

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕТОДОМ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАНИЯ И РАДИОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ АКУСТИЧЕСКИХ НЕВРИНОМ

[Е. С. Половников^{1,2}](#), [О. Ю. Аникеева^{1,2}](#), [П. В. Филатов¹](#), [О. А. Пашковская¹](#), [И. В. Бедный¹](#),
[А. Л. Кривошапкин^{1,2}](#), [А. С. Гайтан¹](#)

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения
имени академика Е.Н. Мешалкина» (г. Новосибирск)

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития (г. Новосибирск)

В настоящее время стереотаксическая лучевая терапия методом гипофракционирования и радиохирургия акустических невринома (АН) являются дополнением и в ряде случаев альтернативой хирургической резекции подобных новообразований. В период с марта 2010 года по октябрь 2012 года в отделении радиотерапии ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина по поводу АН получили лечение 39 пациентов. Динамическое наблюдение, проводившееся через 6, 12, 18 месяцев после лечения, в большинстве случаев показало стабилизацию процесса. Стереотаксическая лучевая терапия (радиохирургия и гипофракционная лучевая терапия) эффективна при лечении АН даже при наличии компрессии ствола головного мозга и неврологической симптоматики.

Ключевые слова: акустическая невринома, стереотаксическая радиохирургия, лучевая терапия, гипофракционирование, стереотаксическая рама, термопластическая маска.

Половников Евгений Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радиотерапии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина», ассистент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 333-14-70, e-mail: e_polovnikov@nricp.ru

Аникеева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующий отделением радиотерапии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина», ассистент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 333-14-70, e-mail: o_anikeeva@nricp.ru

Филатов Петр Валерьевич — медицинский физик отделения радиотерапии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени

академика Е.Н. Мешалкина», рабочий телефон: 8 (383) 333-14-70, e-mail: p_filatov@nricp.ru

Пашковская Оксана Александровна — медицинский физик отделения радиотерапии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина», рабочий телефон: 8 (383) 333-14-70, e-mail: p_filatov@nricp.ru

Бедный Игорь Витальевич — медицинский физик отделения радиотерапии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина», рабочий телефон: 8 (383) 333-14-70, e-mail: p_filatov@nricp.ru

Кривошапкин Алексей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра нейрохирургии и ангионеврологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина», заведующий кафедрой нейрохирургии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 333-14-70, e-mail: a_kvivoshapkin@nricp.ru

Гайтан Алексей Сергеевич — кандидат медицинских наук, нейрохирург центра нейрохирургии и ангионеврологии ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина», рабочий телефон: 8 (383) 333-14-70, e-mail: a_gaytan@nricp.ru

Введение. Акустическая невринома (АН) или шваннома является доброкачественным новообразованием, происходящим из шванновских клеток оболочки вестибулярной порции VIII черепно-мозгового нерва в месте стыковки центральной и периферической миелинизации примерно в 8–12 мм дистальнее ствола и вблизи от внутреннего слухового прохода. Распространенность данной патологии составляет 5–10 % от числа всех интракраниальных опухолей [1, 2]. В большинстве случаев при АН поражается слуховой нерв с одной стороны. Двухстороннее поражение, как правило, связано с нейрофиброматозом 2-го типа. Опухоль обладает экспансивным характером роста. Злокачественные АН встречаются крайне редко.

В подавляющем большинстве случаев для АН характерен медленный рост, в среднем на 1–2 мм в год. Степень выраженности клинических симптомов зачастую коррелирует с размерами образования. Типичными проявлением АН при начальных формах заболевания является ипсилатеральная потеря слуха или звон в ухе, онемение лица, нарушение вкуса, нарушение равновесия. При увеличении размеров образования неврологическая симптоматика прогрессирует. Большие невриномы вызывают сдавливание ствола головного мозга, мозжечка, черепно-мозговых нервов, что приводит к развитию двигательных нарушений, внутренней гидроцефалии, нарушению зрения, парезу голосовых связок, нарушению глотания, а также развитию артериальной гипертензии.

В настоящее время хирургическая резекция АН, как способ лечения, рекомендуется многими нейрохирургами, особенно при новообразовании большого размера (больше

35 мм). Однако, несмотря на развитие микрохирургических методов и применение передовых интраоперационных нейрофизиологических техник, операция по удалению АН представляет собой значительную проблему [3, 4]. Даже удаление небольшой опухоли несет определенный риск для функций слуха и лицевых нервов. С другой стороны, современные возможности передовой диагностики и системы визуализации при стереотаксической радиохирургии и лучевой терапии дают возможность проведения эффективного и относительно безопасного лечения АН.

Линейный ускоритель позволяет лечить опухоли любого размера, в том числе крупные опухоли (более 35 мм), которые вызывают компрессию ствола головного мозга и сопровождаются выраженным нарушением функций слуховых и других нервов.

Материалы и методы. В период с марта 2010 года по октябрь 2012 года в отделении радиотерапии ННИИПК им. академика Е.Н. Мешалкина по поводу АН получили лечение 39 пациентов, среди них 23 женщины и 16 мужчин, возраст от 20 до 76 лет (средний возраст 46,9 года). Оперативное лечение предшествовало лучевому лечению у 11-ти пациентов, остальные 28 пациентов отказались от операции по разным причинам, либо в оперативном лечении было отказано при наличии высоких рисков оперативного лечения. Нейрофиброматоз 2-го типа наблюдался у двух пациентов. Клинически для всех пациентов было характерно ухудшение слуха или полная потеря слуха со стороны опухоли. Поперечные размеры опухолей, измеренные по МРТ снимку на уровне внутреннего слухового канала, составляли от 1,25 до 6 см (в среднем 3,5 см). Объем образований варьировался в интервале от 0,5 до 25,9 см³ (в среднем 7,2 см³).

Показания к лучевому лечению определялись размером опухоли, динамикой роста новообразования, клиническими проявлениями опухоли, изменением неврологической симптоматики с течением времени, высоким риском оперативного вмешательства или отказом пациента от операции.

Во всех случаях лечение проводилось с использованием стереотаксического комплекса «Elekta Axesse» на базе цифрового линейного ускорителя. Выбор между стереотаксической однофракционной радиохирургией (СРХ) и стереотаксической радиотерапией в режиме гипофракционирования (ГСРТ), в первую очередь, зависел от размера опухоли (СРХ при АН не более 35 мм в максимальном аксиальном измерении) и наличия компрессии ствола головного мозга.

Объем облучения и методика лучевой терапии определяли соответствующий способ фиксации пациента. Для иммобилизации пациентов использовались три типа фиксации: стереотаксическая рама Leksell G Frame (Elekta), неинвазивная стереотаксическая рама с вакуумной фиксацией HeadFIX (Elekta) и термопластические IMRT маски (CIVCO, Orange City, Iowa, U.S.A.). Тип фиксации зависел, в первую очередь, от метода облучения СРХ или ГСРТ. Наилучшую механическую точность при радиохирургическом лечении обеспечивает инвазивная стереотаксическая рама Leksell G Frame, с использованием которой было проведено лечение у четырех пациентов.

После установки стереотаксической рамы проводилась компьютерная томографическая (КТ) и магнитно-резонансная томографическая (МРТ) топометрическая разметка в соответствующих локализерах. КТ выполнялось на многосрезовом компьютерном томографе (Aquilion LB; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) с толщиной среза 1 мм. МРТ проводилось на 1.5Т магнитно-резонансном томографе при использовании контрастирования (Philips Achieva; Philips MRI Equipment, Eindhoven, The Netherlands). Совмещение изображений КТ и МРТ, а также оконтуривание опухоли и прилегающих

критических органов выполнялось на системе FocalPro (Elekta). Далее производился расчет лечебного плана на планирующей системе Ergo++ (Elekta). Физический объем облучения определялся по следующим критериям: если использовались стереотаксические рамы Leksell G Frame или HeadFIX, клинический отступ от видимого края опухоли составлял 1 мм, при использовании термопластической IMRT маски — 2–3 мм. Предписанная доза на край опухоли определялась по 80 % изодозе. Все лечебные планы рассчитывались при энергии фотонов 6 МэВ с шагом расчетной сетки 1 мм. При СРХ однократная доза составляла 12–12,5 Гр на 80 % изодозу. При гипофракционной стереотаксической лучевой терапии разовая доза 4–5 Гр на 80 % изодозу, в этом случае лечение проводилось 5–6 фракций через день.

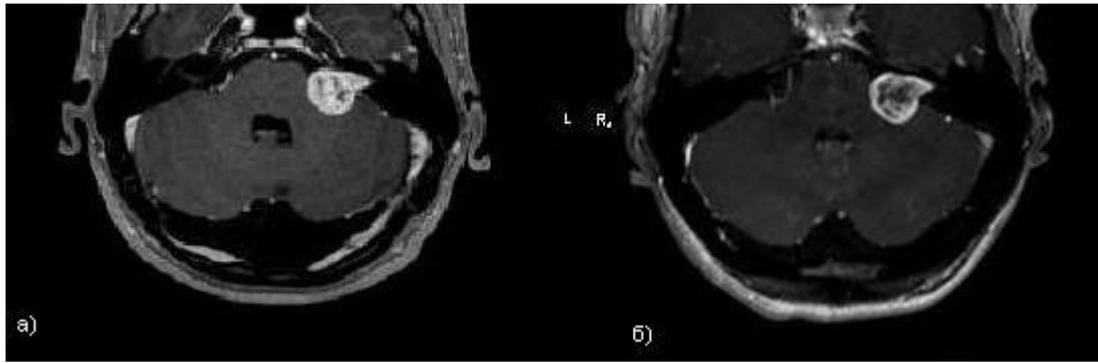
Высокая воспроизводимость и точность в позиционировании пациента достигались с использованием технологии контроля по изображению (IGRT), при которой осуществлялась верификация положения пациента непосредственно на лечебном столе перед облучением. СРХ выполнялась для 12-ти пациентов (из них 4 — инвазивная стереотаксическая рама Leksell G Frame, 8 — стереотаксическая рама с вакуумной фиксацией HeadFIX). Гипофракционная лучевая терапия выполнялась для 27-ми пациентов. Для иммобилизации применялась индивидуальная термопластическая IMRT-маска.

При расчете лечебных планов использовалась методика динамического ротационного облучения с моделированием по интенсивности VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), которая позволяет создавать высококонформные дозные распределения с минимальным облучением прилегающих здоровых тканей.

Результаты. Доза, получаемая стволом мозга при СРХ, составила от 9 до 68 % (среднее значение 28,5 %) от общей предписанной дозы. Доза, получаемая стволом мозга при ГСРТ, составила от 15 до 96 % (среднее 57,3 %) от общей предписанной дозы.

Основным методом контроля являлась МРТ головного мозга с контрастным усилением и клинический осмотр (с включением оценки неврологического статуса). По полученным снимкам измерялся максимальный поперечный размер опухоли на уровне внутреннего слухового канала и сравнивался с размером до лечения. Во внимание принималось изменение размера более чем на 2 мм, меньший размер не считался существенным, так как мог относиться к ошибкам измерения. Измерения объёма опухоли в настоящем исследовании не учитывались, так как динамический МРТ контроль в большинстве случаев проводился с отличными от исходных параметрами сканирования (пациентами по месту жительства), искажающими 3D-модель объекта.

На настоящий момент времени период наблюдения составляет 6–18 месяцев. За это время достоверных признаков увеличения размеров образования, по данным контрольного МРТ, в большинстве случаев не выявлено. Увеличение размера опухоли на 2–3 мм, связанного с отёком ткани, отмечено в четырех случаях в период наблюдения до 6 месяцев с последующей стабилизацией, уменьшение размера опухоли более 3 мм отмечено в трех случаях в период наблюдения до 18 месяцев. АН при МРТ сканировании до лечения представлена в виде объёмного образования округлой формы, локализованного в области мостомозжечкового угла, интенсивно и относительно равномерно накапливающего контрастное вещество. В динамике, через несколько месяцев после лучевого лечения, при МРТ сканировании отмечается диффузное снижение накопления контрастного препарата в опухоли преимущественно в центральной зоне (см. рис.), что указывает на дегенеративные изменения в патологическом субстрате.



Акустическая невринома левого мостомозжечкового угла, (а) состояние до лучевой терапии, (б) через 6 месяцев после лучевой терапии. Отмечаются диффузные изменения опухоли в динамике

У 36-ти пациентов (93 %) терапия проведена без осложнений, нарастания неврологической симптоматики в период наблюдения не отмечено, уровень слуха сохраняется. У трех пациентов, получивших лечение методом гипофракционирования (7 %), в период наблюдения до 6 месяцев после лучевой терапии отмечена нейротоксичность 2-й степени по градации RTOG, 2006 год. Имела место лучевая реакция в виде отёка прилегающих структур мозга и, как следствие, изменения в неврологическом статусе с усилением атаксии, явлениями неврита лицевого нерва без изменения слуха. Данные процессы возникли, вероятно, вследствие масс-эффекта на ствол головного мозга и индивидуальной радиочувствительности тканей. Эти пациенты получают консервативную терапию со стабилизацией клинической картины. Последующее хирургическое лечение не потребовалось ни для одного пациента.

Обсуждение. В настоящее время наблюдается рост числа пациентов, для которых проводится СРХ за один сеанс или с использованием режима в несколько фракций, как альтернатива микрохирургической операции по удалению АН. Основными причинами выбора подобного минимально инвазивного лечения являются сопутствующие заболевания, из-за которых проведение хирургической операции невозможно, а также при наличии высокого неблагоприятного риска либо индивидуальные предпочтения пациента. К тому же нет точных данных, в каких случаях применяется СРХ, а в каких стереотаксическая лучевая терапия (СЛТ). Поэтому размер опухоли и доза, получаемая стволом головного мозга, являются основными определяющими факторами. При наличии опухолей АН небольшого размера (менее 30–35 мм) без компрессии ствола головного мозга чаще всего применяется СРХ, в то время как ГСРТ — при образованиях большего размера. Такой подход представляется разумным для минимизации возможного риска постлучевых осложнений [5–8]. Одним из самых существенных постлучевых факторов риска является превышение дозы на ствол головного мозга. При проведении этого исследования была оценена доза на ствол. В большинстве случаев она составила не выше 5 Гр на 1 см³. Однако для двух пациентов она была выше, что определялось большим размером опухоли и сильной компрессией ствола.

Заключение. Как СРХ, так и ГСРТ могут эффективно использоваться при лечении АН как альтернатива микрохирургической операции. Результаты данного исследования демонстрируют, что ГСРТ может эффективно и безопасно применяться при лечении АН различных размеров (более 35 мм), даже при наличии компрессии ствола головного мозга. Для подтверждения полученных результатов планируется продолжение исследования с включением большего числа пациентов и увеличением периода наблюдения.

Список литературы

1. Radiation Oncology : An Evidence-Based Approach (Medical radiology / J. J. Lu [et al.] // Radiation Oncology. — Springer, Wien, New York, 2008. — 676 p.
2. Halperin E. C. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology / E. C. Halperin, C. A. Perez, L. W. Brady // 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins. — Philadelphia, 2008. — 2106 p.
3. Chin L. S. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery / L. S. Chin, W. F. Regine. — Springer, Wien, New York, 2008. — 721 p.
4. Acoustic neuromas : Results of current surgical management / W. B. Gormley [et al.] // Neurosurgery. — 1997. — Vol. 41. — P. 50–60.
5. Cohen N. L. Hearing preservation in cerebellopontine angle tumor surgery : the NYU experience 1974— 1991 / N. L. Cohen, W. S. Lewis, J. Ransohoff // Am. J. Otol. — 1993. — Vol. 14. — P. 423–433.
6. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome / J. C. Flickinger [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1996. — Vol. 36. — P. 275–280.
7. Stereotactic radiation therapy for large vestibular schwannomas / E. S. Mandl [et al.] // Radiother Oncol. — 2010. — 95. — P. 94–98.
8. Preliminary results of linear accelerator radiosurgery for acoustic schwannomas / W. M. Mendenhall [et al.] // J. Neurosurg. — 1996. — Vol. 85. — P. 1013–1019.

STEREOTAXIC RADIAL THERAPY BY THE METHOD OF HYPOFRACTIONATING AND RADIOSURGERY IN ACOUSTIC NEURINOMA TREATMENT

*E. S. Polovnikov^{1,2}, O. Y. Anikeeva^{1,2}, P. V. Filatov¹, O. A. Pashkovskya¹, I. V. Bedny¹,
A. L. Krivoshapkin^{1,2}, A. S. Gayshan¹*

¹*FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician
E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment (Novosibirsk c.)*

²*SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment» (Novosibirsk c.)*

Nowadays stereotaxic radial therapy by a method of hypofractionating and radiosurgery of acoustic neurinoma (AN) are the addition and in some cases the alternative of surgical resection of similar neoplasms. 39 patients received treatment concerning AN during the period from March 2010 to October 2012 in radiotherapy unit at NSRICP n.a. academician E. N. Meshalkin. The dynamic observation performed in 6, 12, 18 months after treatment, showed the stabilization of process in most cases. Stereotaxic radial therapy (radiosurgery and hypofractional radial therapy) is effective at AN treatment even in the presence of cerebral trunk compression and neurologic symptomatology.

Keywords: acoustic neurinoma, stereotaxic radiosurgery, radial therapy, hypofractionating, stereotaxic frame, thermoplastic mask.

About authors:

Anikeeva Olga Yurievna — candidate of medical sciences, head of radiotherapy unit at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, assistant of oncology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», phone: 8 (383) 333-14-70, e-mail: o_anikeeva@nricp.ru

Pashkovskaya Oksana Aleksandrovna — medical physicist of radiotherapy unit at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, office phone: 8 (383) 333-14-70, e-mail: oxana.pashkovskaya@gmail.com

Filatov Petr Valerievich — medical physicist of radiotherapy unit at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, phone: 8 (383) 333-14-70, e-mail: p_filatov@nricp.ru

Bedny Igor Vitalyevich — medical physicist of radiotherapy unit at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, office phone: 8 (383) 333-14-70, e-mail: igor.bedny@nricp.ru

Polovnikov Evgeny Sergeevich — candidate of medical sciences, radiologist at radiotherapy unit at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, assistant of oncology chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: (383) 333-14-70, e-mail: e_polovnikov@nricp.ru

Krivoshapkin Alexey Leonidovich — doctor of medical sciences, professor, principal of neurosurgery and angioneurology center at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, head of neurosurgery chair at SEI HPE «Novosibirsk State Medical University Minhealthsocdevelopment», office phone: 8 (383) 333-14-70, e-mail: a_krivoshapkin@nricp.ru

Gaytan Alexey Sergeevich — candidate of medical sciences, neurosurgeon of neurosurgery and angioneurology center at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, office phone: 8 (383) 333-14-70, e-mail: a_gaytan@nricp.ru

List of the Literature:

1. Radiation Oncology : An Evidence-Based Approach (Medical radiology / J. J. Lu [et al.] // Radiation Oncology. — Springer, Wien, New York, 2008. — 676 p.
2. Halperin E. C. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology / E. C. Halperin, C. A. Perez, L. W. Brady // 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins. — Philadelphia, 2008. — 2106 p.
3. Chin L. S. Principles and Practice of Stereotactic Radiosurgery / L. S. Chin, W. F. Regine. — Springer, Wien, New York, 2008. — 721 p.

4. Acoustic neuromas : Results of current surgical management / W. B. Gormley [et al.] // Neurosurgery. — 1997. — Vol. 41. — P. 50–60.
5. Cohen N. L. Hearing preservation in cerebellopontine angle tumor surgery : the NYU experience 1974— 1991 / N. L. Cohen, W. S. Lewis, J. Ransohoff // Am. J. Otol. — 1993. — Vol. 14. — P. 423–433.
6. Evolution in technique for vestibular schwannoma radiosurgery and effect on outcome / J. C. Flickinger [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1996. — Vol. 36. — P. 275–280.
7. Stereotactic radiation therapy for large vestibular schwannomas / E. S. Mandl [et al.] // Radiother Oncol. — 2010. — 95. — P. 94–98.
8. Preliminary results of linear accelerator radiosurgery for acoustic schwannomas / W. M. Mendenhall [et al.] // J. Neurosurg. — 1996. — Vol. 85. — P. 1013–1019.