

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКИХ РАЗОВЫХ ДОЗ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ СПИНАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЙ. ТОЛЕРАНТНОСТЬ СПИННОГО МОЗГА

Н.А. Антипина, Е.В. Игощина, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова,
М.В. Галкин, Ю.Ю. Трунин

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
им. Н.Н. Бурденко Минздрава РФ, Москва

Работа посвящена анализу возможности применения локального облучения спинальных патологий в режимах радиохирургии и гипофракционирования. Анализируются литературные данные об использовании лучевой терапии с высокими разовыми дозами в лечении различных спинальных патологий с точки зрения вероятности возникновения осложнений в спинном мозге. Обсуждается возможность безопасного проведения такого облучения мишеней, расположенных интрамедулярно или вызывающих компрессию спинного мозга.

Проанализирован опыт применения радиохирургического и гипофракционированного облучения в Центре нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (493 мишени). Проводится детальный анализ дозовых нагрузок на спинной мозг у этих пациентов, рассчитывается вероятность осложнений в зависимости от величины дозы на спинной мозг.

Ключевые слова: *радиохирургия, гипофракционирование, новообразования спинного мозга и позвоночника, КиберНож, толерантность спинного мозга*

Введение

За последнее десятилетие стали активно развиваться методы конформного стереотаксического облучения и нейронавигация при патологиях спинного мозга и позвоночника. Существуют достаточно широкие показания к лучевой терапии при различных заболеваниях этой локализации. При злокачественных глиомах, эпендимомах, медуллобластомах и других заболеваниях применяется как локальное облучение, так и облучение всего позвоночного канала. Традиционная конвенциональная лучевая терапия подразумевает использование ограниченного количества прямоугольных полей (1–3) и характеризуется низкими показателями точности, конформности и селективности. Такая методика облучения во многих случаях не позволяет подвести к мишени необходимую терапевтическую дозу из-за высокой радиочувстви-

тельности спинного мозга. Попытки эскалации дозы достаточно часто приводят к различного рода осложнениям как со стороны спинного мозга (постлучевые миелиты, поражения корешков спинного мозга и др.), так и со стороны окружающих нормальных тканей (мукозиты, кардиотоксичность и др.). Конвенциональная лучевая терапия не только ограничивает лечебную дозу толерантностью спинного мозга при первичном облучении, но также практически сводит на нет возможность повторного облучения.

Именно эти факторы стали причиной развития методов стереотаксического облучения, которые позволяют подводить необходимую дозу к патологическим образованиям, сохраняя при этом лучевую нагрузку на спинной мозг в пределах его толерантности. Расширение возможностей лучевых методов лечения обусловлено повышением точности подведения

дозы и конформности дозовых распределений. Этого удалось достичь благодаря прогрессу в нейровизуализации, совершенствованию медицинских линейных ускорителей электронов, систем планирования и позиционирования пациента. Большое значение в развитии лучевой терапии спинальных патологий сыграло появление методики облучения под контролем изображений самой мишени и/или ориентиров, служащих для уточнения положения цели. С использованием стереотаксической техники стало возможным увеличивать разовые дозы в мишени и уменьшать количество фракций. Появилась возможность эффективного и безопасного лечения образований, которые ранее считались резистентными к ионизирующему излучению (эпендимомы, гемангиоперицитомы, хондросаркомы, хордомы, остеосаркомы, артерио-венозные мальформации (АВМ)) [1–4].

Многолетний опыт применения стереотаксического облучения при интракраниальной патологии продемонстрировал эффективность и безопасность данного метода. Гистологически образования позвоночника и спинного мозга не отличаются от интракраниальных очагов. Появление возможности прецизионного облучения экстракраниальных образований позволило экстраполировать накопленные знания на лечение объемных образований спинного мозга и позвоночника [5, 6]. Можно предполагать, что эффективность облучения очагов сходной гистологической природы не будет различаться в зависимости от локализации при использовании одинаковых режимов облучения. Проведённые исследования (при ограниченном количестве пациентов и периоде наблюдения) облучения очагов в области позвоночника и спинного мозга демонстрируют эффективность и безопасность, сопоставимую с таковыми при лечении интракраниальных мишеней [7].

Благодаря развитию прецизионных методов облучения спинальных патологий, спектр технологий лучевой терапии при лечении объёмных образований спинного мозга и позвоночника расширился:

- ✓ облучение в режиме радиохирургии и гипофракционирования,
- ✓ облучение радиорезистентных образований,
- ✓ облучение при компрессии спинного мозга,
- ✓ повторное облучение.

Но облучение высокими разовыми дозами налагает дополнительные требования на

формирование плана облучения: использование изображений хорошего качества с тонкими срезами (1,5–2 мм), высокая конформность дозового распределения, резкий градиент дозы за пределами мишени, точность подведения дозы. Большинство пациентов отделения радиотерапии и радиохирургии Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко получают локальное облучение спинальных новообразований на аппарате КиберНож, функциональные возможности которого соответствуют этим требованиям.

Роботизированный линейный ускоритель КиберНож управляется с субмиллиметровой точностью благодаря системе навигации, осуществляющей во время облучения автоматическое нелинейное совмещение рентгеновских снимков, выполняемых в реальном времени, и с цифровыми рентгенограммами, реконструированными по данным КТ. При облучении спинальной патологии совмещение и навигация осуществляются по позвонкам, находящимся в непосредственной близости от мишени. Небольшие погрешности позиционирования пациента оцениваются с высокой точностью и в процессе лечения компенсируются изменением положения самого источника. В совокупности с использованием инверсной системы дозиметрического планирования и большим количеством направлений облучения это позволяет подводить высокие дозы к новообразованиям спинного мозга и позвоночника, не превышая при этом уровень толерантности окружающих критических структур.

Процедура облучения спинальных образований на аппарате КиберНож

Для иммобилизации пациента используется вакуумный матрас, представляющий собой герметичный мешок, наполненный пенопластовой крошкой. При откачивании воздуха он затвердевает и сохраняет форму тела пациента. Подобная фиксация важна для обеспечения неподвижности пациента в течение сеанса облучения и воспроизводимости его укладки от сеанса к сеансу. Для облучения мишеней, расположенных в шейном отделе, пациенту изготавливается термопластическая индивидуальная маска, что позволяет минимизировать изменения положения головы в процессе лечения. Для уменьшения возможных поворотов вокруг оси тела пациента в большинстве



Рис. 1. Положение пациента во время облучения

случаев использовалась подставка под колени (рис. 1).

Для системы навигации и дозиметрических расчетов в системе планирования MultiPlan необходима рентгеновская компьютерная томография, выполненная с шагом не более 1,5 мм. С точки зрения навигации и дозиметрических расчетов никаких дополнительных требований к КТ-сканированию не выдвигается. Однако для более точного оконтуривания возможно уменьшение шага сканирования до 1,25 мм, выполнение КТ с внутривенным контрастированием или КТ-миелографии [10].

Все пациенты, проходящие лечение на аппарате КиберНож, облучаются лежа на спине. Это обязательное требование системы навигации. КТ-сканирование пациента должно проводиться в том же положении и с использованием тех же средств иммобилизации, что и лечение. Для упрощения последующей навигации на аппарате, перед началом сканирования на кожу спины пациента в непосредственной близости от очага крепится метка (металлический крестик), которая хорошо видна как на разметочной КТ, так и на навигационных рентгеновских снимках. Метка служит для дополнительной верификации положения мишени во время облучения.

Объем мишени и критических структур чаще всего определяется по нескольким сериям изображений различной модальности. Система планирования MultiPlan, кроме основного КТ-исследования, позволяет использовать для оконтуривания три дополнительных, чаще все-

го магнитно-резонансных (МРТ) исследования в режимах T1, T1 с контрастом, T2.

Совмещение (ImageFusion) различных изображений позвоночника и спинного мозга является необходимым при большинстве патологий. Основная трудность в процессе совмещения КТ и МРТ-данных обусловлена тем, что топометрическая КТ выполняется на столе с плоской декой, в вакуумном матрасе, с подголовником и подставкой под колени. МРТ проводится без дополнительных средств иммобилизации, как правило на неплоской деке для рутинных исследований. Поэтому положение и изгиб позвоночника пациента сильно отличаются, и совмещение более двух-трех позвонков одновременно в большинстве случаев оказывается невозможным. Тогда, если мишеней несколько, совмещение следует проводить в пределах каждой зоны интереса отдельно. При уточнении границ патологического очага возможно использование и других средств нейровизуализации, таких как радионуклидные исследования, например, ПЭТ.

Планирование облучения является наиболее сложным и трудоёмким этапом в лечении пациентов, во время которого определяются границы облучаемого объема и критических структур, выбираются коллиматоры для каждой мишени, устанавливаются ограничения на дозу в мишени и здоровых тканях, анализируется и оптимизируется дозовое распределение, оцениваются риски возникновения осложнений. Неоднозначность планирования обусловлена отсутствием чётких количественных критериев качества планов облучения.

Стандартный план облучения одной мишени состоит из 90–180 пучков, в зависимости от ее формы, объема и расположения относительно критических структур. Примеры планов облучения различных спинальных новообразований представлены на рис. 2.

Непосредственно перед началом лечения пациент фиксируется на столе установки КиберНож с помощью вакуумного матраса. В отдельных случаях дополнительно используется термопластическая маска. Стол выставляется так, чтобы перекрестье лучей лазеров примерно совпадало с центром облучения, задаваемым в планирующей системе. После этого проводится коррекция положения пациента по трем линейным координатам и трем углам поворота с помощью системы визуализации и навигации КиберНожа.

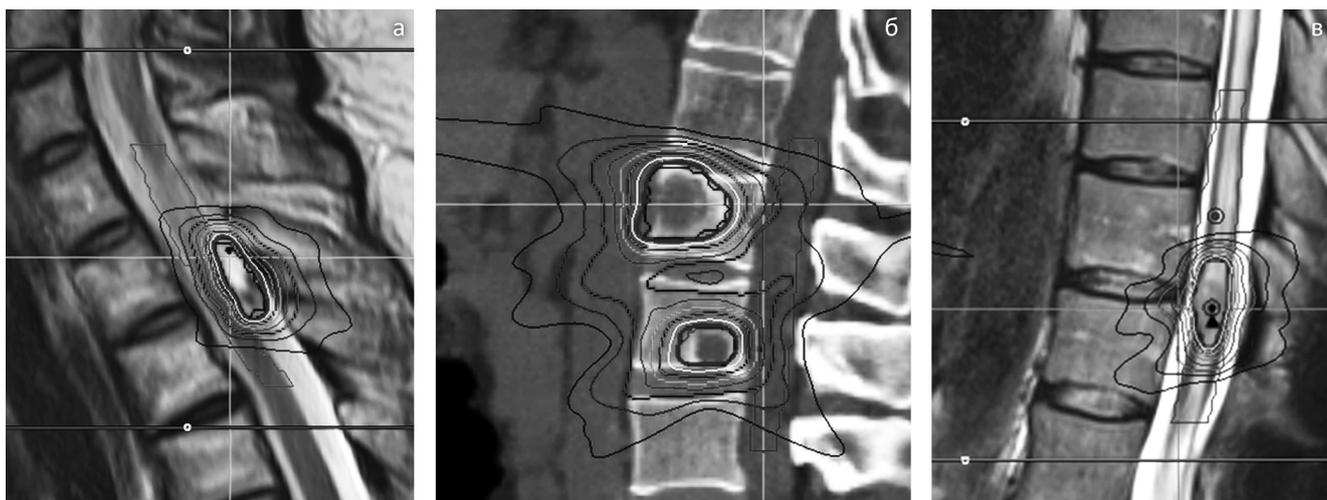


Рис. 2. Примеры планов облучения спинальных новообразований

При лечении спинальных больных навигация осуществляется в режиме слежения за позвоночником (XsightSpine Tracking System). Средняя погрешность для данного метода в соответствии со спецификацией производителя составляет менее 0,52 мм. Система XsightSpine отслеживает скелетные структуры в шейном, грудном, поясничном и крестцовых отделах по-

звоночника. Это позволяет точно позиционировать пациента и облучать мишени в позвоночнике и позвоночном канале без имплантации дополнительных маркеров. Данная система наведения позволяет учитывать нелинейные деформации, что сильно упрощает укладку пациентов и ускоряет процедуру лечения.

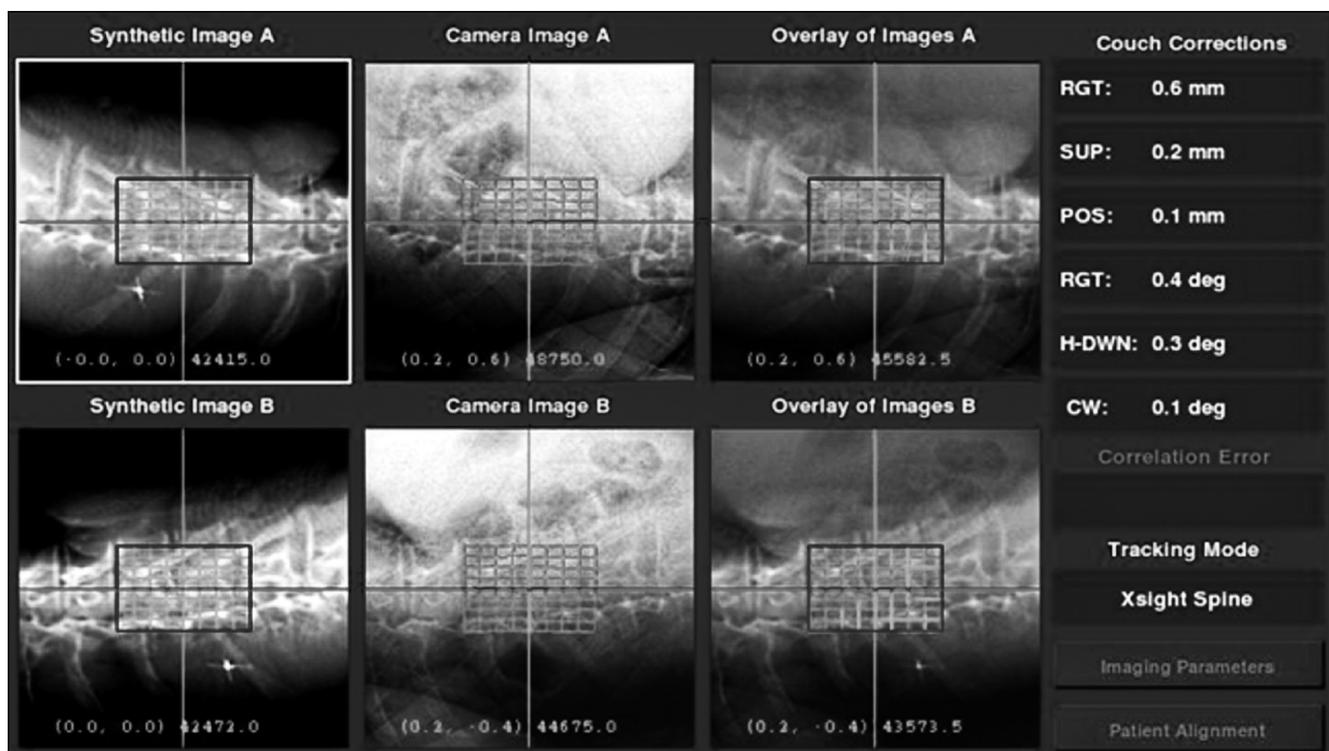


Рис. 3. Навигация XsightSpine. В левом столбце – DRR, в центральном – рентгеновские снимки, в правом – результат работы алгоритма совмещения

Система навигации сопоставляет реальные рентгеновские снимки с цифровыми рентгенограммами (DDR), реконструированными системой планирования на основе топометрической КТ, и определяет необходимую коррекцию. Для формирования цифровых реконструированных рентгенограмм в процессе планирования искусственно выделяется цилиндрический объем вдоль позвоночника в окрестности мишени, который обычно включает 6–7 позвонков (рис. 3). Когда отклонение положения пациента по всем направлениям не превышает величин, которые роботизированная система может компенсировать самостоятельно, оператор получает от системы разрешение начать лечение.

Сеанс облучения в зависимости от количества мишеней, их формы и объема, числа фракций и подводимой дозы может составлять от 20 до 80 мин. При этом в процессе лечения ведется постоянное видеонаблюдение за больным и работой аппарата.

Применение радиохирургии и гипофракционирования при спинальных патологиях

Лучевое лечение в режиме радиохирургии и гипофракционирования применяется как при опухолевом поражении спинного мозга и позвоночника (первичном и метастатическом), так и при неопухолевых заболеваниях (АВМ). Из первичных новообразований описаны случаи гипофракционированного и радиохирургического облучения менингиом, невриноом, хордом, эпендимом, гемангиобластом и других опухолей. Представляется нецелесообразным применение гипофракционирования и радиохирургии для лечения диффузных глиом спинальной локализации.

Определение показаний к лучевому лечению образований спинного мозга и позвоночника является результатом тесного взаимодействия с нейрохирургами. Многие нейрохирурги осознанно идут на субтотальное удаление опухоли с целью сохранения функций и предотвращения неврологических осложнений. В этой ситуации необходимо применение стереотаксического облучения как части комбинированного лечения для воздействия на остаток опухоли [8].

Радиохирургическое лечение патологии спинного мозга и позвоночника:

- ✓ Опухоли с четкими границами
- ✓ Отсутствие или минимальное сдавление спинного мозга
- ✓ Радиорезистентные опухоли, чувствительность которых к облучению увеличивается при радиохирургическом (гипофракционированном) подходе
- ✓ Частично удаленные опухоли
- ✓ Облученные ранее новообразования
- ✓ Рецидивы после удаления
- ✓ Невозможность радикального удаления вследствие расположения или распространенности новообразования
- ✓ Неблагоприятный прогноз продолжительности жизни, что является критерием исключения при показаниях к проведению оперативного вмешательства
- ✓ Неблагоприятный прогноз для удаления, в связи с риском нарастания симптоматики или соматической отягощенностью пациента
- ✓ Образования, не требующие открытой стабилизации

Многие авторы указывают, что из-за низкой толерантности спинного мозга радиохирургическое и гипофракционированное облучение нецелесообразно при компрессии спинного мозга и наличии выраженной неврологической симптоматики [9]. В таких ситуациях более правильным является проведение хирургического удаления новообразования, что может привести к быстрому регрессу неврологического дефицита. Тем не менее, можно встретить не один пример успешного использования аппарат КиберНож для облучения образований, сдавливающих спинной мозг. Появился даже термин “радиохирургическая декомпрессия” [10]. Также появилась возможность эффективного и безопасного облучения интрамедуллярных образований [10, 11].

В ряде случаев проведение лучевой терапии показано при многоочаговом поражении (например, при нейрофиброматозе). Также возможность облучения обсуждается при тяжелом соматическом состоянии пациента, при наличии противопоказаний к оперативному лечению. В отдельных ситуациях, при прочих равных условиях, пациент сам принимает решение в выборе метода лечения. В связи с распространенностью и доступностью МРТ-исследований за последние годы значительно увеличилось количество пациентов со случайно выявленными доброкачественными опухолями спинальной локализации. Такие пациенты ча-

сто имеют минимальные проявления заболевания или не отмечают их вовсе. В таких ситуациях стереотаксическое облучение может быть методом выбора.

Метастатические поражения позвоночника и спинного мозга

Проведение лучевой терапии у этих пациентов с метастатическим поражением позвоночника позволяет контролировать рост опухоли, купировать болевой синдром, а также сохранять или даже улучшать неврологический статус. Возможно применение радиохирургического метода в сочетании с декомпрессией спинного мозга без или со стабилизирующей операцией.

Gerszten et al. проанализировали результаты радиохирургического лечения 500 пациентов с метастазами в спинной мозг и позвоночник [12]. Средняя доза облучения составила 20 Гр (12,5–25 Гр), средний объем – 46 мл (0,2–246 мл). При среднем периоде наблюдения 21 мес локальный контроль роста опухоли составил 90 % в среднем при первичном лечении и 88 % при облучении рецидива. Контроль болевого синдрома был отмечен в 86 %, улучшение неврологического статуса – в 84 %.

Yamada et al. описали результаты радиохирургического лечения 103 метастазов в позвоночник у 93 пациентов с радиорезистентными одиночными метастазами [13]. Используемые дозы составили от 18 до 24 Гр. Контроль роста был достоверно выше при облучении дозой 24 Гр, чем при использовании меньшей дозы. У небольшой части пациентов была отмечена минимальная токсичность (1-й и 2-й степени) в виде кожных реакций и эзофагита. Случаев радикулопатии или миелопатии отмечено не было.

Chang et al. сообщили о результатах лечения 74 метастатических опухолей у 63 больных с использованием гипофракционированного лечения, при котором подводилось 27 Гр за 3 фракции [14]. Не было отмечено случаев миелопатии или радикулопатии.

Moulding et al. представили результаты комбинированного лечения 21 пациента с преимущественно радиорезистентными (20 из 21) метастазами, сдавливающими спинной мозг [15]. Первым этапом выполнялась хирургическая декомпрессия спинного мозга, а затем – радиохирургическое облучение в дозе 18–24 Гр. В мишень включалось ложе удаленной опухоли и остатки опухоли. Контроль опухолевого роста

был значительно выше при использовании дозы 24 Гр, чем при облучении дозой 18–21 Гр.

Zelevsky et al. [16] оценили результаты применения гипофракционирования (3–5 фракций с предписанной суммарной дозой 20–30 Гр) и радиохирургии (с предписанной дозой 18–24 Гр), проанализировав 105 метастазов почечно-клеточного рака. При многофакторном анализе результатов лечения безусловно положительными факторами прогноза в данном исследовании являлись: применение 24 Гр по сравнению с более низкими дозами и использование радиохирургии по сравнению с гипофракционированием.

Таким образом, стереотаксическое облучение высокими дозами в режиме радиохирургии является эффективным даже при лечении метастазов, являющихся резистентными к лучевому лечению при стандартном фракционировании.

Важной целью лучевого лечения метастазов в позвоночник является подавление болевого синдрома [17]. Радиохирургическое облучение метастазов в позвоночник влечёт за собой быстрый (часто в течение 72 ч) регресс болевого синдрома в 86 % случаев в виде самостоятельного вида лечения и в 92 % случаев при сочетании с кифопластикой [12, 18]. При этом наблюдается уменьшение выраженности неврологической симптоматики, значительное снижение приема наркосодержащих анальгетиков и рентгенологический ответ. Обезболивающий эффект облучения существенно зависит от подведенной дозы.

✓ 8 Гр	50–75 %
✓ 10–12 Гр	60–70 %
✓ >14 Гр	>80 %.

Первичные новообразования спинного мозга и позвоночника

Значительную часть новообразований позвоночника и спинного мозга составляют первичный доброкачественные и злокачественные опухоли. Наиболее часто среди них встречаются доброкачественные образования – менигиомы, невриномы и гемангиобластомы [11, 19].

Gerszten et al. опубликовали результаты облучения 73 интрадуральных, экстрамедуллярных доброкачественных новообразований (35 неврином, 25 нейрофиброма и 13 менигиомам) [20]. Максимальная доза в опухоли составила 15–25 Гр (средняя – 21,6 Гр). Средний объем мишени – 10,4 см³ (0,3–

Таблица 1

Средняя доза в мишени в зависимости от режима фракционирования при облучении менингиом и невриноом

Патология	Средняя доза в мишени, Гр		
	Радиохирургия	3 фракции	5 фракций
Невриномы (38)	13,6 (12,1–14,1)	18,2 (16,0–21,1)	25,6 (24,8–27,6)
Менингиомы (27)	15,9 (14,1–16,2)	20,9 (19,5–21,1)	27,5 (25,0–29,9)

93,4 см³). У всех больных был достигнут контроль опухолевого роста и у большинства пациентов (22 из 30 (73 %)) значительное облегчение имевшегося болевого синдрома.

В работе Dodd et al. было проведено облучения 55 образований (30 шванном, 9 нейрофибром, 16 менингиом) у 51 пациента. К мишени объемом 0,136–24,6 см³ за 1–5 фракций подводилась доза 16–30 Гр. В течение года у 3 больных потребовалось хирургическое удаление опухоли в связи с сохраняющимися симптомами или с их нарастанием. В одном из этих случаев опухоль увеличилась. Радиационно-индуцированная миелопатия была отмечена у одного пациента через 8 мес. [21].

Kufeld et al. представили 36 пациентов облученных по поводу менингиом (11) и шванном (28) спинальной локализации. Средний объем мишеней составил 3,4 см³ (0,2–43,4 см³). Медиана предписанной дозы составила 14 Гр. Была отмечена стабилизация 29 (51 %) мишеней и уменьшение 19 (49 %) мишеней.

Ryu et al. представили результаты облучения 10 интрамедуллярных опухолей спинного мозга – 7 гемангиобластом и 3 эпендимом. За 1–3 фракции подводилась доза 18–25 Гр (средняя – 21 Гр). При этом не было получено осложнений лечения [10].

В работе Yamada et al. описаны 24 пациента с хордомами крестца и позвоночника, пролеченных радиохирургически дозой 24 Гр. В 23 из 24 случаев была отмечена стабилизация или уменьшение. Осложнения ограничились одним случаем нейропатии седалищного нерва и одним случаем паралича голосовой связки [22].

В статье Голанова и соавт. [19] приводятся результаты облучения менингиом и невриноом на аппарате КиберНож в Центре нейрохирургии. Анализируются 46 пациентов с 65 облученными новообразованиями. Величины средних доз, в зависимости от патологии и режима фракционирования, приведены в табл. 1.

Нагрузка на 0,15 см³ объема спинного мозга не превышала максимальных допустимых значений (12 Гр при радиохирургии). Частичный ответ был отмечен в 9 (13,8 %) случаях, стабилизация – в 54 (83,1 %), продолженный рост – в двух (3,1 %).

АВМ спинного мозга

Отдельная сложная патология для лечения – это артериовенозные мальформации (АВМ) спинного мозга. Хирургическое их лечение сопряжено с высокими рисками инвалидизации, поэтому с появлением аппарата КиберНож предпринимались попытки лучевого лечения АВМ в области спинного мозга [23].

Kalani et al. представили наиболее крупную серию, включающую 37 пациентов. Средний объем АВМ составил 2,3 см³, средняя краевая доза – 20,5 Гр за 1–5 сеансов. Частота полной облитерации составила 19 %. В значительной части случаев была отмечена частичная облитерация АВМ. При этом авторы не описывают каких-либо серьезных осложнений [24].

Sinclair et al. выполнили облучение 15 пациентов с АВМ спинного мозга со средней краевой дозой 20,5 Гр за 2–5 фракций. У 6 из 7 пациентов с катамнезом более 3 лет было отмечено уменьшение АВМ, у 1 из 5 пациентов с контрольной прямой ангиографией подтверждена полная облитерация АВМ. Осложнений или кровоизлияний у пролеченных пациентов отмечено не было [3].

Potharaju et al. представили трех пациентов получивших облучение АВМ спинного мозга в режиме 3 фракций по 7 Гр. У двух пациентов при МРТ не было отмечено остаточной АВМ, что сопровождалось клиническим улучшением. У одного пациента состояние и объем АВМ не изменились [25].

Толерантность спинного мозга

Облучение очагов спинальной локализации имеет ряд особенностей. Основная – это достаточно высокая чувствительность спинного мозга к лучевому воздействию. Лучевой миелит представляется самым грозным осложнением данного лечения. Это определяет значительную сложность планирования мишеней, прилежащих к спинному мозгу. С другой стороны, в случае, когда мишень находится даже на небольшом расстоянии от спинного мозга, при необходимости имеется возможность эскалации дозы (относительно облучения интракраниальных мишеней), так как отсутствует ограничение по толерантности окружающих структур. При параспинальной локализации мишени возможно радиохирургическое лечение даже больших объемов, в том числе более 100 см³ [20].

Спинной мозг является основной критической структурой, учитываемой при формировании дозового распределения у пациентов с новообразованиями в области позвоночника и спинномозгового канала. Спинной мозг относится к органам с последовательной структурой, поэтому поражение даже незначительного объема может нарушить его функционирование и вызвать осложнения. Вероятность повреждения спинного мозга может увеличиваться при увеличении суммарной дозы, объема облучения и протяженности опухоли.

Литературные данные по наличию осложнений после радиохирургии и гиподифракционирования спинальной патологии разрозненны и недостаточны для выработки четких рекомендаций. По оценкам разных авторов, D_{\max} на спинной мозг не должна превышать 10–14 Гр при однократном воздействии. В соответствии с рекомендациями:

- ✓ QUANTEC: $D_{\max} \leq 13$ Гр при однократном облучении и ≤ 20 Гр за 3 фракции приводит к риску миелита <1 %.
- ✓ RTOG: при радиохирургии $D_{10\%}$ или $D_{0,35\text{см}^3}$ не должны превышать 10 Гр или $D_{\max} \leq 14$ Гр.

Ryu et al. считают, что относительно безопасная нагрузка при радиохирургическом облучении составляет 10 Гр на 10 % объема спинного мозга на уровне облучаемого сегмента с захватом 6 мм вверх и вниз Ryu et al. Cancer 2007 [26].

В работах [13, 15] предел толерантности при облучении спинного мозга определен как 14 Гр в точке максимума.

В мультицентровом исследовании среди 1075 пациентов, получивших спинальную радиохирургию на аппарате КиберНож, было выявлено 6 случаев миелопатии, развившихся через 3–9 мес после облучения (в среднем через 6,3 мес). При этом не было выявлено факторов, достоверно определяющих риск развития миелопатии. Авторы отметили, что в 3 случаях облучение проводилось повторно, а также то, что в 3 случаях биологическая эквивалентная доза на спинной мозг превысила 8 Гр [27].

В исследовании Sahgal A. et al. проводилось сравнение гистограмм доза–объем для 9 пациентов с миелопатией, возникшей после стереотаксического облучения, и 66 пациентов, прошедших облучение без осложнений [28]. Вероятность миелопатии 5 % и менее возникает при D_{\max} в пределах дурального мешка составляет 12,4 Гр за одну фракцию, 17 Гр – за две фракции, 20,3 Гр за три фракции, 23,0 Гр – за четыре фракции, 25,3 Гр – за пять фракций.

Оценка толерантности спинного мозга по результатам лечения пациентов в Центре нейрохирургии

С 2012 по 2017 гг. на аппарате КиберНож было реализовано 412 планов облучения различных спинальных новообразований:

- ✓ 282 пациента,
- ✓ 493 мишени.

Основными патологиями являлись: метастазы (33 %), невриномы (13 %), эпендимомы (10 %), менингиомы (8 %), нейрофиброматоз (7 %), гемангиобластомы (7 %). Большая часть очагов была расположена интрадурально, экстрадурально (рис. 4а, 4б). Около 45 % облученных образований вызывали компрессию спинного мозга. Патологические образования располагались на всех уровнях позвоночника (рис. 4в).

Мишенью в большинстве случаев являлся объем GTV, определявшийся врачом по серии МРТ с контрастным усилением без дополнительных отступов (на СТ_V и РТ_V). Основной критической структурой являлся спинной мозг, при оконтуривании которого не делалось искусственных отступов от края мишени. Это позволяло корректно оценить нагрузки на спинной мозг.

Дозовое распределение формировалось как суперпозиция 100–250 некомпланарных пучков, сформированных круглыми коллима-

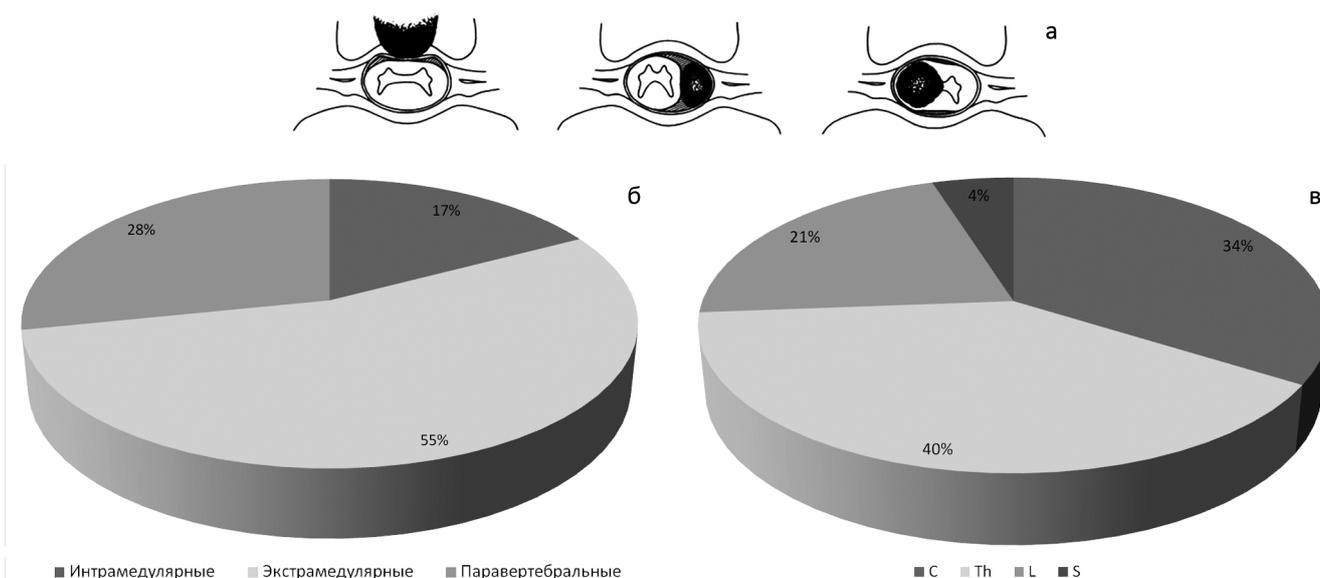


Рис. 5. Схема возможных расположений очага относительно спинного мозга (а). Распределение образований по расположению относительно спинного мозга (б) и по отделам позвоночника (в)

Таблица 2

Распределение пациентов по режимам фракционирования

Количество фракций	Количество очагов у пациента	Объем опухоли, см ³	Доза за фракцию, Гр
1	1,3 (1–8)	9,8(0,06–121,7)	15,9 (8,0–26,0)
3	1,3 (1–6)	18,5(0,12–151,0)	7,2 (3,0–9,03)
5	1,1 (1–2)	32,8(0,44–336,3)	5,81 (4,52–6,56)
7	1	177,7 (3,1–542)	5,5 (4,8–7,5)

Таблица 3

Средняя и максимальная дозовая нагрузка на различные объемы спинного мозга

Количество фракций	Средняя (максимальная) по группе дозы на спинной мозг, Гр		
	D 0,15 см ³	D 0,3 см ³	D 1 см ³
1	9,64 (17,7)	8,0 (13,0)	5,5 (10,9)
3	15,07 (23,9)	14,5 (23,4)	12,2 (22,8)
5	20,7 (32,3)	21,37 (31,7)	18,8 (27,2)
7	34,2 (38,4)	38,2 (38,2)	37,9 (37,9)

торами 1–3 различных диаметров (обычно от 5 до 30 мм). Излучение подводится с различных направлений, исключая облучение из под стола. Большое количество направлений облучения и сравнительно небольшие размеры коллиматоров позволяли формировать конформные дозовые распределения с высоким градиентом дозы за пределами мишени. Таким образом, в

большинстве случаев удавалось избежать высоких дозовых нагрузок на спинной мозг даже в случае его компрессии или интрамедулярного расположения очага.

Режим фракционирования определялся исходя из возникавших при планировании дозовых нагрузок на спинной мозг и в меньшей степени состоянием пациента. Лечение прово-

дилось за минимальное количество фракций, при котором удавалось не привысить толерантный уровень спинного мозга. Величина дозовых нагрузок на спинной мозг определяется: общим объемом, количеством и формой мишеней, расположением относительно спинного мозга, величиной дозы в мишени. Большинство пациентов облучались за одну (34 %) или три (48 %) фракции (табл. 2). Стандартные ограничения по дозовым нагрузкам на спинной мозг при однократном облучении, применяемые в отделении радиотерапии и радиохирургии Центра нейрохирургии: 12 Гр на 0,15 см³ и 10 Гр на 0,3 см³. Информация по дозовым нагрузкам на спинной мозг у исследуемых пациентов представлена в табл. 3.

При облучении в несколько фракций (чаще 3 или 5), для оценки величины дозовых нагрузок на спинной мозг мы используем пересчет в эквивалентные дозы для однократного облучения по LQ-модели ($\alpha/\beta=2$) [29].

Для оценки уровня толерантности спинного мозга при гипофракционированном облучении нами были оценены нагрузки на 0,15; 0,35; 1 см³ спинного мозга для всех очагов. Затем по LQ-модели ($\alpha/\beta=2$) были рассчитаны значения дозы, эквивалентные радиохирургическому воздействию (табл. 4).

В соответствии с полученными значениями эквивалентных доз, приходящихся на 0,15 см³ спинного мозга, выделены “группы риска”:

✓ $D_{\text{экв}} \geq 14$ Гр;

✓ $12 \leq D_{\text{экв}} \leq 14$ Гр;

✓ $10 \leq D_{\text{экв}} \leq 12$ Гр.

Пациенты со сроком наблюдения более 6 мес составили около 70 %. 57 % очагов из “группы риска” – метастазы, 16 % – гемангиобластомы, 7 % – эпендимомы.

Состояние всех пациентов с катамнезом было оценено снa предмет наличия осложнений со стороны спинного мозга. У шести пациентов наблюдались неврологические или рентгенологические реакции на облучение, но они были купированы на фоне лекарственной терапии (табл. 5). Миелит был подтвержден у одного пациента с метастазом колоректального рака объемом 0,72 см³ (рис. 5). Лечение проводилось в режиме 3 фракции по 8 Гр. Доза на 0,15 см³ спинного мозга составила $D_{0,15}=19,7$ Гр, а доза эквивалентная РХ – $D_{\text{экв}}=12,0$ Гр.

Другой пациент с интрамедулярным метастазом рака почки с вдвое большим объемом (1,3 см³) также лечился в режиме 3 фракции по 8 Гр. Доза на 0,15 см³ спинного мозга составила $D_{0,15}=19,8$ Гр, а доза эквивалентная РХ – $D_{\text{экв}}=12,1$ Гр. При этом был достигнут контроль опухолевого роста и в течение трех лет не наблюдалось никаких реакций на облучение со стороны спинного мозга (рис. 6).

Несмотря на немногочисленность осложнений со стороны спинного мозга, полученных в Центре нейрохирургии, данные о токсичности облучения в режимах радиохирургии и ги-

Таблица 4

Фактические и эквивалентные радиохирургии значения дозы, получаемой 0,15 см³ объема спинного мозга (С1-L2)

Фракции	Доза на 0,15 см ³ спинного мозга, Гр	
	$D_{\text{ср}} (D_{\text{max}})$	$D_{\text{экв}} (\alpha/\beta=2)$
1	9,64 (17,7)	9,64 (17,7)
3	15,07 (23,9)	9,33 (14,5)
5	20,7 (32,3)	10,32 (15,6)
7	34,2 (38,4)	14,4 (16,0)

Таблица 5

Наличие осложнений со стороны спинного мозга

	$D_{\text{экв}} \geq 14$ Гр	$D_{\text{экв}} \geq 12$ Гр	$D_{\text{экв}} \geq 10$ Гр
Всего новообразований	17	145	331
Есть контроль	11	99	219
Лучевые реакции	1 (10 %)	3 (3 %)	3 (1,5 %)

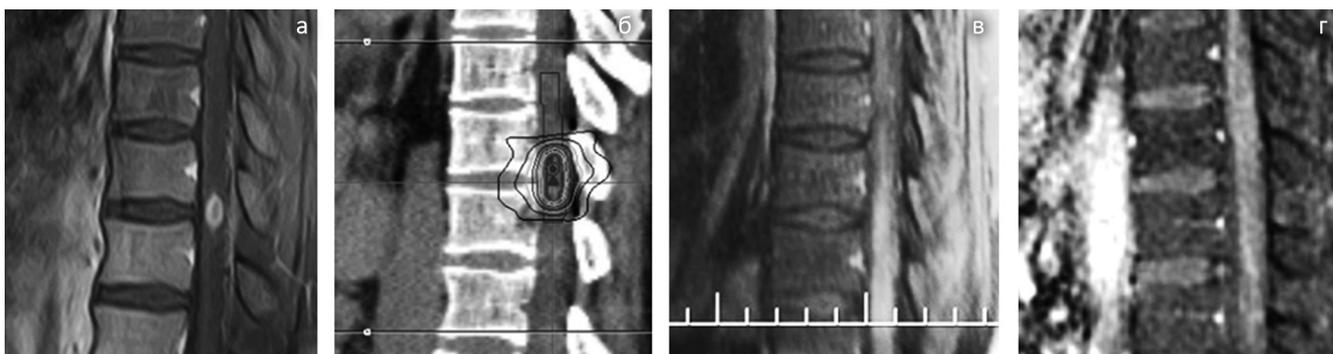


Рис. 5. МРТ пациента с метастазом колоректального рака: а – на момент лучевой терапии (ЛТ), б – план облучения, в – чрез 1,5 мес после ЛТ, г – чрез 3,5 мес после ЛТ



Рис. 6. МРТ пациента с метастазом рака почки: а – на момент лучевой терапии (ЛТ), б – план облучения, в – чрез 1 год после ЛТ, г – чрез 2 года после ЛТ

пофракционирования в целом коррелируют с данными литературы. При дозовых нагрузках менее 14 Гр вероятность осложнений со стороны спинного мозга 3 % и менее. Данные об осложнениях при дозе на $0,15 \text{ см}^3$ более 14 Гр недостоверны. Возможно, вероятность осложнений достигает 10 %.

Заключение

Опубликованные исследования и опыт отделения радиотерапии и радиохирургии Центра Нейрохирургии демонстрируют эффективность радиохирургического и гипофракционированного облучения при образованиях позвоночника и спинного мозга – первичных и вторичных новообразованиях, сосудистых мальформациях. Внедрение новых технологий в процесс лучевого лечения, совершенствование терапевтических аппаратов и программно-

го обеспечения позволило успешно перенести огромный опыт интракраниального облучения на спинальную патологию. Представленные работы демонстрируют, что эффективность лучевого лечения при метастазах, менингиомах, невриномах, гемангиобластомах и других новообразованиях сопоставима при краниальном и спинальном облучении.

Во всех исследованиях продемонстрирована высокая безопасность радиохирургии и гипофракционирования спинальных образований. Как показывают крупные исследования, наиболее грозное осложнение спинального облучения – миелопатия – встречается достаточно редко. Необходимым условием предотвращения этого поражения является тщательное выделение спинного мозга, оценка дозовых нагрузок на него и ограничение дозы согласно имеющимся представлениям о его толерантности. Применяются разные способы

ограничения нагрузки на спинной мозг. Тolerантные значения более очевидны при радиохирургии и менее понятны при гипофракционировании. Требуются дальнейшие исследования – лабораторные и клинические – для уточнения данного вопроса.

Эти результаты постепенно меняют подход к лечению новообразований спинного мозга и позвоночника. Радиохирургия и гипофракционированное облучение всё чаще применяются в качестве первичного лечения. КиберНож представляет собой оригинальную высокоспециализированную систему, которая обладает всеми характеристиками, необходимыми для прецизионного облучения спинальных мишеней. Технические характеристики аппарата КиберНож и системы планирования позволяют проводить облучение высокими разовыми дозами; улучшать исходы лечения, в том числе резистентных к лучевому воздействию новообразований, множественных мишеней и мишеней сложной формы; образований, сдавливающих спинной мозг или даже расположенных интрамедулярно.

Список литературы

- Jin J.-Y., Chen Q., Jin R. et al, Technical and clinical experience with spine radiosurgery: a new technology for management of localized spine metastases // *Technology in cancer research & treatment*. 2007. Vol. 6. № 2. P. 127–133.
- Levine A.M., Coleman C., Horasek S. Stereotactic radiosurgery for the treatment of primary sarcomas and sarcoma metastases of the spine // *Neurosurgery*. 2009. Vol. 64. Suppl. 2. P. A54–59.
- Sinclair J., Chang S.D., Gibbs I.C. et al, Multi-session CyberKnife radiosurgery for intramedullary spinal cord arteriovenous malformations // *Neurosurgery*. 2006. Vol. 58. № 6. P. 1081–1089; discussion 1081–1089.
- Ryu S.I., Chang S.D., Kim D.H. et al. Image-guided hypo-fractionated stereotactic radiosurgery to spinal lesions // *Neurosurgery*. 2001. Vol. 49. № 4. P. 838–846.
- Benzil D.L., Saboori M., Mogilner A.Y. et al, Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine // *Journal of Neurosurgery*. 2004. Vol. 101. Suppl. 3. P. 413–418.
- Bilsky M.H., Angelov L., Rock J. et al. Spinal radiosurgery: a neurosurgical perspective // *Journal of Radiosurgery and SBRT*. 2011. Vol. 1. P. 47–54.
- Rades D., Fehlaue F., Schulte R. et al. Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006. Vol. 24. № 21. P. 3388–3393.
- Wu A.J., Bilsky M.H., Edgar M.A., Yamada Y. Near-complete pathological response of chordoma to high-dose single-fraction radiotherapy: case report // *Neurosurgery*. 2009. Vol. 64. № 2. P. E389–390; discussion E390.
- Regine W.F., Ryu S., Chang E.L. Spine radiosurgery for spinal cord compression: the radiation oncologist's perspective // *Journal of Radiosurgery and SBRT*. 2011. Vol. 1. P. 55–61.
- Ryu S.I., Kim D.H., Chang S.D. Stereotactic radiosurgery for hemangiomas and ependymomas of the spinal cord // *Neurosurgical Focus*. 2003. Vol. 15. № 5. P. E10.
- Голанов А.В., Горлачев Г.Е., Антипина Н.А. и соавт. Стереотаксическое облучение объемных образований спинного мозга и позвоночника с использованием системы Кибернож // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012. Т. 76. № 1. С. 54–63.
- Gerszten P.C., Burton S.A., Ozhasoglu C., Welch W.C. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution // *Spine*. 2007. Vol. 32. № 2. P. 193–199.
- Yamada Y., Bilsky M.H., Lovelock D.M. et al, High-dose, single-fraction image-guided intensity-modulated radiotherapy for metastatic spinal lesions // *International journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2008. Vol. 71. № 2. P. 484–490.
- Chang E.L., Shiu A.S., Mendel E. et al, Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure // *Journal of neurosurgery. Spine*. 2007. Vol. 7. № 2. P. 151–160.
- Moulding H.D., Elder J.B., Lis E. et al, Local disease control after decompressive surgery and adjuvant high-dose single-fraction radiosurgery for spine metastases // *Journal of Neurosurgery. Spine*. 2010. Vol. 13. № 1. P. 87–93.
- Zelevsky M.J., Greco C., Motzer R. et al, Tumor control outcomes after hypofractionated and

- single-dose stereotactic image-guided intensity-modulated radiotherapy for extracranial metastases from renal cell carcinoma // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012. Vol. 82. № 5. P. 1744–1748.
17. Rades D., Stalpers L.J.A., Hulshof M.C.C.M. et al. Effectiveness and toxicity of single-fraction radiotherapy with 1 x 8 Gy for metastatic spinal cord compression // *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005. Vol. 75. № 1. P. 70–73.
 18. Gerszten P.C., Germanwala A., Burton S.A. et al. Combination kyphoplasty and spinal radiosurgery: a new treatment paradigm for pathological fractures // *Neurosurgical Focus*. 2005. Vol. 18. № 3. P. e8.
 19. Голанов А.В., Коновалов Н.А., Антипина Н.А. и соавт. Стереотаксическое облучение менингиом и невриноом спинальной локализации // *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015. Т. 79. № 1. С. 4–13.
 20. Gerszten P.C., Burton S.A., Ozhasoglu C. et al. Radiosurgery for benign intradural spinal tumors // *Neurosurgery*. 2008. Vol. 62. № 4. P. 887–895; discussion 895–896.
 21. Dodd R.L., Ryu M.-R., Kamnerdsupaphon P. et al. CyberKnife radiosurgery for benign intradural extramedullary spinal tumors // *Neurosurgery*. 2006. Vol. 58. № 4. P. 674–685; discussion 674–685.
 22. Yamada Y., Laufer I., Cox B.W., et al. Preliminary results of high-dose single-fraction radiotherapy for the management of chordomas of the spine and sacrum // *Neurosurgery*. 2013. Vol. 73. № 4. P. 673–680; discussion 680.
 23. Adler J.R., Gupta G., Chang S.D. et al. CyberKnife Ablation for Intramedullary Spinal Cord Arteriovenous Malformations (AVMs): A Promising New Therapeutic Approach // *Cureus*.
 24. Kalani M.A., Choudhri O., Gibbs I.C. et al. Stereotactic radiosurgery for intramedullary spinal arteriovenous malformations // *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2016. Vol. 29. P. 162–167.
 25. Potharaju M., John R., Venkataraman M. et al. Stereotactic radiosurgery results in three cases of intramedullary spinal cord arteriovenous malformations // *The Spine Journal: Official Journal of the North American Spine Society*. 2014. Vol. 14. № 11. P. 2582–2588.
 26. Ryu S., Jin J.-Y., Jin R. et al. Partial volume tolerance of the spinal cord and complications of single-dose radiosurgery // *Cancer*. 2007. Vol. 109. № 3. P. 628–636.
 27. Gibbs I.C., Patil C., Gerszten P.C. et al. Delayed radiation-induced myelopathy after spinal radiosurgery // *Neurosurgery*. 2009. Vol. 64. Suppl. 2. P. A67–72.
 28. Sahgal A., Weinberg V., Ma L. et al. Probabilities of radiation myelopathy specific to stereotactic body radiation therapy to guide safe practice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Feb. P. 128–136.
 29. Antipina N, Golanov A, Galkin M., Vetlova E. Spinal cord tolerance in radiosurgery and hypofractionated radiotherapy with Cyberknife // *J. of Radiosurgery and SBRT*. 2015. Vol. 3. № 1. P. 167.

HIGH SINGLE DOSES FOR LOCAL IRRADIATION OF SPINAL PATHOLOGIES. SPINAL CORD TOLERANCE

*N.A. Antipina, E.N. Igoshina, A.V. Golanov, E.R. Vetlova, M.V. Galkin, Yu.Yu. Trunin
N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia*

The work is devoted to the analysis of the possibility of local irradiation of spinal pathologies in the modes of radiosurgery and hypofractionation. Analyzed literature data on the use of radiation therapy with high single doses in the treatment of various spinal pathologies in terms of the probability of complications in the spinal cord. The possibility of safely irradiation of targets located intramedullally or causing spinal cord compression is discussed.

The experience of using radiosurgical and hypofractionated irradiation at the Center for Neurosurgery (493 targets) is analyzed. A detailed analysis of the dose in spinal cord for these patients is carried out, the probability of complications is calculated depending on the dose of the spinal cord.

Key words: *radiosurgery, hypofractionation, neoplasms of the spinal cord and spine, CyberKnife, tolerance of the spinal cord*

E-mail: nantipina@nsi.ru