Цель исследования – определить эффективность стереотаксической лучевой терапии в лечении глиальных опухолей головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2015 по 2021 г. на аппарате «КиберНож» пролечен 31 пациент, из них 20 взрослых и 11 детей; среди взрослых соотношение мужчин и женщин – 14/6 (70 и 30 % соответственно), среди детей: мальчики/девочки – 7/4 (64 и 36 % соответственно).

Лечение рецидивов глиобластом проведено у 30 пациентов (1-й рецидив болезни – у 9 больных, 2-й рецидив – у 15, 3-й и последующие рецидивы – у 7). У всех пациентов в анамнезе лучевая терапия в классическом режиме до радикальных доз. Одному пациенту проведено первичное лечение на аппарате «КиберНож». Данная тактика лечения выбрана в связи

с невозможностью проведения лучевой терапии в классическом режиме: прорастание опухоли в ствол головного мозга, невозможность выполнения радикальной операции, ранний рецидив.

Время от установления первичного диагноза до 1-го рецидива (прогрессирования, продолженного роста, метастазирования) – 1–83 мес, медиана – 12 мес (GII – 14,5 мес, GIII – 22,5 мес, GIV – 10 мес, эпендимомы – 13 мес) (табл. 1).

Таблица 1. *Время от установления первичного диагноза до лечения на аппарате «КиберНож»*

Table 1. *Time between primary diagnosis and treatment with the CyberKnife device*

Степень злокачественности (G) Grade (G)	Время до начала лечения, мес Time before treatment, months	Медиана, мес Median, months
GIV	9–49	16
GIII	8–99	26
GII	18–39	27
Эпендимомы Ependymomas	25–132	34

Возраст пациентов на момент лечения на аппарате «КиберНож» варьировал от 4 до 74 лет, медиана – 36 лет (медиана возраста взрослых – 39 лет).

Гистологические характеристики опухоли представлены на рис. 1.

При топометрической подготовке выполнены: магнитно-резонансная томография (МРТ) в тонкосрезовом режиме с контрастированием (шаг среза не более 1,2 мм в режимах T1, T2, FLAIR) – 31 (100 %) пациенту; совмещенная с компьютерной томографией (КТ) позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) с аминокислотами – 21 (68 %) пациенту; КТ-разметка с изготовлением индивидуальной термопластической фиксирующей маски (при поражении головного мозга), индивидуального фиксирующего вакуумного матраса (при поражении спинного мозга) – 2 (6 %) пациентам.

Данные всех исследований (МРТ, ПЭТ-КТ, КТ) загружены в планирующую систему MultiPlan и совмещены, составлены лечебные планы: количество очагов GTV – 38, количество PTV – 37, количество планов лечения – 36. Для оконтуривания опухоли использовали тонкосрезовый режим МРТ T1 с контрастным усилением и изображения ПЭТ-КТ с аминокислотами. Отступы составили: CTV = GTV, GTV–PTV – 0–4 мм (0 мм – 2 очага, 2 мм – 6 очагов, 3 мм – 28 очагов, 4 мм – 1 очаг). Объем GTV – 0,09–52 см³, медиана – 5,35 см³. Объем PTV – 0,4–79 см³,

Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от гистологического диагноза

Fig. 1. Patient distribution per histological diagnosis

медиана – 14,4 см³. По лечебным планам покрытие GTV составило во всех случаях 100 % дозы, покрытие PTV – 95 % дозы (табл. 2).

У 2 (4 %) пациентов в процессе лечения развились токсические реакции II степени по шкале RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), потребовавшие оказания экстренной медицинской помощи (клинически проявлялись жалобами на тошноту, многократную рвоту, выраженные головные боли).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сроки динамического наблюдения от момента лечения на аппарате «КиберНож» до апреля 2021 г. и статус пациентов (рис. 2):

- выбыли из наблюдения 10 (31 %) пациентов, из них через 1 мес – 4 пациента, через 4–12 мес – 6 пациентов;

- умерли 12 пациентов, сроки наблюдения – от 1 до 53 мес, медиана наблюдения – 8 мес (53 мес – глиобластома GIV);

- живы 7 пациентов, сроки наблюдения – от 1 до 55 мес, медиана наблюдения – 8 мес (55 мес – астроцитома GIII, ребенок 2012 г.р.).

Локальный контроль через 2–3 мес оценен у 24 пациентов, через 4–8 мес – у 6 пациентов:

- 3 пациента выбыли из наблюдения в течение 1 мес;
- 3 пациента (опухоли GIV) умерли до 1-го контроля, в течение 3 мес после лечения на аппарате «КиберНож» (9 % всех пролеченных пациентов);
- у 10 пациентов в течение 6 мес после лечения на аппарате «КиберНож» отмечена положительная динамика (не связана с гистологическим вариантом опухоли, медиана объема облучения – 14,3 см³);

Таблица 2. Режимы фракционирования при лечении на аппарате «КиберНож» (количество лечебных планов – 36)

Table 2. Dose fractionation in treatment with the CyberKnife device (number of treatment plans is 36)

Суммарная очаговая доза, Гр Total boost dose, Gy	Фракционирование Fractionation	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	Объем PTV, см ³ PTV volume, cm ³	Медиана, см ³ Median, cm ³
18 22 (SRS)	Однофракционное Single-fraction	2 (4)	3,5	–
24	3 фракции × 8 Гр 3 fractions × 8 Gy	6 (17)	0,4–9,8	3,13
25	5 фракций × 5 Гр 5 fractions × 5 Gy	22 (61)	1,8–79	21
27,5	5 фракций × 5,5 Гр 5 fractions × 5.5 Gy	1 (2)	27,8	–
30	5 фракций × 6 Гр 5 fractions × 6 Gy	5 (16)	7–36	15,8

Примечание. PTV – планируемый объем мишени (planning target volume).

Note. PTV – planning target volume.

Рис. 2. Сроки динамического наблюдения после проведенного лечения на аппарате «КиберНож»

Fig. 2. Duration of dynamic observation after treatment with the CyberKnife device

- у 4 пациентов отмечена отрицательная динамика (не связана с объемом облучения и гистологическим вариантом опухоли);
 - у 3 пациентов в течение 2–4 мес развился симптомный радионекроз, у 2 – бессимптомный, объем облучения при этом был больше 31,5 см³, максимальный – 70 см³ (осложнение не связано с режимом фракционирования);
 - 4 пациента, у которых не выполнялась ПЭТ-КТ с аминокислотами, умерли в течение 6 мес с момента лечения на аппарате «КиберНож».
- Далее представлен случай одного из пациентов с положительной динамикой.

Пример клинического наблюдения

Пациент М. обратился в клинику «ОнкоСтоп» с жалобами на головную боль, ощущение давления в височных областях, больше слева.

Из анамнеза известно, что по поводу глиобластомы левой височной области G4 пациент получил комбинированное лечение в 2019 г. (дистанционная лучевая терапия с суммарной очаговой дозой 60 Гр + химиотерапия темозоломидом).

При контрольном обследовании в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 3), ПЭТ-КТ головного мозга с аминокислотами в июне 2020 г. выявлен локальный рецидив. Консилиумом онкологов, радиотерапевтов принято решение о проведении комбинированного лечения: 1-м этапом – стереотаксическая радиотерапия, 2-м этапом – системная противоопухолевая лекарственная терапия.

С 15.06.2020 по 19.06.2020 проведена стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож»

Рис. 3. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 09.06.2020. В височной доле левого полушария определяется зона послеоперационных кистозно-глиозных изменений, на фоне которой на постконтрастных изображениях определяется образование, патологически повышающее МР-сигнал, линейной формы, аксиальными размерами 27 × 15 мм, вертикальным размером 11 мм

Fig. 3. Contrast-enhanced magnetic resonance tomography performed on 09.06.2020. An area of postoperative cystic gliotic changes is observed in the temporal lobe of the left hemisphere, against which a neoplasm pathologically increasing MR signal of linear shape, with axial dimensions of 27 × 15 mm, vertical size of 11 mm is detected in the postcontrast images

(суммарная очаговая доза 25 Гр за 5 фракций), далее согласно предписанной схеме – системная противоопухолевая лекарственная терапия: ломустин (CCNU) по 40 мг внутрь в 1-й и 8-й дни (отменен после 1-го курса в связи с выраженной гематологической токсичностью) и бевацизумаб (продолжен в монорежиме) – 6 курсов с июня по сентябрь 2020 г.

При обследовании 14.08.2020 (1-е контрольное обследование после проведения стереотаксической лучевой терапии на аппарате «КиберНож») в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением отмечается положительная динамика (рис. 4).

Следующее контрольное обследование проведено 18.12.2020 в объеме МРТ головного мозга с контрастным усилением (рис. 5). Отмечена стабилизация заболевания.

В результате проведенного лечения удалось добиться стойкой стабилизации заболевания у пациента без проявлений острой и отсроченной лучевой токсичности, что может свидетельствовать об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии как спасительной опции локального метода лечения у пациентов с рецидивами глиальных опухолей головного мозга.

Рис. 4. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 14.08.2020. Положительная динамика

Fig. 4. Contrast-enhanced magnetic resonance tomography performed on 14.08.2020. Positive dynamics

Рис. 5. Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением от 18.12.2020. Стабилизация процесса

Fig. 5. Contrast-enhanced magnetic resonance tomography performed on 18.12.2020. Process stabilization

ВЫВОДЫ

Стереотаксическая лучевая терапия на аппарате «КиберНож» показывает высокую эффективность в лечении рецидивов глиальных опухолей, не повышая при этом токсичность.

Лечение на аппарате «КиберНож» – безопасный и хорошо переносимый метод, применимый даже у детей, не требующий наркоза, позволяющий одновременно проводить противоопухолевое лекарственное лечение.

Продолжительность динамического наблюдения/жизни пациента не коррелирует с объемом облучения.

Развитие радионекроза после стереотаксической лучевой терапии связано с объемом облучения при его увеличении свыше 31 см³ и не зависит от режима фракционирования.

Выполнение ПЭТ-КТ с аминокислотами перед стереотаксической радиотерапией и использование полученных данных при планировании объема облучения увеличивают медиану выживаемости/наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang X., Wang Y.-Y., Jiang P. et al. Clinical application of CyberKnife for high-risk central nervous system tumors: A clinical trial report of 60 cases. *Exp Ther Med* 2012;3(1):105–8. DOI: 10.3892/etm.2011.356.
2. Общая статистика по онкологическим заболеваниям в России. Информационный портал об опухолях мозга OncoBrain.ru. Доступно по: https://oncobrain.ru/brain_tumors/statistics_disease_brain_tumors.html. [General statistics on oncological diseases in Russia. Information portal about brain tumors OncoBrain.ru. Available by: https://oncobrain.ru/brain_tumors/statistics_disease_brain_tumors.html. (In Russ.)].
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. С. 222–223. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova V.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI n. a. P.A. Herzen – branch of the FSBI “NMIRC” of the Ministry of Health of Russia, 2019. Pp. 222–223. (In Russ.)].
4. WHO Classification of Tumors online. Central Nervous System. 4th ed. Rev. 2016. Available at: <https://tumourclassification.iarc.who.int/>
5. Вахитов Х.М., Волкова А.Р., Шаммасов Р.З. и др. Опухоли центральной нервной системы у детей: тренды последнего десятилетия. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020;65(5):135–8. [Vakhitov H.M., Volkova A.R., Shammassov R.Z. et al. Tumors of the central nervous system in children: trends of the last decade. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* – Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2020;65(5):135–8. (In Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-135-138.
6. Zhang J., Liu Q., Yuan Zh. et al. Clinical Efficacy of CyberKnife Radiosurgery for Adult Brainstem Glioma: 10 Years Experience at Tianjin CyberKnife Center and Review of the Literature. *Front Oncol* 2019;9:257. DOI: 10.3389/fonc.2019.00257.
7. Thomas A.A., Brennan C.W., DeAngelis L.M., Omuro A.M. Emerging therapies for glioblastoma. *JAMA Neurol* 2014;71(11):1437–44. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1701.
8. Carlsson S.K., Brothers S.P., Wahlestedt C. Emerging treatment strategies for glioblastoma multiforme. *EMBO Mol Med* 2014;6(11):1359–70. DOI: 10.15252/emmm.201302627.

Вклад авторов

Е.В. Сафронова: проведение сравнительного анализа, обобщение результатов исследования, формулировка выводов, интерпретация результатов исследования, редактирование итогового варианта рукописи;

А.А. Федорова: разработка дизайна обзорно-аналитического исследования, консультирование по вопросам применения лучевых методов лечения глиом головного мозга, написание первичной рукописи;

М.Н. Демина: сбор, анализ и систематизация данных литературы, оформление итогового варианта рукописи.

Authors' contributions

E.V. Safronova: comparative analysis, generalization of research results, formulation of conclusions, interpretation of research results, editing of the final version of the manuscript;

A.A. Fedorova: design development of a review and analytical study, consulting on the use of radiation methods for the treatment of brain gliomas, writing of the primary manuscript;

M.N. Demina: collection, analysis and systematization of literature data, design of the final version of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 06.09.2021. **Принята к публикации:** 27.09.2021.

Article submitted: 06.09.2021. **Accepted for publication:** 27.09.2021.