

ОНКОЛОГИЯ

УДК:616.831-006.6.484:615.849.114

ИНТЕГРАЦИЯ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕЛЕВОГО ОБЪЕМА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Каримова Н.С.¹, Нишанова Ю.Х.², Ярматов М.Б.¹, Мусаев Д.Б.¹, Ибрагимова Г.Х.¹

¹Республиканский Специализированный Научно-Практический Медицинский

Центр онкологии и радиологии республики Узбекистан,

²Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

Долзарблиги: ҳозирги вақтда глиобластома учун радиация терапияси учун оптимал даволаш ҳажми бўйича консенсус йўқ.

Мақсад: инфилтратив ўсиш кўринишидаги инфилтратив бўлинма (GTV - ўсимтанинг ялти ҳажми инфилтрацияси) ва тугунли бўлинма (GTV нодул) ўртасидаги муносабатларга асосланган клиник мақсадли ҳажми (CTV - клиник мақсадли ҳажм) аниқлашга ёндашувни ўрганиш. глиобластоманинг ўзини контрастни кучайтириш шаклида.

Материал ва усуллар: гистологик жиҳатдан тасдиқланган глиобластома билан жами 60 нафар бемор киритилди. Барча беморлар ўсимта операциясидан сўнг радиомодификатор темозоломид (TMZ) билан маҳаллий радиация терапиясидан ўтдилар ва кейин олти та TMZ аджувант циклини олдилар. GTV жарроҳлик резекция бўлиши ва T1 оғирликдаги магнит-резонанс томографияда (MPT) контрастни кучайтирувчи ҳар қандай қолдиқ ўсимта сифатида аниқланди. CTV диффузия вазнли кўриши (DWI) ёрдамида аниқланди.

$DWI = GTV_{nodul} + GTV_{infiltration}$, $DWI + 2\text{см} = CTV$

Олинган натижалар: 42 беморда релапс аниқланди, улардан 40 беморда (66,6%) марказий релапс, битта беморда (1,6%) интрафиелд релапс, учта беморда (5,0%) ташқи нурли нурланиш терапиясини яқунлай олмади. Ҳеч қандай маржинал тақрорланишлар топилмади. Ушбу режим маржинал тақрорланиш тезлигини пасайтириш тенденциясини кўрсатди ва бизнинг режимимизда радиация майдонларининг юқори дозалари таъсирида мия ҳажми Европа саратонни тадқиқ қилиш ва даволаш ташкилоти (EORTC)никига ўхшаш эди.

Хулоса: биз глиобластоманинг радиация терапияси пайтида DWI/ADC (аён диффузия коэффициенти) MPT кетма-кетлигидан фойдаланган ҳолда клиник мақсадли ҳажми аниқлаш усулини ўргандик.

Калит сўзлар: радиация терапияси, клиник мақсадли ҳажм, ёмон сифатли глиобластома, радиация ҳажми, DWI/ADC MPT.

SUMMARY

Relevance. Currently, there is no consensus on the optimal treatment volume for radiation therapy of glioblastoma.

Objective. To study an approach to define the clinical target volume (CTV) based on the correlation between the infiltrative component (GTV infiltration) of infiltrative growth and the nodular component (GTV nodul) of the glioblastoma itself as seen by contrast enhancement.

Materials and methods. A total of 60 patients with histologically confirmed glioblastoma were included. All patients underwent tumor resection followed by local radiation therapy with the radiosensitizer temozolomide (TMZ), followed by six cycles of adjuvant TMZ. GTV was defined as the surgical resection cavity plus any residual contrast-enhancing tumor on T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI). CTV was defined using diffusion-weighted imaging (DWI).

Results. Recurrence was detected in 42 patients, of whom 40 patients (66.6%) had central recurrence, one patient (1.6%) had intracavitary recurrence, and three patients (5.0%) could not complete distant radiation therapy. No marginal recurrences were found. This regimen showed a trend towards a lower frequency of marginal recurrences, and the brain volume exposed to high-dose radiation fields in our regimen was similar to the volume of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Conclusions. The method of defining the clinical target volume using DWI/ADC (apparent diffusion coefficient) sequences in MRI was studied in radiation therapy of glioblastoma.

Keywords: radiation therapy, clinical target volume, malignant glioblastoma (GBM), radiation volume, MRI DWI/ADC.

Глиобластома (ГБ) - наиболее распространенное первичное злокачественное новообразование головного мозга у взрослых [2]. В настоящее время стандартным методом лечения является максимально безопасная хирургическая резекция с последующей химиолучевой терапией [11]. Однако прогноз по-прежнему крайне неблагоприятный. Местный рецидив является наиболее распространенной причиной неудачи [9].

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из наиболее важных местных методов лечения, помимо хирургического, но в настоящее время не достигнуто консенсуса относительно оптимального объема облучения при глиомах высокой степени злокачественности [8]. Например, согласно рекомендациям EORTC, CTV определялся как GTV +2 см [9]. В то время как в рекомендациях Группы лучевой терапии и онкологии (RTOG- radiation therapy oncology group) начальное поле CTV определялось как перитуморальный отек +2 см, а локальное поле определялось как GTV +2,5 см [6, 12]. Между этими двумя рекомендациями существуют большие различия, независимо от дозы облучения или целевого объема. Однако в нескольких исследованиях сравнивались различия в характере неудач и выживаемости между двумя методами ЛТ, и никакой существенной разницы замечено не было [5, 10]. Большие поля ЛТ не дают преимущества в выживаемости, но приводят к более высокому риску поздней неврологической радиационной токсичности.

Основной характеристикой роста глиобластомы является инфильтративный рост. Области белого вещества, имеют более высокий риск микроскопической диссеминации опухолевых клеток [7]. Однако в современной практике рекомендация по определению CTV заключается в добавлении симметричного края в 2 см к GTV или перитуморальному отеку (GTV+Отек) во всех направлениях, что вряд ли учитывает характеристики роста глиом, известные по гистопатологическим данным. Сообщалось, что МРТ DWI способна обнаруживать участки инфильтрации и широко применяется при планировании хирургического вмешательства у пациентов с глиобластомой [3, 6, 7]. В этом исследовании мы проследили основные участки инфильтрации с помощью DWI/ADC и проанализировали модели роста ГБ по отношению к основным участкам инфильтрации. Определяли подробные разработки для определения целевых показателей CTV и провели клинические исследования для оценки эффективности этой стратегии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С августа 2020 года по декабрь 2022 года в этом исследовании были зарегистрированы пациенты с глиобластомой на основании следующих критериев включения: шкала Карновского, гистологически подтвержденная глиобластома, отсутствие отдаленных метастазов и метастаз в ликворе. Все пациенты имели адекватную гематологическую, печеночную и почечную функцию. Исключались пациенты моложе

18 лет и старше 75 лет; пациенты с предыдущим (т.е. в течение 3х лет) или синхронным злокачественным новообразованием, за исключением меланомы кожи; а также те, у кого были значимые сопутствующие заболевания.

Пациенты, получали химиолучевую терапию (ХЛТ) (планируемый объем-мишени PTV- planning target volume - GTV: 60 Грей (Гр) по 2,0 Гр за фракцию, пять фракций в неделю в течение 6 недель; PTV-CTV: 54 Гр по 1,8 Гр за фракцию, пять фракций в неделю в течение 6 недель) с использованием схемы ТМЗ (75 мг/м² в день во время лучевой терапии), за которой следовали еще шесть циклов ТМЗ (200 мг/м², в дни 1-5, каждые 4 недели).

Пациенты находились в положении лёжа лицом вверх и фиксировались с использованием термопластичной маской (фирма ORFIT). Всем пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (КТ) (Siemens, Германия) с толщиной среза 2 мм от верхушки до нижнего края позвонка С3. Дооперационные и послеоперационные (в течение 1 недели и перед лучевой терапией) контрастные МРТ (контрастные T1 + T2/FLAIR последовательности) и последовательности DWI загрузили с планирующей КТ для помощи в определении объема облучения. Объем облучения GTV определялся как усиление T1 и хирургическая полость без включения аномалии T2. Объем облучения CTV определялся согласно методам, описанным в следующем абзаце. PTV-GTV и PTV-CTV включали GTV и CTV с добавлением полей 3 мм. Пациентам проводилась интенсивно-модулированная лучевая терапия (IMRT- intensity modulated radiation therapy).

Использовано DWI/ADC определения объема облучения CTV на основе анатомии головного мозга, распределения инфильтрации и паттернов роста опухоли. CTV определяется как перитуморный отек плюс 1 см (отек+1см). В других направлениях CTV определяется как GTV плюс 2 см (GTV+ 2 см независимо отека) и должен быть скорректирован в соответствии с анатомическими границами, такими как череп (0 мм, используя костное окно), желудочки головного мозга (5 мм), серп (0 мм), натягивающая оболочка мозга (0 мм), зрительный путь/ хиазма и ствол мозга (каждый 0 мм). Инфильтрация опухоли является фокусом для контура объема облучения. Области нормальной невовлеченной серой материи должны быть изменены для защиты.

Первичной конечной точкой был характер рецидива. Определены от даты операции до даты первого локорегионального рецидива. Согласно полученной-гистограммы дозового объема (DVH- dose-volume histogram), если более 95% объема рецидива находилось в первоначальной области высокой дозы (изодоза 95% - 54 Гр), это считалось центральной, в то время как те, которые находились в пределах 80%-95%, обозначались как внутривольные, 20%-80% как краевые и <20% как отдаленные рецидивы, соответ-

ственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С августа 2020 года по декабрь 2022 года в исследование были включены 60 пациентов с ГБ. Срок наблюдения пациентов, включенных в анализ, соста-

вил 15,2 месяца. Базовые клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1. Медианный возраст составил 52 года (диапазон, 21-70 года), и 41 пациент (68,33%) были мужчинами.

Таблица 1

Базовые характеристики пациентов

Характеристики	Значение	Количество пациентов
Пол	Мужчины	41
	Женщины	19
Возраст (лет)	Медиана	52
	Диапазон	21–70
Локализация	Лобная доля	13
	Теменная доля	13
	Височная доля	20
	Затылочная доля	7
	Две доли	7
Хирургическое лечение	Тотальная	21
	Субтотальная	39
Статус IDH	Дикий	9
	Мутантный	4
Ki 67	Более 30%	14

MPT DWI/ADC сообщалась как изображение, соответствующее инфильтрирующему краю опухоли [4] была получена у всех 60 пациентов. Площадь и объем ограничение диффузии на DWI/ADC не соответствует T2/FLAIR у 42 пациентов (70%). Объем отека опухоли, было обнаружено значительно большее на T2/FLAIR в направлении соседних мягкотканых компонентов у 46 пациента (76,6%).

57 пациентов завершили планируемый протокол.

Три пациента не смогли завершить терапию из-за рецидива опухоли в период адъювантной химиотерапии. В течение периода наблюдения рецидив был обнаружен у 42 пациентов, 40 из которых (66,6%) имели центральный рецидив, один пациент (1,6%) – рецидив на внутривольные, и три пациента (5%) - отдаленный рецидив. Краевых рецидивов не обнаружено (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение характера рецидивов при использовании различных методов определения цели

Характер рецидива	План	EORTC
Центральный	40 (66,6%)	79/105 (75,2%)
Внутривольный	1 (1,6%)	6/105 (5,7%)
Краевой	0 (0%)	6/105 (5,7%)
Отдаленный	3 (5%)	14/105 (13,3%)

Не было обнаружено разницы между характером рецидива EORTC и нашим режимом. Однако этот режим показал тенденцию к более низким показателям рецидива (таблица 2). Сравнение объема мозга, подвергшегося облучению, между контрольным пла-

ном лучевой терапии и виртуальным планом EORTC представлено в таблице 3. Объем мозга высокодозных областей облучения в нашем режиме был схож с объемом EORTC.

Таблица 3

Сравнение объема мозга высокодозных областей облучения между этим планом лучевой терапии и виртуальным планом EORTC

	Наш план	План EORTC
Общая доза (Gy)	60	60
Объем мозга высокодозных областей облучения (см ³)		
Медиана	216,65	208,42
Диапазон	94,85-582,62	86,24-540,85
Среднее квадратичное отклонение	182,45	175,28

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании определен клинический объем облучения с использованием MPT DWI в

качестве ориентира для пациентов с глиобластомой. Из 42 случаев рецидива 66,6% и 1,6% были рецидивами в центральном и внутривольном направлении,

соответственно. Краевых рецидивов не обнаружено, а отдаленный рецидив составил 5%. Эти предварительные результаты указывают на то, что определение CTV с использованием DWI в качестве ориентира может быть осуществимо и эффективно для пациентов с глиобластомой.

Хорошо известно, что клетки глиомы могут инфильтрировать на значительное расстояние от края видимой опухоли по белым веществам [7]. Однако очень сложно точно локализовать микроскопическую глиомную инфильтрацию с помощью стандартной КТ или МР-визуализации [4]. Исследователи изучали разницу в инфильтрации опухоли в разных биопсийных участках, направляемых изображением. В некоторых случаях инфильтрация опухоли была обнаружена в нормальном регионе МРТ T2-взвешенного изображения. Они также анализировали связь между гистологическим исследованием и обнаружили, что DWI лучше, чем T2/FLAIR, для направления локальных терапий при инфильтрации опухоли [6, 7, 8]. С одной стороны, зона отека предоставляет направление для распространения опухоли.

Согласно гистопатологическим данным предыдущих исследований [11, 12], клетки опухоли могут распространяться белым веществам, чем в других направлениях. Отступ, измеряемые в этих направлениях в 2 см, могут быть недостаточными для лечения возможных микроскопических областей инфильтрирующейся опухоли, что может приводить к высокой частоте краевого и отдаленного рецидива.

ВЫВОДЫ

В этом анализе были приняты DWI отступы. В направлениях основных изображений DWI/ADC может предсказывать места прогрессирования опухоли более точно, чем обычные МР-изображения. В других направлениях к GTV добавлялся отступ в 2 см и корректировался для включения всех областей аномального сигнала T2/FLAIR МРТ. Целью этого подхода было попытаться достичь баланса между минимизацией облучения нормального мозга и лечением инфильтрирующихся опухолей в максимально возможной степени. По сравнению с рекомендациями RTOG, с одной стороны, объем облучения, особенно объем нормального мозга, был снижен. С другой стороны, объем облучения регионов, которые с наибольшей вероятностью будут инфильтрированы опухолью, был обеспечен, и доза была увеличена.

Ограничениями данного исследования являются небольшой размер выборки. Для подтверждения наших выводов необходимо проводить больше анализа. Хотя DWI/ADC - изображения может четко показывать основные инфильтрации опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении, можно будет предложить метод определения клинического объема облучения с использованием DWI/ADC в качестве ориентира для лучевой терапии глиобластомы. Применимость и эффективность этого метода были продемонстрирова-

ны результатами анализа. GTV определяется на DWI и CTV образуется за счет GTV +2см и PTV образуется CTV+3мм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ибрагимов Ш.Н., Каримова Н.С., Убайдуллаев У.Э., Алимов Ж.М., Ханходжаев Ш.Ш., Исроилов Б.С. Инновационные методы радиационной онкологии и подготовка больных лучевой терапии в РСНПМЦОиР // Клиническая и экспериментальная онкология. 2020. № 4. С. 33-42.
2. Каримова Н.С., Алимов Ж.М. Эпидемиология опухолей головного мозга в мире и Республике Узбекистан // «Онкологический журнал» Белорус. 2021. – Том 15, № 4 (60) - С. 35-41
3. Нишанова Ю.Х., Каримова Н.С., Ходжамова Г.А., Мусулмонов Ш.Р. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике глиальных опухолей головного мозга (обзор) // Журнал теоретической и клинической медицины. 2022. № 2. С. 43-51.
4. Савинцева Ж.И., Скворцова Т.Ю., Трофимова Т.Н., Гурчин А.Ф., Смирнов А.В. Сопоставление диагностической информативности диффузионно-взвешенной МРТ и T2 МР-перфузии в дифференциальной диагностике продолженного роста церебральных опухолей и очаговых лучевых поражений головного мозга // Лучевая диагностика и терапия № 4 (6) 2015. С.27-34
5. Chang EL, Akyurek S, Avalos T, Rebuena N, et al. Evaluation of peritumoral edema in the delineation of radiotherapy clinical target volumes for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2007) 68:144–50.
6. Conti Nibali M, Rossi M, Sciortino T, et al. Preoperative surgical planning of glioma: Limitations and reliability of fMRI and DTI tractography. *J Neurosurg Sci* (2019) 63:127–34.
7. Costabile JD, Alaswad E, D'Souza S, Thompson JA, Ormond DR. Current applications of diffusion tensor imaging and tractography in intracranial tumor resection. *Front Oncol* (2019) 9:426.
8. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: Current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin J Cancer* (2014) 33:16–24.
9. Linz U. Commentary on effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial (*Lancet oncol.* 2009;10:459-466). *Cancer* (2010) 116(8):1844–11846.
10. Minniti G, Amelio D, Amichetti M, et al. Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patients with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *Radiother Oncol* (2010) 97:377–81.

11. Pei Y, Yongzhi W, Xiaoxia P, et al. Management and survival rates in patients with glioma in China (2004–2010): A retrospective study from a single-institution. *J Neurooncol* (2013) 113:259–66.
12. Urtasun RC, Kinsella TJ, Farnan N, et al. Survival improvement in anaplastic astrocytoma, combining external radiation with halogenated pyrimidines: Final report of RTOG 86-12, phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1996) 36:1163–7.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТАНАТОФОРНОЙ КАРЛИКОВОСТИ У РЕБЁНКА

Сулейманова Л.И., Рахманкулова З.Ж., Камалов З.С.
Ташкентский педиатрический медицинский институт

Танатофорная карликовость (танатофорная дисплазия, МКБ-10 – Q77.1) – редкое летальное заболевание, которое характеризуется укорочением конечностей при нормальной длине туловища, узкой грудной клеткой, короткими ребрами, короткими и широкими костями таза и длинными трубчатыми костями, а также уменьшением высоты позвонков на рентгенограмме [8]. Танатофорная карликовость является одной из наиболее распространенных форм летальных скелетных дисплазий, ее частота встречаемости составляет 2–3 случая на 100 000 новорожденных [5]. Первое упоминание о больном с танатофорной карликовостью было сделано С. Maugrier в 1898 г. [1]. Позже, в 1967 г., заболевание детально описали Р. Maroteaux и М. Lamy на примере новорожденных с короткими конечностями и узкой грудной клеткой, умерших в первые часы жизни [2]. В 1997 г. К. М. Baker сообщил о пациенте с танатофорной карликовостью и необычно высокой продолжительностью жизни – мальчик прожил 9 лет [3]. В 1991 г. был картирован ген FGFR3, связанный с развитием танатофорной карликовости [4]. Все случаи заболевания носят спорадический характер, т. к. больные не доживают до репродуктивного возраста и не могут передать генетический дефект потомству [6]. По некоторым данным, танатофорная карликовость связана с мутациями гена FGFR3 [9]. Танатофорная карликовость 1-го типа в большинстве случаев связана с мутациями Arg248Cys (R248C) или Tyr373Cys (Y373C), тогда как танатофорная карликовость 2-го типа обычно связана с мутацией Lys650Glu (K650E) [8].

Для данного заболевания возможна пренатальная диагностика на основании УЗИ и биопсии ворсин хориона или амниоцентеза с последующим молекулярно-генетическим анализом гена FGFR3. По мнению некоторых авторов, подтверждение диагноза

при пренатальной ультразвуковой и генетической диагностике может являться поводом для прерывания беременности по медицинским показаниям [7].

Клинический случай. Новорожденная девочка С. переведена в ОПН ГКДБ №5 г. Ташкента в возрасте 8 дней из ГРК №6. Новорожденный ребёнок от 1-й беременности, 1-х родов. Возраст матери – 29 лет, отца – 39 лет. Родители девочки не имеют профессиональных вредностей. Со слов матери, брак не родственный. В семье имеются наследственно - обусловленные заболевания. Первый ребёнок от 1-й семьи с диагнозом хондроплазия. У отца тоже диагноз хондроплазия. Данная беременность протекала на фоне железодефицитной анемии (Hb 98 г/л). На последнем месяце данной беременности женщина перенесла ОРИ, лечение получала амбулаторно. На УЗИ были обнаружены короткие конечности у плода и многоводие. Роды произошли на – 41 неделе, в головном предлежании. Ребенок родился с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов. Были проведены меры первичной реанимации. Масса тела при рождении – 3400гр, при поступлении - 3460гр, длина тела 44 см. Состояние новорожденной девочки с рождения было расценено как тяжелое, обусловленное проявлениями дыхательной недостаточности, пороками развития и неврологической симптоматикой.

Состояние ребёнка при поступлении в отделение патологии новорожденных тяжёлое. На осмотр реагировал вяло, определялась мышечная гипотония, двигательная активность была снижена, склеры были субиктеричные. Физиологические рефлексы вызывались слабо. Верхние и нижние конечности укорочены с обилием складок, узкая грудная клетка, короткие ребра, короткие и широкие кости таза (рис. 1). Кожные покровы бледно-розовые, чистые, имеется избыточный рост волос в местах их естественного роста, не соответствующий возрасту и полу по зад-