

*Паньшин Г.А.*

## **Технологические достижения в радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга**

ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

На сегодняшний день радиотерапия играет решающую роль в лечении злокачественных опухолей головного мозга. При этом, в целом, недавние достижения в клинической онкологии, касающиеся современных методов радиотерапевтического лечения злокачественных новообразований, в отличие от уже ставшей традиционной 3D-конформной радиотерапией (3D-CRT), включают ее использование с модулированной интенсивностью (IMRT), дуговой терапии с объемной модуляцией (VMAT) и стереотаксической радиохирургии (SRS). Все эти методы позволяют доставлять более высокие дозы облучения к целевому объему, в то же время, снижая риск повышенной токсичности для нормальных тканей, по сравнению с уже устоявшейся 3D-конформной радиотерапией (3D-CRT). Более того, в настоящее время протонная терапия может представлять собой альтернативу фотонному облучению из-за более благоприятного распределения дозы по объему мишени. В представляемом обзоре, предлагается краткое сообщение о последних технологических достижениях в радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга и их клиническое влияние на специальное лечение данной категории нейроонкологических больных.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли головного мозга, технологические достижения радиотерапии

### **Введение**

В настоящее время радиотерапия (РТ) играет решающую роль в лечении первичных и вторичных злокачественных опухолей головного мозга. За последние несколько десятилетий РТ стала свидетелем технических достижений во всех аспектах данного вида специального лечения злокачественных новообразований, включая улучшение иммобилизации пациента, визуализацию, планирование лечения и доставку вполне определенной дозы ионизирующего излучения в запланированный объем облучаемых тканей. При этом, основной целью сохранения нормальных тканей является снижение развития возможной

потенциальной долгосрочной токсичности РТ при одновременном сохранении эффективности при ее реализации. Следует подчеркнуть, что в последние годы радиотерапевтические методы специального лечения злокачественных новообразований эволюционировали от 3D-конформной радиотерапии (3D-CRT) до радиотерапии с модулированной интенсивностью (IMRT), дуговой терапии с объемной модуляцией (VMAT) и стереотаксических методов, включая либо стереотаксическую радиохирургию (SRS), либо фракционную стереотаксическую радиотерапию (FSRT). Кроме того, на сегодняшний день существует вполне определенный интерес к использованию терапии элементарными частицами для лечения злокачественных опухолей головного мозга из-за их способности локально концентрировать дозу, например, протонов и ионов, в наведенном по изображению целевом объеме облучаемых тканей, одновременно значительно щадя окружающие здоровые ткани.

### **Радиотерапия с модулированной интенсивностью (IMRT) и дуговая терапия с объемной модуляцией (VMAT)**

Радиотерапия с модулированной интенсивностью представляет собой основную эволюцию 3D-CRT, поскольку она позволяет лучше распределять дозу радиации в целевом объеме и доставлять высококонформное облучение, в том числе и в вогнутые и неправильной формы целевые анатомические объемы, подвергаемые лучевому воздействию [1]. При этом, в отличие от обычной РТ, интенсивность пучков излучения подается в виде последовательности множества небольших лучей, модулированных многопестковым коллиматором (МЛК) в динамическом режиме свипирования (скользящее окно) или в пошаговом режиме с использованием сложного компьютеризированного оптимизационного планирования (обратное планирование). В клинической практике радиотерапевт определяет объем мишени и указывает предписанную дозу облучения на мишень и органы риска (ОР). На основе этих параметров компьютерное программное обеспечение оптимизирует траектории движения или формы

сегментов МЛК для достижения такой модуляции интенсивности, которая способствовала бы созданию наибольшего соответствия максимальной дозы в мишени при минимизации радиационного облучения окружающих нормальных тканей и ОР. Кроме того, метод IMRT можно использовать для доставки различных доз радиации к разным целевым объемам в одной фазе в качестве одновременного интегрированного усиления [2].

Дальнейшая эволюция метода IMRT представлена VMAT, в котором доза облучения непрерывно доставляется по мере того, как гентри линейного ускорителя (LINAC) вращается вокруг пациента по одной или нескольким дугам [3]. При этом, VMAT обеспечивает высококонформное распределение дозы в опухоли за счет модуляции интенсивности пучка излучения, мощности дозы и скорости вращения гентри, сокращая при этом время лечения и уменьшая количество доставляемых мониторинговых единиц, по сравнению с обычной IMRT. Вместе с тем, особо хотелось подчеркнуть, что недавний прогресс в фотонном облучении представлен новым поколением LINAC с пучками без выравнивающего фильтра (ВФ) [4].

Таким образом, более короткое время доставки дозы радиации потенциально может уменьшить количество возможных ошибок и повысить точность радиотерапевтического лечения, и, таким образом, в какой-то мере, способствовать повышению общей комфортности специального обслуживания больных.

При этом, удаление ВФ позволяет увеличить мощность дозы до четырех раз по сравнению с традиционными пучками ионизирующего излучения. Следует подчеркнуть, что повышенная конформность радиотерапевтического лечения, достигаемая с помощью методов IMRT и VMAT, может позволить подведение к запланированному объему облучаемых тканей повышенной радиационной дозы или применения схемы гипофракционированного облучения без увеличения при этом токсичности для нормальных тканей и, таким образом, способствовать усилению местного контроля над опухолью и, тем самым, соответственно, и определенному повышению сроков выживаемости больных. Касаясь, в частности, непосредственно опухолей головного мозга, необходимо подчеркнуть, что IMRT и VMAT все чаще используются для сохранения гиппокампа у пациентов, подвергающихся радиотерапии по поводу первичных и вторичных опухолей головного мозга, с целью, в частности, предотвращения долгосрочного ухудшения нейрокогнитивной функции [5]. В целом, при глиомах низкой или высокой степени злокачественности IMRT и VMAT обеспечи-

вают высокое соответствие аналогичности мишени и запланированного объема облучаемых тканей, а также лучшее сохранение критических тканей, включая гиппокамп и ствол мозга, что, несомненно, приводит к снижению поздней токсичности, связанной с проведением радиотерапии. Однако, необходимо подчеркнуть и тот факт, что, в то время как дозиметрическое превосходство IMRT и VMAT над 3DCRT было четко продемонстрировано при радиотерапевтическом лечении различных типов злокачественных опухолей головного мозга [6, 7], для возможной окончательной оценки клинических преимуществ этих методов с точки зрения повышения эффективности специального лечения и одновременного снижения радиационно-индуцированной поздней токсичности, необходимы рандомизированные исследования. При этом, высказывались вполне определенные опасения по поводу риска развития вторичных злокачественных новообразований из-за более высокой интегральной дозы, получаемой окружающими здоровыми тканями при использовании этих современных методов, особенно у пациентов с большой ожидаемой продолжительностью жизни [8]. При этом, необходимо подчеркнуть, что расчетная частота риска развития вторичного рака при использовании IMRT для лечения опухоли головного мозга составляет примерно 130/10 000 человек в год [9].

### **Стереотаксическая конформная радиотерапия (IGRT, СКРТ)**

Стереотаксическое облучение реализуется с помощью улучшенной иммобилизации пациента, достигаемой за счет использования либо каркасной, либо безрамной масочной стереотаксической системы, что приводит к субмиллиметровой точности репозиционирования пациента. При этом, доза облучения может доставляться к облучаемому объему тканей как в виде одной фракции, так и при многофракционированной СКРТ (2–5 фракций) или как стандартная фракционированная конформная радиотерапия (1,8–2,0 Гр на фракцию). При этом, основным преимуществом СКРТ является возможность уменьшать объем нормальной ткани головного мозга, в какой-то мере, все-таки, облучаемой при высоких дозах радиации, локализуемой в очаге поражения, и, таким образом, способствующей минимизации риска развития отдаленных последствий лечения [10]. СКРТ может быть реализована с использованием источника гамма-излучения (кобальте-60, Gamma Knife™) или тормозного излучения медицинского линейного ускорителя для радиотерапии (LINAC SRS). При этом, в своей наиболее часто используемой форме,

гамма-нож содержит 201 небольшой источник гамма-излучения из кобальта-60, расположенных в виде полусферы внутри толсто экранированной конструкции. Первичный коллиматор направляет излучение этих источников в общую точку фокусировки. В LINAC SRS доза доставляется с использованием нескольких дуг или лучей, что приводит к аналогичной высокой разнице в дозе между мишенью и нормальной тканью мозга. При этом, градиенты изодоз можно улучшить с помощью модуляции интенсивности лучей, ограничения углов гентри и длины дуги, микроколлимации и применения дозиметрических планов облучения с несколькими изоцентрами. Следует подчеркнуть, что, использование VMAT для SRS с LINAC без ВФ позволяет сократить общее время лечения по сравнению с доставкой дозы радиации с использованием обычных лучей с выравнивающим фильтром [11]. В настоящее время стереотаксическая радиохирurgia (SRS) реализуется на CyberKnife (Accuray, США), являющимся относительно новым технологическим устройством, которое сочетает в себе мобильный миниатюрный LINAC, установленный на роботизированной лечебной руке с 6 степенями свободы и с роботизированной системой управления изображением. Пациенты фиксируются в термопластической маске, и система позволяет проводить как однофракционированную, так и многофракционированную SRS с достижением того же уровня точности наведения пучка излучения, что и при SRS на основе каркасной, масочной стереотаксической системы. Следует подчеркнуть, что стереотаксическая радиохирurgia (SRS) в лечении как первичных злокачественных опухолей головного мозга, так и при его метастатическом поражении быстро развивается, и, в настоящее время, SRS широко применяется для лечения пациентов, имеющих до 10 метастазов в головной мозг, в качестве альтернативы радиотерапии всего мозга, с целью снижения возможного риска развития выраженных нейрокогнитивных нарушений, могущих возникать при его тотальном облучении [12, 13]. При этом, SRS на основе LINAC обычно выполняется с использованием одного изоцентра для лечения каждого поражения. В то же время, недавно была проведена оценка использования метода одного изоцентра для одновременного лечения множественных метастазов в головной мозг за один или несколько сеансов [14].

### **Радиотерапия под визуальным контролем (РТВК)**

Доставка определенной дозы радиации в запланированный целевой объем с помощью IMRT или VMAT обеспечивает достаточно

крутой градиент доз между объемом мишени и окружающими тканями, поскольку существует вполне определенный риск топографического смещения опухоли в силу различных причин (дыхание, физиологическое смещение близ расположенных органов и тканей) и, таким образом, недополучение запланированной дозы радиации или, наоборот, переоблучение, как самой опухоли, так и органов риска. Проведение радиотерапии под визуальным контролем обычно означает использование частых изображений пациента в процедурном радиотерапевтическом кабинете с целью повышения точности доставки излучения на протяжении всего процесса получения изображения, и его сопоставления с эталонными изображениями и одновременно корректировки настроек. При этом, было показано, что ежедневная РТВК значительно снижает возможные ошибки в реализации запланированного плана радиотерапии [15]. Следует отметить, что в настоящее время используется несколько онлайн-устройств для 2D- и 3D-визуализации, непосредственно интегрированных в LINAC, включая киловольтную и мегавольтную рентгеновскую визуализацию, киловольтную конусно-лучевую компьютерную томографию (kV-СВСТ) и мегавольтную односрезовую компьютерную томографию на спиральной томотерапии. В мегавольтной компьютерной томографии при спиральной томотерапии РТВК выполняется лечебным лучом, который вращается вокруг пациента при движении кушетки. Поскольку изображения получаются и объединяются с эталонными изображениями, поступательное и вращательное смещения от ожидаемого целевого положения рассчитываются программным обеспечением, а затем ошибки исправляются путем перемещения 6D-кушетки робота. Следует отметить, что, в целом, качество изображений при kV-СВСТ выше, чем при мегавольтной визуализации [16].

### **Протонная радиотерапия (П РТ)**

Протоны — это положительно заряженные элементарные частицы с другими физическими и биологическими свойствами по сравнению с обычным фотонным излучением. Принципиальной характеристикой этих заряженных частиц является передача небольшой энергии до конца своего диапазона, известного как пик Брэгга, с наибольшим выделением энергии в объеме мишени и практически без какой-либо концентрации дозы на выходе. Благодаря этим фундаментальным физическим свойствам протонная радиотерапия обеспечивает превосходное распределение

дозы на опухоль, при этом значительно снижая дозу на окружающие нормальные ткани. В связи с этим обстоятельством, протонная терапия все чаще используется у детей с опухолями центральной нервной системы с целью уменьшения развития возможных потенциальных долгосрочных побочных эффектов радиации на функционирование нормальной ткани головного мозга. В то же время, как у взрослых, так и у детей, получающих краниоспинальное облучение, например, по поводу медуллобластомы, протоны могут значительно снизить дозу на улитку, сердце, легкие и почки по сравнению с фотонами [17–19]. В то же время необходимо подчеркнуть, что в целом именно рандомизированные клинические испытания должны продемонстрировать превосходство протонной терапии над фотонным облучением, в том числе и при злокачественных опухолях головного мозга. Кроме того, необходимы долгосрочные последующие данные о различном потенциальном риске развития вторых опухолей после фотонной и протонной терапии.

### Заключение

РТ представляет собой важную часть лечения злокачественных опухолей головного мозга и за последние десятилетия были отмечены значительные технологические достижения во всех аспектах доставки ионизирующего излучения в любой пораженный опухолью участок головного мозга. Следует подчеркнуть, что с улучшением клинических результатов лечения злокачественных опухолей головного мозга и увеличением числа выживших пациентов в течение достаточно длительного времени, минимизация потенциальной токсичности, связанной с радиотерапией, также стала приоритетной задачей. При этом новые современные методы облучения, в том числе IMRT, VMAT, а также стереотаксические методы и IGRT, позволяют проводить более конформное радиотерапевтическое лечение. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для сравнения различных методов и режимов РТ, направленных как на увеличение эффективности специального лечения, так и на снижение возможной долгосрочной токсичности при радиотерапии злокачественных опухолей головного мозга.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cho B. Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective //Radiation oncology journal. 2018;36(1):1. DOI:10.3857/roj.2018.00122
2. Rong Y., Welsh J.S. Dosimetric and clinical review of helical tomotherapy //Expert review of anticancer therapy. 2011;11(2):309-320. DOI: 10.1586/era.10.175
3. Teoh M. et al. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice // The British journal of radiology. 2011;84(1007):967-996. DOI:10.1259/bjr/22373346
4. Georg D., Knöös T., McClean B. Current status and future perspective of flattening filter free photon beams //Medical physics. 2011;38(3):1280-1293. DOI:10.1118/1.3554643
5. Kazda T., Jancalek R., Pospisil P. et al. Why and How to Spare the Hippocampus during Brain Radiotherapy: The Developing Role of Hippocampal Avoidance in Cranial Radiotherapy. Radiotherapy & Oncology, 2014;9, 139(1):1-10. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-717X-9-139>
6. Wagner, D., Christiansen, H., Wolff, H., Vorwerk, H. (2009) Radiotherapy of Malignant Gliomas: Comparison of Volumetric Single Arc Technique (RapidArc), Dynamic Intensity-Modulated Technique and 3D Conformal Technique. Radiother Oncol, 93, 593-596. DOI:10.1016/j.radonc.2009.10.002
7. Yi-Dong Chen, Jin Feng, Tong Fang et al. Effect of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy on clinical outcomes in patients with glioblastoma multiforme //Chinese Medical Journal. 2013;126(12):2320-2324. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20130218
8. Chargari, C., Goodman, K. A., Diallo, I. et al. Risk of second cancers in the era of modern radiation therapy: does the risk/benefit analysis overcome theoretical models? Cancer and Metastasis Reviews, 2016;35(2):277-288. DOI:10.1088/0031-9155/59/12/2883
9. Patil V.M., Kapoor R., Chakraborty S. et al. Dosimetric risk estimates of radiation-induced malignancies after intensity modulated radiotherapy. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2010;6(4):442. doi: 10.4103/0973-1482.77082.
10. Kondziolka D., Shin S. M., Brunswick A., Kim I., Silverman J.S. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors. Neuro-oncology, 2015;17(1):29-44. DOI: 10.1093/neuonc/nou284
11. Schiller F., Fleckenstein J., Simeonova A., Wentz F. and Ent F. Intensity-modulated radiosurgery of brain metastases with flattening of rays without filters. Radiation Therapy and Oncology, 2013;109(3):448-451. DOI:10.1016/j.radonc.2013.10.017
12. Aoyama X, Latitude X, Tago M. et al. Stereotactic radiosurgery plus radiotherapy of the whole brain compared to stereotactic radiosurgery only for the treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA. 295:2483-2491. DOI:10.1001/JAMA.295.21.2483.
13. Yamamoto, Masaaki, Serizawa, Toru Shuto et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. Lancet Oncol. 2014; 15:387-395. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70061-0 .
14. Ruggero Ruggieri, Stefania Naccarato, Rosario Mazzola et al. 2Linac-based VMAT radiosurgery for multiple brain lesions: Comparison between a conventional multi-isocenter approach and a new dedicated mono-isocenter technique. Radiat Oncol. 2018;13:38. DOI:10.1186/s13014-018-0985-2.

15. Jaffray D.A. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives //Nature reviews Clinical oncology. 2012;9(12):688-699. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.194.
16. Nam P Nguyen 1, Mai L Nguyen, Jacqueline Vock. Potential applications of imaging and image-guided radiotherapy for brain metastases and glioblastoma to improve patient quality of life. *Frontiers in Oncology*. 2013;3:284. DOI:10.3389/fonc.2013.00284 .
17. Yuh, G.E., Lored, L.N., Yonemoto, L.T. et al. (2004). Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *The Cancer Journal*. 10(6):386-390. DOI:10.3109/0284186X.2014.887225
18. Yoon, M., Shin, D.H., Kim J. et al. Craniospinal irradiation techniques: a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2011;81(3):637-646. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.039> DOI:10.4236/ijmpcero.2013.21005
19. Barney, C.L., Brown, A.P., Grosshans, D.R. et al. Technique, outcomes, and acute toxicities in adults treated with proton beam craniospinal irradiation. *Neuro-oncology*, 2014;16(2):303-309 DOI:10.1093/neuonc/not155

Поступила в редакцию 27.05.2022 г.

*Panshin G.A*

### **Technological achievements in radiotherapy of malignant brain tumors**

Federal State Budgetary Institution "Russian Scientific Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Today, radiotherapy plays a crucial role in the treatment of malignant brain tumors. At the same time, in general, recent advances in clinical oncology concerning modern methods of radiotherapeutic treatment of malignant neoplasms, in contrast to the already traditional 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT), include its use with modulated intensity (IMRT), volume-modulated arc therapy (VMAT) and stereotactic radiosurgery (SRS). All these methods make it possible to deliver higher doses of radiation to the target volume, while at the same time reducing the risk of increased toxicity to normal tissues, compared to the already traditional 3D conformal radiotherapy (3D-CRT). Moreover, proton therapy can currently be an alternative to photon irradiation due to a more favorable dose distribution over the target volume. In the presented first part of the general review concerning the problem of "Metastases of malignant tumors in the brain", a brief report is offered on the latest technological achievements in radiotherapy of malignant brain tumors and their clinical impact on the special treatment of this category of neuro-oncological patients.

**Key words:** malignant brain tumors, technological achievements of radiotherapy

### **Сведения об авторе**

*Паньшин Георгий Александрович*, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

*Panshin Georgy Alexandrovich*, MD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Radiation Therapy and Complex methods of Treatment of Oncological Diseases of the Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy of the Federal State Budgetary Institution "RNCRR" of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: g.a.panshin@mail.ru