

**К.Е. Медведева, И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, Д.В. Гоголин, К.Б. Гордон, А.В. Семенов,
О.Г. Лепилина, А.Д. Каприн, А.А. Костин, С.А. Иванов**

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ПОВТОРНОМ ОБЛУЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ ГЛИОМ

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, Обнинск. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

К.Е. Медведева – м.н.с.; И.А. Гулидов – зав. отделом лучевой терапии, д.м.н., проф.; Ю.С. Мардынский – гл.н.с., член-корреспондент РАН, д.м.н., проф.; Д.В. Гоголин – с.н.с., к.м.н.; К.Б. Гордон – к.м.н. (г. Эссен, Германия); А.В. Семенов – м.н.с.; О.Г. Лепилина – н.с., медицинский физик; А.Д. Каприн – ген. директор, академик РАН, д.м.н., проф.; А.А. Костин – первый зам. ген. директора, д.м.н., проф. РАН; С.А. Иванов – директор, д.м.н., проф. РАН

Реферат

Цель: Определить эффективность и безопасность использования активного сканирующего пучка протонов в повторном облучении рецидивных злокачественных глиом.

Материал и методы: В группу исследования включены 26 пациентов, которым проводилось повторное облучение рецидивных глиом на комплексе протонной терапии «Прометеус» в разовой очаговой дозе 2 изоГр. Облучение проводилось 5 раз в неделю до СОД 50–56 изоГр. 57,7 % опухолей было представлено глиобластомами, 26,9 % – глиомами GII и 15,4 % глиомами GIII. Протонная терапия проводилась с использованием активного сканирующего пучка, визуального контроля положения мишени и применением индивидуальных фиксирующих устройств. Всем пациентам проводилась ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином и МРТ, оконтуривание мишени осуществлялось по результатам мультимодальной регистрации обоих исследований.

Результаты: Сроки наблюдения составили от 1 до 32 мес. Оценка непосредственной эффективности проведена у 19 больных через 3 мес после завершения лечения. Из них у 52,7 % пациентов ($n = 10$) отмечалась стабилизация заболевания, еще у 11,5 % ($n = 3$) отмечался частичный ответ опухоли. Прогрессирование заболевания выявлено в 31,5 % рассмотренных случаев ($n = 6$). Остальные 7 пациентов ожидают контрольного обследования. У 15,4 % ($n = 4$) пациентов развился радиодерматит 2 степени в области полей облучения, у остальных 84,6 % ($n = 22$) – радиодерматит 1 степени. Из всей группы пациентов отмечен только один случай развития позднего лучевого осложнения в виде радионекроза на сроке наблюдения в 13 мес.

Заключение: Предварительные результаты исследования показали, что проведение протонной терапии активным сканирующим пучком является эффективным лучевым методом лечения пациентов с диагностированными рецидивами глиом различной степени злокачественности, позволяющим увеличить продолжительность жизни пациентов с сохранением удовлетворительного общего состояния.

Ключевые слова: протонная терапия, глиомы, рецидивы, повторное облучение, лучевые осложнения

Поступила: 14.12.2018. Принята к публикации: 27.02.2019

Введение

Актуальной проблемой клинической онкологии является лечение больных с рецидивирующими злокачественными глиомами. Ввиду агрессивного развития этих опухолей продолжительность жизни таких пациентов редко превышает 12 мес при консервативном лечении. Кроме того, большинство из них не подлежат хирургическому лечению на момент выявления рецидива, а применение химиотерапии нередко приводит к развитию гематологической токсичности III–IV степени. Еще несколько лет назад для пациентов с рецидивными злокачественными глиомами предусматривалась лишь возможность паллиативной помощи из-за высокого риска развития явлений лучевой токсичности [1], в частности, радионекроза, который может развиваться в срок от нескольких мес до нескольких лет с момента лечения [2].

Развитие технологий визуализации и совершенствование методов радиотерапии в последние годы позволяет обеспечить прецизионность облучения рецидивных опухолей, что повлияло и на отношение к повторному проведению лучевого лечения. В частности, по данным NCCN, проведение повторного курса лучевой терапии при рецидивах глиобластом на сегодняшний день является рекомендуемым методом, так как позволяет достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов [3–5].

Применение активного сканирующего пучка протонов является перспективным направлением в разработке стратегии лечения рецидивов злокачественных опухолей глиального ряда. Благодаря специфике пространственного распределения протонов, характеризуемого пиком Брэгга, доза за мишенью падает практически до нуля. Это делает возможным высококонформное облучение с низкой дозой нагрузкой на окружающие ткани, что крайне важно при лечении интракраниальных новообразований.

Материал и методы

В исследование включены 26 пациентов с рецидивными злокачественными глиомами, пролеченных в условиях МРНЦ им. А.Ф. Цыба с февраля 2016 по октябрь 2018 г. Характеристики комплекса «Прометеус» подробно описаны в ранее опубликованных материалах [6, 7]. Все пациенты, включенные в группу исследования, имели индекс Карновского не ниже 70 %. Среди этих пациентов 57,7 % ($n = 15$) опухолей было представлено глиобластомами, 26,9 % ($n = 7$) – глиомами GII и 15,4 % ($n = 4$) – глиомами GIII. Из них 15 женщин и 11 мужчин в возрасте от 26 до 66 лет, в 96,1 % случаев диагноз установлен у лиц трудоспособного возраста. Сроки проведения повторного облучения варьировались от 12 мес до 17 лет с момента первичного лучевого лечения. Протонная терапия проводилась на комплек-

се протонной терапии «Прометеус» с использованием активного сканирующего пучка, визуального контроля положения мишени и индивидуальных фиксирующих устройств – термопластической маски и фиксирующего подголовника. Рентген-топометрическая подготовка осуществлялась непосредственно на аппарате в системе объемной визуализации. Облучение проводилось в конвенциональном режиме с разовой очаговой дозой (РОД) 2 изоГр до суммарной очаговой дозы (СОД) 50–56 изоГр. Всем пациентам проводилась ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином/тирозином и МРТ головного мозга с контрастом, оконтуривание мишени осуществлялось по результатам мультимодальной визуализации. Средний планируемый объем мишени (PTV) составил в среднем 273 см³. В процессе лечения проводилась симптоматическая, противоотечная и поддерживающая терапия.

Результаты и обсуждение

На протяжении десятилетий исследовательские усилия были сосредоточены на разработке оптимальных методов хирургического и лучевого лечения, химио- и иммунотерапии рецидивных глиом. Однако большинство методов сопряжено с острыми системными токсическими эффектами или долгосрочными токсическими эффектами в ЦНС и костном мозге [8].

Развитие поздней токсичности в ЦНС представляет собой сложный динамический процесс с вовлечением различных типов клеток и межклеточных взаимодействий, не имеющий достоверно определенных патогенетических средств профилактики и лечения [2]. В целом, токсичность, возникающая в результате повторного лечения, зависит от дозы, объема и интервала подведения доз. Согласно большинству исследований, восстановление 50 %-ой толерантности ткани головного мозга происходит в течение 12–24 мес с момента первоначального лечения. Основным фактором, способствующим развитию радионекроза, считается превышение кумулятивной дозой порога в 100–110 Гр [4].

Для мишеней объемом до 30–50 см³ эффективным методом лечения рецидивных глиом является использование стереотаксической радиотерапии в режимах гипофракционирования с использованием крупных фракций (РОД 4–8 изоГр) [9]. Однако при дальнейшем увеличении объема мишени резко возрастает токсичность, и используются традиционные режимы фракционирования при СОД, не превышающей 40 Гр [10, 11].

Применение протонной терапии не имеет ограничений по объему опухоли и может применяться для образований с объемом свыше 50 см³, при этом риски осложнений существенно ниже в сравнении с фотонной терапией. Активный сканирующий пучок протонов при повторном облучении интракраниальных опухолей позволяет еще больше повысить конформность протонного облучения и позволяет добиться существенного снижения дозной нагрузки на критические структуры [12].

Планирование повторных курсов облучения представляет собой достаточно сложную задачу в связи с тем, что точная оценка толерантности структур головного мозга после первичного лучевого воздействия не представляется возможной [13]. Поэтому при расчете нагрузки на критические структуры при повторном облучении стремятся к достижению минимально возможной для конкретной клинической ситуации дозы и объемов облучения [14].

Для оценки возможности безопасного подведения повторной дозы облучения необходимо иметь максимально полное представление о локальном статусе облучаемой области. Четкая визуализация реального объема опухоли позволяет сократить дозу облучения на нормальные ткани, а следовательно, снизить риски постлучевых осложнений. Для диагностики традиционно используется магнитно-резонансная томография с контрастированием в режимах T₁, T₁+Gd, T₂, T₂-FLAIR с толщиной срезов 1 мм, выполненная не более чем за 1 мес до начала лучевого лечения. В качестве обязательного исследования, обладающего наибольшей достоверностью визуализации мишени, используется позитронно-эмиссионная томография с ^{11}C -метионином или тирозином.

Сроки наблюдения пациентов составили от 1 до 32 мес. Оценка непосредственной эффективности проведена у 19 больных через 3 мес после завершения лечения. Из них у 52,7 % пациентов ($n = 10$) отмечалась стабилизация заболевания. У 15,8 % ($n = 3$) отмечался частичный ответ опухоли. Прогрессирование заболевания выявлено в 31,5 % рассмотренных случаев ($n = 6$). Остальные 7 пациентов ожидают контрольного обследования. Семеро из пролеченных пациентов погибли в сроки от 1 до 8 мес, при этом трое из них – на фоне прогрессирования заболевания. Средняя продолжительность жизни составила 12,9 мес после повторного облучения.

Ранние лучевые осложнения были оценены у 26 пациентов: у 15,3 % ($n = 4$) пациентов развился радиодерматит 2 степени в области поля облучения, у остальных 84,7 % ($n = 22$) – радиодерматит 1 степени. При этом необходимо отметить, что из всей группы пациентов отмечается только один случай развития позднего лучевого осложнения в виде радионекроза на сроке наблюдения в 13 мес, верифицированный по данным ПЭТ/КТ и МРТ.

Учитывая удовлетворительную переносимость лечения с целью улучшения локального контроля опухоли, что особенно актуально для глиом высокой степени злокачественности, в дальнейшем исследовании запланировано увеличение суммарной очаговой дозы в биологическом объеме мишени (BTV – biological tumor volume) до 60 изоГр.

В качестве примера представляем результаты лечения одной из наших пациенток.

Пациентка Г., 1964 г.р., находилась на лечении в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба в феврале 2016 г. с диагнозом: глиома (WHO grade 3–4) левой теменно-височной области. Лучевая терапия в январе 2014 г., СОД 55,0 Гр.

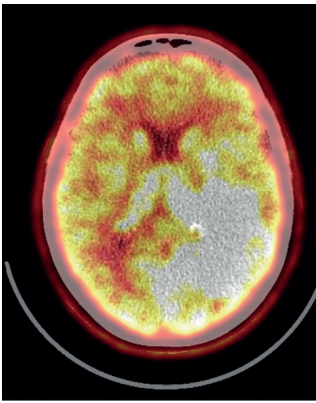


Рис. 1. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином перед протонной терапией. Диффузный продолженный рост глиомы с признаками анаплазии

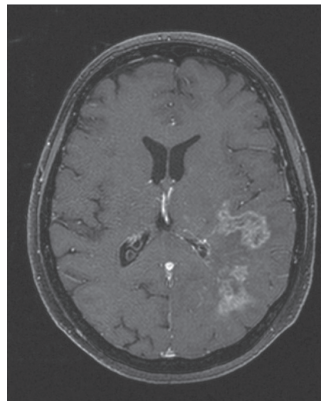


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастом до проведения протонной терапии. Инфильтративная глиома левой теменно-височной области высокой степени злокачественности

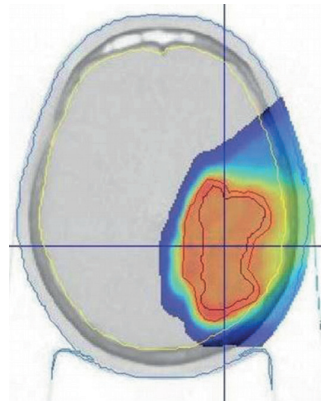


Рис. 3. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов

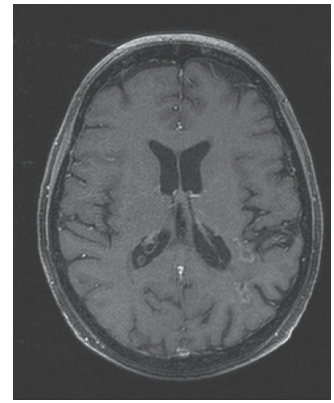


Рис. 4. МРТ головного мозга с контрастом через 18 мес после протонной терапии

Рецидив в 2015 г. Химиотерапия. Гематологическая токсичность IV ст. Пациентке была выполнена ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, которая выявила продолженный рост глиальной опухоли левой височно-теменной области, размерами 70×46×64 мм со стандартизованным индексом накопления 3,39 (рис. 1). С учетом диффузного характера опухоли (рис. 2), и развития осложнений системной терапии, пациентке было проведено повторное лучевое лечение: протонная терапия в конвенциональном режиме, РОД 2 изоГр, СОД 50 изоГр, к мишени объемом (V_{ptv}) 88 см³ (рис. 3).

Данные ПЭТ были совмещены с результатами стандартной МРТ, и по результатам совмещения изображений от обоих исследований выполнено оконтуривание мишени. В январе–марте 2016 г. больной был проведен курс протонной терапии в режиме традиционного фракционирования. Повторный курс лучевого лечения пациентка перенесла удовлетворительно. На фоне проведения протонной терапии каких-либо непосредственных реакций не наблюдалось, после об-

лучения в месте входа полей отмечен радиодерматит I–II ст. Также было проведено 6 циклов адъювантной таргетной терапии (бевацизумаб). В течение 18 мес после облучения была зарегистрирована постепенная значительная регрессия опухоли – на 80–85 % от первоначального объема (рис. 4).

При контрольной МРТ через 1,5 года после лечения (рис. 5) выявлено прогрессирование опухоли в правом полушарии, в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка, размерами до 9 мм, подтвержденное данными ПЭТ/КТ со стандартизованным индексом накопления 1,7 (рис. 6). При этом индекс накопления в области предшествующего облучения снизился до 1,6, а также уменьшился размер метаболически активной ткани опухоли (до 45×30×24 мм) (рис. 7).

С учетом размеров области продолженного роста ($V_{\text{ptv}} = 28 \text{ см}^3$) и ее локализации в июне 2017 г. был проведен третий курс облучения, также на протонном ускорителе, но в режиме гипофракционирования,

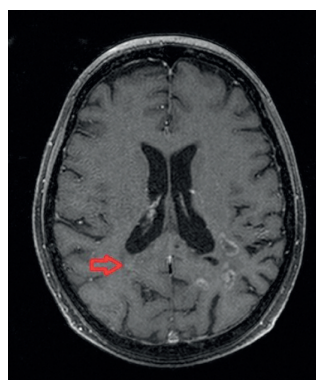


Рис. 5. Прогрессирование опухоли в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка через 18 мес

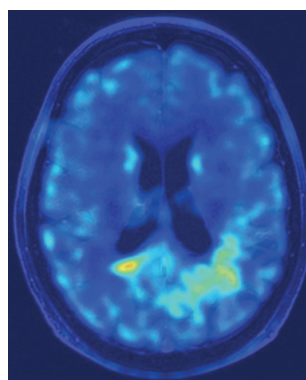


Рис. 6. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином через 18 мес после протонной терапии. Прогрессирование глиомы в области медиальной стенки треугольника правого бокового желудочка

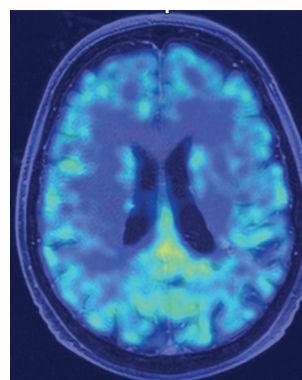


Рис. 7. ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином через 18 мес после протонной терапии. Уменьшение размеров метаболически активной ткани облученной опухоли

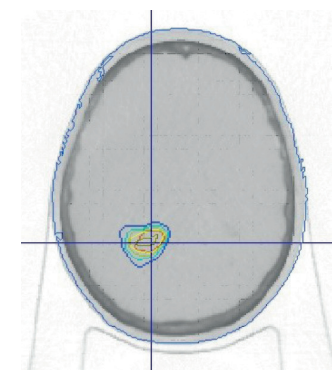


Рис. 8. Дозное распределение при облучении активным сканирующим пучком протонов в режиме гипофракционирования

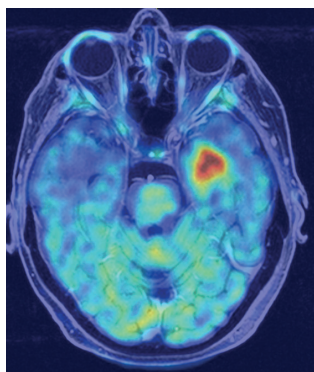


Рис. 9. ПЭТ/КТ с ¹¹С-метионином через 4 мес после протонной терапии. Рецидив опухоли в левой височно-теменной области

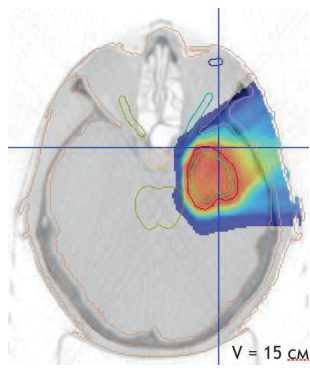


Рис. 10. Дозное распределение при облучении опухоли височно-теменной области

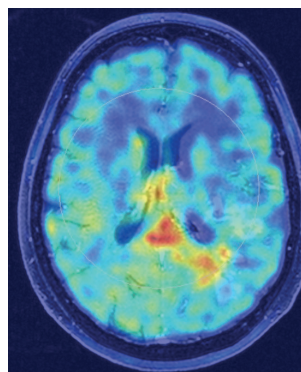


Рис. 11. ПЭТ/КТ с ¹¹С-метионином через 6 мес после протонной терапии. Рецидив опухоли в левой височно-теменной области

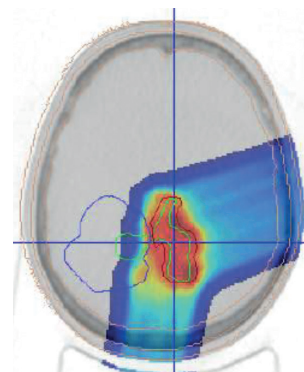


Рис. 12. Дозное распределение с учетом первичного плана облучения

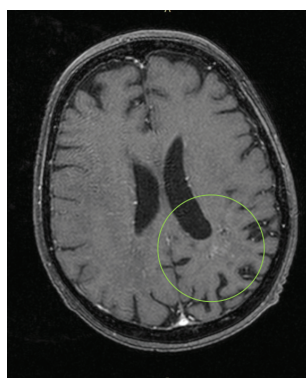


Рис. 13–14. Отсутствие признаков прогрессирования по данным последнего исследования

РОД 5 изоГр, 7 сеансов (рис. 8). Кроме того, возобновлен прием бевацизумаба. В октябре 2017 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование в левую височную долю общим объемом $V_{ptv} = 15 \text{ см}^3$ (рис. 9). В связи с тем, что опухоль находилась вне предшествующих полей облучения, было принято решение о проведении курса протонной терапии РОД 5 изоГр, 7 сеансов (рис. 10). Адьювантно были назначены курсы ломустина.

Спустя 6 мес отмечалась выраженная регрессия образования левой височной доли с одновременным выявлением рецидива в области первично облучавшейся рецидивной опухоли в левой височно-теменной области объемом 30 см^3 (рис. 11). Учитывая сроки проведения предшествующего облучения данной области, был спланирован повторный курс протонной терапии с учетом первичного плана РОД 5 Гр за 6 фракций (рис. 12).

После проведения повторных курсов лучевого лечения у пациентки отмечалась очаговая неврологическая симптоматика в виде моторной афазии легкой

степени, она продолжала самостоятельно себя обслуживать, сохранила удовлетворительное качество жизни. МРТ в ноябре 2018 г. не выявила новых очагов рецидивирования (рис. 13, 14), в отношении ранее пролеченных очагов в настоящий момент можно говорить о полном ответе со стороны опухоли. Поздних лучевых осложнений зафиксировано не было.

Таким образом, двукратное проведение повторных курсов протонной терапии у данной пациентки позволило не только достигнуть продолжительности выживания в 32 мес, но и сохранить её качество, избежав тяжелых токсических реакций со стороны ЦНС.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о преимуществах использования активного сканирующего пучка протонов в лечении рецидивных злокачественных глиальных опухолей головного мозга. Наш опыт показывает, что проведение протонной терапии является эффективной опцией лечения, позволяющей увеличить продолжительность жизни пациентов с сохранением удовлетворительного общего состояния.

Данная работа проводилась в рамках выполнения тем государственного задания МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России за 2015–2016 гг. и первую половину 2017 г., промежуточные итоги выполнения которых нашли отражение в обобщающей публикации [15].

Для цитирования: Медведева К.Е., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Гоголин Д.В., Гордон К.Б., Семенов А.В., Лепилина О.Г., Каприн А.Д., Костин А.А., Иванов С.А. Возможности протонной терапии при повторном облучении рецидивных глиом // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 2. С. 70–74.

DOI: 10.12737/article_5ca607bf670c97.49055999

Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas

K.E. Medvedeva, I.A. Gulidov, Yu.S. Mardynski, D.V. Gogolin, K.B. Gordon, A.V. Semenov, O.G. Lepilina, A.D. Kaprin, A.A. Kostin, S.A. Ivanov

A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center, Obninsk, Russia. E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

K.E. Medvedeva – Junior Researcher; I.A. Gulidov – Head of Dep., Dr. Sci. Med., Prof.; Yu.S. Mardynski – Chef Researcher, Corr. Member RAS, Dr. Sci. Med., Prof.; D.V. Gogolin – Senior Researcher, PhD Med.; K.B. Gordon – Researcher at the West German Proton Therapy Center, (Essen, Germany), PhD Med.; A.V. Semenov – Junior Researcher; O.G. Lepilina – Research Assistant; A.D. Kaprin – Director General, Academic RAS, Dr. Sci. Med., Prof.; A.A. Kostin – First Deputy of Director General, Dr. Sci. Med., Prof. RAS; S.A. Ivanov – Director, Dr. Sci. Med., Prof. RAS

Abstract

Purpose: To define efficiency and safety of use of the active scanning proton beam in reirradiation of recurrent malignant gliomas.

Material and methods: Researched group included 26 patients who were treated on a complex of proton therapy Prometheus. 57.7 % of tumors were glioblastoma, 26.9 % – gliomas of GII and 15.4 % GIII gliomas. Proton therapy was carried out with use of the active scanning beam, image-guiding system and use of the individual fixing devices. To all patients PET/CT with ¹¹C-methionine and MRI were carried out, target volume delineation was carried out by results of coregistration of both images.

Results: Terms of observation were from 1 to 32 months. The assessment of direct efficiency is carried out at 19 patients in 3 months after completion of treatment. From the group 52.7 % of patients ($n = 10$) had disease stabilization. At 11.5 % ($n = 3$) – partial response. Tumor regression volume varied from 50 to 90 %. Progressing of a disease developed in 31.5 % of the considered cases ($n = 6$). Other 7 patients expect control inspection. 15.4 % ($n = 4$) patients developed grade 2 radiodermatitis in the field of radiation fields, the remaining 84.6 % ($n = 22$) had grade 1 radiodermatitis. Of the entire group of patients, only one case of the development of a late radiation complication in the form of radionecrosis is observed at an observation period of 13 months.

Conclusion: Preliminary results of a research showed that performing proton therapy by the active scanning beam is the effective method of treatment of patients with the diagnosed recurrent gliomas, allowing to increase life expectancy of patients with maintaining satisfactory general condition.

Key words: *proton therapy, gliomas, recurrent, reirradiation, radiation complications*

Article received: 14.12.2018. Accepted for publication: 27.02.2019

REFERENCES

- Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *New Engl J Med.* 2018;379(2):150-61.
- Mayer R, Sminia P. Reirradiation tolerance of the human brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1350-60.
- Langedijk JA. Re-irradiation: new frontiers. Springer, 2011. P. 85-93.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Central nervous system. Version 1.2018. National Comprehensive Cancer Network. 2018.
- Fogh SE, Andrews DW, Glass J, Curran W, Glass C, Champ C, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3048-53. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.6941.
- Kong DS, Lee JI, Park K, Kim JH, Lim DH, Nam DH. Efficacy of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment for recurrent malignant gliomas. *Cancer.* 2008 May 1;112(9):2046-51. DOI: 10.1002/cncr.23402.
- Klimanov VA, Zabelin MV, Galyautdinova ZhZh. Proton radiation therapy: current state and prospects. *Medical Physics.* 2017;2:89-96. (Russian).
- Tsyb AF, Gulidov IA. The current state of radiation therapy of malignant neoplasms. In: *Therapeutic Radiologija GEOTAR Publ.* 2013. P. 7-12. (Russian).
- Gulidov IA, Gordon KB, Balakin VE, Galkin VN, Gogolin DV, Kaprin AD, et al. New possibilities for proton therapy in Russia. *Problems in Oncology.* 2016;62(5):570-2. (Russian).
- Kohshi K, Yamamoto H, Nakahara A, Katoh T, Takagi M. Fractionated stereotactic radiotherapy using gamma unit after hyperbaric oxygenation on recurrent high-grade gliomas. *J Neurooncol.* 2007 May;82(3):297-303.
- Ang KK, Jiang GL, Feng Y, Stephens LC, Tucker SL, Price RE. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jul 15;50(4):1013-20.
- Kobyakov GL, Smolin AV, Belyashev AKh, Absalyamova OV, Kobyakova EA, Poddubsky AA, Inozemtseva MV. Treatment for recurrent glioblastoma: are there successes? *Head and Neck Tumors.* 2014.36:12-21. (Russian).
- Galle J, McDonald M, Simoneaux V, Buchsbaum JC. Reirradiation with proton therapy for recurrent gliomas. *Int J Particle Ther.* 2015;2(1):11-8.
- Leonie M, Harald O, Gudrun I. Basics of radiation protection for everyday use: how to achieve ALARA: working tips and guidelines. Geneva: World Health Organization. 2004: 83.
- Kaprin AD, Galkin VN, Zhavoronkov LP, Ivanov VK, et al. Synthesis of fundamental and applied research in the basis for ensuring a high level of scientific results and their introduction into medical practice. *Radiation and Risk.* 2017;26(2):26-40. (Russian).

For citation: Medvedeva KE, Gulidov IA, Mardynski YuS, Gogolin DV, Gordon KB, Semenov AV, Lepilina OG, Kaprin AD, Kostin AA, Ivanov SA. Proton Therapy for Re-Irradiation of Recurrent Gliomas. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019;64(2):70-4. (Russian). DOI: 10.12737/article_5ca607bf670c97.49055999