

Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н., Махнев В.В., Тарханов А.А., Дубских А.О., Горных К.А.

Опыт применения стереотаксической лучевой терапии (SBRT) при метастазах в позвоночник на линейном медицинском ускорителе в Свердловском областном онкологическом диспансере

ГБУЗ СО, Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

Mironova Y.A., Bentsion D.L., Bayankin S.N., Makhnev V.V., Tarhanov A.A., Dubskih A.O., Gornyh K.A.

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in the treatment of spine metastases at the linear accelerator in Sverdlovsk Regional Oncology Center

Резюме

Современные технологии лучевой терапии (IMRT, SBRT и др) используются для пациентов, получающих радикальную программу лечения с ожидаемым высоким онкологическим результатом. Однако для пациентов с одиночными метастазами в позвоночник может быть применена стратегия условно-радикального лечения, включающая в себя достижение полного локального контроля метастатического очага с последующим адекватно подобранным специфическим лечением. В последнем случае выживаемость пациентов может достигать нескольких лет. В СООД мы используем методику стереотаксической лучевой терапии с 2012 года для пациентов метастазами в позвонки. В настоящее время пролечено 32 человека, эффективность лечения составила 90,6% в плане купирования болевого синдрома. Методика является эффективным и достаточно безопасным методом лечения, позволяет сократить сроки лечения.

Ключевые слова. Метастазы в позвоночник, стереотаксическая радиотерапия, радиохирургия

Summary

Modern technology of radiation therapy (IMRT, SBRT, etc) are used for patients receiving radical treatment program with an expected high oncological result. However, for patients with single metastases to the spine can be applied the strategy of conditionally radical treatment, including the achievement of full local control of metastatic lesion followed adequately chosen a specific treatment. In the last case, the survival rate can reach several years. In SOOD we use the technique of stereotactic body radiotherapy with 2012 for patients with metastases in the vertebrae. Currently treated 32 people, the effectiveness of treatment was 90,6% in terms of relief of pain. The method is effective and relatively safe method of treatment allows to reduce treatment time.

Key words. Spine metastases, stereotactic radiotherapy and radiosurgery

Введение

Эффективность лучевой терапии (ЛТ) в паллиативном лечении метастатического поражения позвоночника достаточно хорошо изучена, и результаты ее продемонстрированы во многих публикациях [1,5,6,15,16]. Традиционно используемые режимы дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) 4Гр*5 фракций, 3Грх10 фракций; 8Грх1 фракция - показывают удовлетворительный результат в виде уменьшения болевого синдрома: от 50-90% по данным разных авторов, контроля местного прогрессирующего

преодоления появления и/или прогрессирования неврологического дефицита. Исследование RTOG 97-14, сравнивая результаты лечения в двух группах пациентов, получавших ЛТ в режиме 3Грх10 фракций и 8Грх1 фракция, показало схожие результаты в плане купирования болевого синдрома. Однократное облучение 8Грх1 более удобно для пациента, не требует госпитализации и удовлетворительно переносится. По этой причине режим 8 Гр*1 является рекомендованным стандартом ASTRO для симптоматического лечения метастазов в кости [16].

Установлено также, что более высокая доза лучевой терапии в опухолевом очаге дает лучший локальный контроль [2,3]. Основным ограничением при проведении ДЛТ метастазов в позвоночник является толерантность спинного мозга, не позволяющая увеличить дозу облучения при проведении традиционной ДЛТ в зоне поражения [4,5,6], что в свою очередь может ухудшать результат лечения.

Для метастазов опухолей в позвоночник применяются следующие методы ДЛТ: конвенциональная 2D радиотерапия, конформная радиотерапия (3D-CRT), а также, в последние десятилетия - стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия (SBRT/SBRS) с применением технологии IMRT (радиотерапия с модулированной интенсивностью), VMAT (ротационная радиотерапия с объемной модуляцией), IGRT (радиотерапия, корректируемая по изображениям).

Традиционно современные технологии лучевой терапии используются для пациентов, получающих радикальную программу лечения с ожидаемым высоким онкологическим результатом. Однако для пациентов с одиночными метастазами в позвоночник может быть применена стратегия условно-радикального лечения, включающая в себя достижение полного локального контроля метастатического очага с последующим адекватно подобранным специфическим лечением. В последнем случае выживаемость пациентов может достигать нескольких лет [11-15].

SBRT/SBRS применяется также в комбинированном лечении для пациентов с метастазами в позвонки, первично прооперированных в связи с неврологическим дефицитом, и/или при развитии нестабильности.

Отдельную группу составляют пациенты с рецидивом заболевания после самостоятельного или комбинированного лечения, нуждающиеся в повторной ЛТ. В последнем случае возможно проведение прецизионного облучения, с учетом дозы ранее проведенной ЛТ - как на очаг опухоли, так и на критические органы. [17].

Стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия (SBRT/SBRS) - современный метод лечения пациентов с метастазами в позвоночник, преимущества которого заключаются в более высокой дозе, прецизионно доставленной в очаг, достижении лучшего локального контроля и противоболевого эффекта, низкой токсичности со стороны окружающих здоровых тканей, уменьшения количества фракций облучения (обычно от 1 до 5) и сокращения сроков лечения. Концепция стереотаксической радиохирургии была первоначально задумана шведским нейрохирургом Leksell в 1951 г, для внутричерепных образований [7]. Технологические достижения в применении современных устройств иммобилизации пациента, определения мишени, точность доставки дозы облучения (IGRT), IMRT и VMAT [8-15] сделали возможным проведение экстракраниальной радиохирургии.

Основные технические требования для выполнения SBRT/SBRS:

- современный линейный медицинский ускоритель, оснащенный многолепестковым коллиматором и систе-

мой визуального контроля, роботизированной системой коррекции положения пациента в процессе лечения.

- иммобилизация пациента,
- система планирования обучения, обеспечивающая расчет с высоким градиентом дозы облучения между здоровыми тканями и опухолью,
- квалифицированная команда специалистов, обеспечивающая работу на всех этапах лечения пациента.

Целью нашей работы явилось оценка безопасности и эффективности лечения при использовании SBRT у пациентов с метастазами в позвоночник.

Материалы и методы

В исследование включены 32 пациента с метастазами в позвоночник, проходивших курс стереотаксической лучевой терапии в ГБУЗ СО СООД в 2013-2015 гг. Из них 20- получили первичное облучение, 12- повторное. Всего выполнено 44 процедуры лечения. У 6 (18,8%) пациентов облучение проводилось на 2-3 зоны поражения.

Общие демографические данные представлены в таблице 1.

Средний возраст составил 55,8 лет. У всех пациентов было диагностировано и подтверждено морфологически злокачественное новообразование. Диагноз устанавливался по данным общеклинического стандарта обследования, включая остеосцинтиграфию, МРТ зоны поражения.

Критериями отбора для проведения лечения в режиме SBRT стали рекомендации ASTRO [16]:

- пациенты с метастазами в позвонки - не более 2 расположенных рядом или 3 единичных вовлеченных в процесс позвонков, подтвержденные по результатам МРТ.

- удовлетворительный контроль первичной опухоли
- возраст старше 18 лет, KPS (Индекс Карновского) не ниже 50%

- гистологически подтвержденный диагноз злокачественного новообразования; биопсия очага в позвонке в случае невыявленной первичной опухоли;

Критерии исключения:

- эпидуральная компрессия спинного мозга, конского хвоста; вовлечение в процесс позвоночного канала более 25%; нестабильность позвоночника, требующая хирургии -

- значительный мягкотканый компонент опухоли; выраженный или прогрессирующий неврологический дефицит;

- невозможность укладки пациента для проведения облучения;

- ожидаемые сроки жизни менее 3 мес

Для пациентов, ранее получавших облучение:

- прогрессирование очага по МРТ

- доза предшествующей ДЛТ 45 Гр и менее, проведенная в сроки более 3 мес

При выявлении у пациента угрозы патологического перелома тела позвонка - лучевая терапия назначалась после консультации нейрохирурга, и проводилась в случаях отказа от операции или при наличии противопоказа-

Табл.1. Общие демографические данные пациентов (n=32)

Характеристика	Всего	%,
Пол		
Женский	20	62,5%
Мужской	12	37,5%
Возраст		
До 50 лет	8	25%
50-60 лет	13	40,6%
Старше 60 лет	11	34,4%
Тип первичной опухоли		
З.н. молочной железы	10	31,2%
З.н. предстательной железы	2	6,2%
З.н. ЖКТ	6	18,8%
З.н. легкого	5	15,6%
З.н. почки	3	9,4%
З.н. эндометрия, шейки матки	3	9,4%
Другие	3	9,4%
ECOG-статус		
0	7	21,9%
1	19	59,4%
2	5	15,6%
3	1	3,1%
Первичное лечение	20	62,5%
Повторное лечение	12	37,5%



Рис. 1,2,3 - этап фиксации пациентов с использованием термопластической маски, вакуумного матраса.

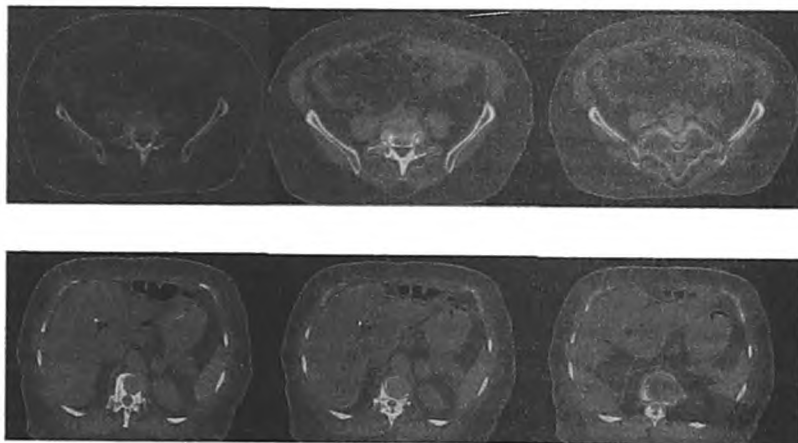


Рис. 4,5,6 – этапы оконтуривания мишени и органов риска и физико-дозиметрического планирования SBRT

ний. Все пациенты были проинформированы о развитии возможных осложнений и негативных проявлений после ЛТ и подписывали информированное согласие.

Процедура облучения проводилась в положении пациента лежа на спине с использованием индивидуальных фиксирующих устройств: вакуумный матрас, подставки для фиксации нижних конечностей, термопластические маски с дополнительным фиксатором верхней челюсти при облучении шейного отдела позвоночника (рис.1,2,3.)

Предлучевая топометрия выполнялась на ком-

пьютерном томографе с шагом сканирования и реконструкции 3-5 мм. В ряде случаев для адекватного оконтуривания мишени и органов риска (спинной мозг) использовалась программа совмещения изображений КТ и МРТ – FUSION.

Объем планируемого облучения определялся соответственно зоне поражения. Так при поражении тела позвонка, без вовлечения в процесс дужек, в облучаемый объем включалось только тело позвонка (рис.4,5,6). При переходе процесса на дужку или при наличии поражения

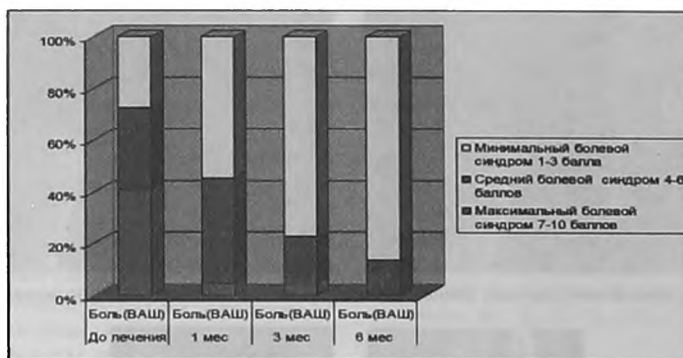


Рис.7. Динамика болевого синдрома после проведения SBRT.

дужки - тело позвонка и пораженная дужка. При вовлечении в процесс заднего опорного комплекса - тело позвонка из облучения исключалось.

Физико-дозиметрический расчет проводился с применением планирующей системы Monaco 3.3. Ограничения по дозе на критические органы устанавливались согласно рекомендациям QUANTEC.

Процедура облучения выполнялась на линейном медицинском ускорителе ELEKTA Synergy S, оснащенной системой визуального контроля и коррекции положения пациента (Elekta XVI,HexaPod). Доза облучения 5-12 Гр за 1-5 фракций. Наиболее часто используемый режим 8Гр*3 фракции - для первичного облучения.

Для повторного облучения учитывались рекомендации Nieder et al. [17]: BED от каждого курса не более 98 Гр, суммарная BED менее 135,5 Гр, интервал между этапами лечения - более 6 мес. В этих случаях использовался режим облучения 4-5Гр*5 фракций.

Сеансы проводились 1-2 раза в неделю, в амбулаторном режиме. Продолжительность сеанса составила от 25-40 мин.

В последующем пациенты наблюдались в сроки 1 раз в 3 мес. Оценивалась интенсивность болевого синдрома по 10 бальной шкале ВАШ, прием анальгетиков, последующее специфическое лечение, выполнялся МРТ-контроль.

Сроки наблюдения составили от 2-16 мес.

Результаты и обсуждение

Основными целями проведения стереотаксической ЛТ у пациентов с единичными метастазами в позвоночник являются: купирование болевого синдрома и локальный контроль процесса.

Оценка эффективности лечения по критерию болевого синдрома проводилась с использованием 10 бальной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (Quaduple Visual Analogue Scale). Шкала использовалась для количественной оценки боли до лечения, через 3,6,12 месяцев после завершения лечения. Динамика болевого синдрома представлена на диаграмме, рис.7.

Критерии оценки:

Полный ответ - стойкое уменьшение до уровня слабовыраженной боли, ВАШ 1-3, требующее нерегулярно-

го приема ненаркотических анальгетиков короткого действия. Достигнут локальный контроль по данным МРТ.

Стабилизация процесса - уменьшение болевого синдрома на 1-2 степень от исходного, требующее регулярного приема ненаркотических анальгетиков. Достигнут локальный контроль по данным МРТ.

Отсутствие ответа - сохраняющийся в прежней степени болевой синдром после проведенного облучения через 1 мес. и более.

Общий ответ на лечение составил 90,6%, из них полный ответ - 8(25%) пациентов, стабилизация - 21(65,6%), отсутствие ответа на лечение - 3(9,4%).

У 1 пациентки появился патологический компрессионный перелом тела позвонка через 4 мес после облучения, сопровождавшийся усилением болевого синдрома и нарастанием неврологического дефицита, что потребовало проведения оперативного вмешательства с установкой металлоконструкции. (рис.8,9.)

У 1 пациентки проведена декомпрессивная операция в связи с сохраняющимся болевым синдромом. У 1 пациентки зафиксировано по данным МРТ - прогрессирование мягкотканного компонента опухоли, сопровождающееся болевым синдромом и неврологическим дефицитом.

Оценивалась гематологическая и гастроинтестинальная токсичность по общепринятой шкале токсичности противоопухолевой терапии CTC AE (версия 3.0). Тошнота I ст. отмечена у 3(9,4 %) при облучении грудного и поясничного отдела позвоночника. Рвота I ст. встречалась у 1(3,1%) - при облучении нижнегрудного отдела позвоночника. Токсичности II -IV степени выявлено не было.

В целом переносимость SBRT была удовлетворительной, не наблюдалось выраженных токсических проявлений (3-4 степени), за исключением тошноты. Не было пациентов, которым запланированная терапия была прервана по причине плохой переносимости.

Гематологической токсичности за период наблюдения не выявлено.

Заключение

Оценка первых результатов использования современных методов лучевой терапии (STR1/ STRS) и приме-

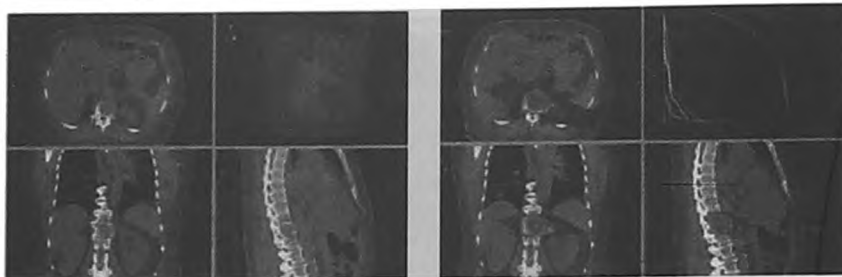


Рис 8. Пациентка М, этап оконтуривания мишени и планирования лечения, Th 12 позвонок, 8 Гр*3 фракции.

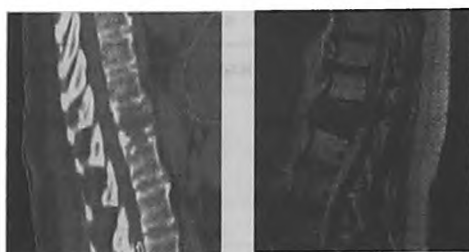


Рис 9. Пациентка М, единичный метастаз аденокарциномы в Th12 позвонок. До лечения; через 4 мес.

нения технологии VMAT (ротационная лучевая терапия с объемной модуляцией) у пациентов с метастазами в позвоночник позволяет:

- Увеличить дозу облучения в опухоли по сравнению со стандартными методиками, обеспечивая адекватный локальный контроль процесса, и соответственно - контролировать болевой синдром.
- Минимизировать лучевую нагрузку на критические органы: спинной мозг, пищевод, желудок, почки, что приводит к уменьшению частоты и интенсивности острых лучевых повреждений

Увеличение продолжительности жизни онкологических больных, рост количества пациентов с метастазами в позвоночник, появление новых возможностей химиотерапии, лучевой терапии и хирургии, а также повышение требований врачей и пациентов к результатам лечения, сохранению удовлетворительного качества жизни при минимальных затратах времени на лечение влечет за собой изменение подходов к лечению. С одной стороны отмечается тенденция к минимизации объемов ЛТ. С другой стороны, адекватное купирование болевого синдрома и достигнутый локальный контроль дает не только хорошие результаты в плане качества жизни, но и позволяет

проводить дальнейшее системное лечение. В этом плане стереотаксическая лучевая терапия (SBRT/SBRS) отвечает всем современным требованиям.■

Миронова Ю.А., радиотерапевт, отделение радиологии № 1, ГБУЗ СО СООД, г.Екатеринбург; Бенцион Д.Л., к.м.н., зав. отделением радиологии №1, ГБУЗ СО СООД, г.Екатеринбург; Баянкин С.Н., медицинский физик, зав. отделением медицинской физики, ГБУЗ СО СООД, г.Екатеринбург; Махнев В.В., к.м.н., радиотерапевт, отделение радиологии № 1, ГБУЗ СО СООД, г.Екатеринбург; Тарханов А.А., врач рентгено-эндоскопических методов диагностики, интервенционный радиолог, отделение рентгенодиагностики, ГБУЗ СО СООД, г.Екатеринбург; Дубских А.О., нейрохирург, отделение нейрохирургии №2, ГБУЗ СО СООД, г.Екатеринбург; Горных К.А., нейрохирург, отделение нейрохирургии №2, ГБУЗ СО СООД, г.Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Миронова Юлия Александровна, тел. 8-922-22-16-020, Адрес: 620036, г.Екатеринбург, ул. Соболева, 29, Свердловский Областной Онкологический Диспансер, отделение радиологии №1, Электронный адрес: ymironova@e1.ru

Литература:

1. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R. Radiotherapy alone or surgery in spinal cord compression? The choice depends on accurate patient selection. *J Clin Oncol* 2005;23(32):8270-2
2. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3358-65.
3. Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre. Italian trial. *Radiother Oncol* 2009;93(2):174-9.
4. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer:

- a randomized trial. *Lancet* 2005;366(9486):643–8.
5. Party ВРТW. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Bone Pain Trial Working Party. Radiother. Oncol* 1999;52(2):111–21.
 6. Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomized trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986;6(4):247–55.
 7. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102(4):316–9.
 8. Yenice KM, Lovelock DM, Hunt MA, et al. CT image-guided intensity-modulated therapy for paraspinal tumors using stereotactic immobilization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):583–93.
 9. Wulf J, Hadinger U, Oppitz U, Olshausen B, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of extracranial targets: CTsimulation and accuracy of treatment in the stereotactic body frame. *Radiother Oncol* 2000;57(2):225–36.
 10. Lohr F, Debus J, Frank C, et al. Noninvasive patient fixation for extracranial stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol. Biol Phys* 1999;45(2):521–7.
 11. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, Welch WC. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(2):193–9.
 12. Benzil DL, Saboori M, Mogilner AY, Rocchio R, Moorthy CR. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery for tumors of the spine. *J Neurosurg* 2004;101(Suppl. 3):413–8.
 13. Medin PM, Solberg TD, De Salles AA, et al. Investigations of a minimally invasive method for treatment of spinal malignancies with LINAC stereotactic radiation therapy: accuracy and animal studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1111–22.
 14. Ryu S, Rock J, Rosenblum M, Kim JH. Patterns of failure after single-dose radiosurgery for spinal metastasis. *J Neurosurg* 2004;101(Suppl. 3):402–5.
 15. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Stereotactic radiosurgery for spinal metastases from renal cell carcinoma. *J Neurosurg Spine* 2005;3(4):288–95.
 16. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hanh C, Hoskin P, Howell D, Konski A, Kachnic L, Lo S, Sahgal A, Silverman L, von Gunten C, Mendel E, Vassil A, Bruner D, Hartsell W. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence based guideline. *Int J of Radiat Oncol Biol Phys*. 79(4): 965-976, 2011.
 17. Nieder C, Langendijk JA. Re-irradiation: New frontiers. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.