ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕМОВ ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ДИСТАНЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГЛИОМ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

А.В. Шейко

ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер»;
Россия, 600020, Владимир, ул. Каманина, 21.

Контакты: Шейко Андрей Владимирович, andreysheyko87@gmail.com

Реферат

Глиомы высокой степени злокачественности характеризуются быстрым ростом, неблагоприятным прогнозом и частыми неудовлетворительными результатами лечения. Лучевая терапия остается одним из основных методов лечения данного заболевания. Однако до сих пор вопрос выбора оптимального макроскопического (Gross Tumor Volume — GTV) и клинического (Clinical Target Volume — CTV) объемов при планировании лучевой терапии остается спорным. Существует несколько подходов к определению радиотерапевтических объемов при лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности в зависимости от отношения к перитуморальному отеку. Корреляции между частотой центральных рецидивов и методиками оконтуривания глиом высокой степени злокачественности обнаружено не было. GTV должен определяться как зона повышенного сигнала на постконтрастном взвешенном по T₁ МРТ-изображении, т.е. GTV должен включать послеоперационную полость и остаточную опухоль. Перитуморальный отек — ненадежный ориентир при оконтуривании целевых объемов.

Ключевые слова: глиома высокой степени злокачественности, глиобластома, отек, лучевая терапия, объемы облучения, CTV, GTV

Для цитирования: Шейко А.В. Определение объемов облучения при дистанционной лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2020;3(4):18-25.

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-18-25

Введение

Заболеваемость злокачественными новообразованиями головного мозга и других отделов центральной нервной системы (ЦНС) в России на 2018 г. составила 6,08 на 100 тыс. населения со среднегодовым темпом прироста 2,78 % [1]. В 2019 г. в России выявлено 8774 случая злокачественных опухолей головного мозга [2]. Глиомы — наиболее часто встречающиеся первичные опухоли головного мозга. В Российской Федерации злокачественные глиомы составляют 35,5 % всех первичных опухолей центральной нервной системы. При этом 15,6 % приходится на долю глиобластом [3]. В США среди всех первичных опухолей ЦНС глиомы встречаются в 49 % случаев и

занимают среди причин канцер-специфической смертности у мужчин и женщин в возрасте от 15 до 54 лет третье и четвертое место соответственно [4].

По классификации ВОЗ в зависимости от гистологической структуры выделяют глиомы низкой степени злокачественности Grade I–II (астроцитома, олигодендроглиома, олигоастроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома, пилоидная астроцитома) и высокой степени злокачественности Grade III–IV (анапластическая астроцитома, анапластическая олигодендроглиома, глиобластома). Определение молекулярно-генетической структуры глиом с выявлением мутаций в гене IDH1,

IDH2, ко-делеции 1p/19q, метилирования промотора гена MGMT является важным прогностическим фактором наряду с возрастом и общесоматическим статусом пациента.

60 % всех злокачественных глиом составляет глиобластома. Частота ее встречаемости в 1,6 раза больше среди мужчин. В целом, высокозлокачественные глиомы встречаются среди всех возрастных групп, включая детей, и характеризуются наиболее агрессивным течением [5]. Проведенный Радиотерапевтической онкологической группой (RTOG) анализ с использованием рекурсивного расщепления предлагает разделение пациентов с высокозлокачественными глиомами на 3 прогностические группы: I–II (пациенты с анапластической астроцитомой в возрасте до 50 лет без нарушений психического статуса или старше 50 лет в состоянии по индексу Карновского более 70 % с симптомами заболевания более 3 мес), III–IV (пациенты с анапластической астроцитомой в возрасте до 50 лет с нарушениями психического статуса или старше 50 лет с симптомами заболевания менее 3 мес, а также пациенты с глиобластомой в возрасте до 50 лет или старше 50 лет в состоянии по индексу Карновского более 70 %), V–VI (пациенты с глиобластомой старше 50 лет в состоянии по индексу Карновского более 70 % с неврологическим дефицитом или в состоянии по индексу Карновского менее 70 %). Медиана выживаемости пациентов первой прогностической группы (I–II) составляет 40–60 мес, второй группы (III–IV) — 11–18 мес, третьей (V–VI) — не превышает 5–9 мес [6].

Стандартом наиболее эффективного лечения глиом высокой степени злокачественности по-прежнему остается комбинированный подход с применением хирургического вмешательства в объеме максимально возможной резекции первичного очага, адъювантной лучевой или химиолучевой терапии и последующей химиотерапии. Дистанционная радиотерапия в классическом фракционировании в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8–2,0 Гр до сум-

марной очаговой дозы (СОД) 59,4–60,0 Гр совместно с ежедневным пероральным приемом темозоломида в дозировке 75 мг/м² остается неотъемлемым компонентом комбинированного адъювантного лечения [5–7]. Однако, несмотря на почти полувековую эволюцию радиотерапевтического подхода к лечению опухолей головного мозга и интенсивное развитие в последние десятилетия современных высокотехнологичных методик лучевой терапии, вопрос выбора оптимального макроскопического (GTV) и клинического (CTV) объемов при планировании лучевого лечения остается спорным.

Топометрия и подготовка к оконтуриванию

Всем пациентам с опухолями головного мозга на предтерапевтическом этапе проводится КТ-топометрия в позиции лежа на спине (supine) с головой, расположенной по средней линии. Обязательным является использование фиксирующих устройств (термопластические маски, подголовники, матрасы), позволяющих добиваться точности укладки с погрешностью менее 3–5 мм. Объем сканирования охватывает пространство от теменной области до позвонка С2. Максимальная толщина КТ-срезов не должна превышать 3 мм для удовлетворительного качества цифровой реконструкции [8–10].

При определении объемов GTV и CTV рекомендуется одновременное использование данных пред- и послеоперационных КТ, МРТ и ПЭТ. МРТ головного мозга проводится не позднее 2 нед до начала лучевого лечения в связи с высоким риском быстрого роста остаточной опухоли. Особенно эффективным в определении первичной или остаточной опухолевой массы является ПЭТ с ¹⁸F-фторэтилтирозином (ФЭТ-ПЭТ) [11, 12]. В проспективном исследовании Dissaux G. et al (2020) среди 30 пациентов с высокозлокачественными глиомами была показана существенная разница в анатомических объемах планируемой радиотерапии между использованием ФЭТ-ПЭТ и

многопараметрической МРТ (43,5 мл против 23,8 мл соответственно), предполагая тем самым, что ФЭТ-ПЭТ имеет большее диагностическое значение для лучевых терапевтов при планировании облучения за счет достоверной визуализации метаболически активных зон [13].

Методики определения целевых объемов облучения

Исторически существует несколько подходов к определению радиотерапевтических объемов при лучевом лечении глиом высокой степени злокачественности. RTOG рекомендует двухэтапный подход до достижения общей СОД = 60 Гр. На первом этапе в объем GTV включают зону повышенного сигнала T₂/FLAIR по данным МРТ (GTV₁ — перифокальный отек) и зону повышенного постконтрастного взвешенного по T₁ сигнала (GTV₂ — послеоперационная полость и остаточная опухоль) с последующим добавлением изотропного отступа в 2,0 см до CTV. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 46 Гр (по 2 Гр за фракцию). На втором этапе выполняется редукция GTV до объема GTV₂ с отступом 2,0 см до CTV. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 14 Гр (по 2 Гр за фракцию).

Европейская организация исследования и лечения рака (EORTC) предлагает использовать одноэтапный подход также до достижения СОД = 60 Гр. В объем GTV в данном случае включают зону повышенного постконтрастного взвешенного по T₁ МРТ-сигнала (послеоперационная полость и остаточная опухоль) с последующим отступом в 1,5–2,0 см до CTV [14].

Онкологический центр М.Д. Андерсона Техасского университета США (MD Anderson Cancer Center) предлагает собственный двухэтапный алгоритм оконтуривания целевых объемов, однако занимая при этом позицию EORTC в отношении определения зоны первоначального CTV. На первом этапе в объем GTV в данном случае также включают послеоперационную полость и остаточную опухоль с последующим отступом 2,0 см до CTV, игнорируя область перитуморального отека. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 40 Гр (по 2 Гр за фракцию). На втором этапе выполняется расширение CTV до объема GTV с отступом в 0,5 см. Лучевая терапия в указанном объеме проводится до СОД = 20 Гр (по 2 Гр за фракцию). Сравнительная характеристика различных подходов к оконтуриванию целевых объемов представлена в табл. 1.

При любом подходе оконтуривание объема CTV выполняется также с учетом

Таблица 1

Целевые объемы облучения при различных подходах к радиотерапии глиом высокой степени злокачественности

Target volumes in different approaches to radiotherapy of high-grade gliomas

Этап	RTOG	EORTC	MD Anderson Cancer Center
Первый этап	GTV ₁ = перифокальный отек GTV ₂ = послеоперационная полость и остаточная опухоль	GTV = послеоперационная полость и остаточная опухоль	GTV = послеоперационная полость и остаточная опухоль
	CTV = GTV ₁ + GTV ₂ + изотропный отступ 2,0 см	CTV = GTV + изотропный отступ 1,5–2,0 см	CTV = GTV + изотропный отступ 2,0 см
Второй этап	CTV = GTV ₂ + изотропный отступ 2,0 см		CTV = GTV + 0,5 см

предоперационных изменений по данным МРТ (рис. 1–3). Отступ до планируемого объема мишени (Planning Target Volume — PTV) регламентируется индивидуально каждым лечебным учреждением в зависимости от особенностей используемого протокола лечения, технических характеристик и методов лучевой терапии и, как правило, не превышает 3–5 мм.

Основной причиной отсутствия единого унифицированного подхода к радиотерапии высокозлокачественных глиом является стремление к максимальному покрытию дозой ионизирующего излучения участков предполагаемого микроскопического распространения опухоли, особенно по трактам белого вещества. Отношение к перитуморальному пальцевидному отеку,

Рис. 1. Оконтурирование предоперационного GTV (черный) по данным совмещения изображений предоперационной МРТ и предтерапевтической КТ

Fig. 1. Contouring of preoperative GTV (black) based on the preoperative MRI and pretreatment CT fusion

Рис. 2. Оконтурирование послеоперационного GTV (зеленый) по данным совмещения изображения предтерапевтической МРТ и предтерапевтической КТ

Fig. 2. Contouring of postoperative GTV (green) based on the pretreatment MRI and pretreatment CT fusion

Рис. 3. Оконтуривание CTV (пурпурный) с изотропным отступом 2 см от объемов GTV и исключением костей черепа

Fig. 3. Contouring of CTV (magenta) by adding 2 cm isotropic margin from GTVs and sparing skull bones

как к зоне предполагаемой максимальной концентрации опухолевых клеток, обуславливает включение данной области в объем GTV (по протоколу RTOG). Однако с клинической точки зрения, учитывая нестабильность распространенности отека и его тенденцию к существенной редукции при приеме глюкокортикостероидов, крайне спорным остается вопрос о целесообразности использования перифокального отека в качестве основы для оконтуривания GTV и CTV [15–22]. Преднамеренное снижение объема лечения за счет игнорирования отечной зоны, регламентируемое EORTC и MD Anderson Cancer Center, обусловлено тем, что последующие рецидивы заболевания в 80–90 % случаев реализуются именно в пределах ложа резецированной опухоли (центральные рецидивы). В мультицентровом ретроспективном исследовании Jansen E. P. et al среди 1343 пациентов, получавших лучевую терапию по поводу высокозлокачественных глиом (глиобластомы и анапластические астроцитомы), у 72–90 % пациентов прогрессирование или

рецидив заболевания был зарегистрирован в пределах 2–3 см от первичной опухоли [23]. В исследовании Chang E.L. et al среди 48 пациентов с глиобластомой, получавших лучевую терапию без включения перифокального отека в объем GTV, в 90 % случаев рецидив заболевания также не выходил за пределы пострадиотерапевтической зоны. Никакой корреляции между объемом облучения и характером рецидива обнаружено не было [24]. Схожие результаты были получены и в исследовании Minniti G. et al. Из 105 пациентов с глиобластомой, получавших радиотерапевтическое лечение по протоколу EORTC, центральный рецидив впоследствии был реализован в 75 % случаев [25].

В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании Kumar N. et al среди 50 пациентов, получавших лучевое лечение по поводу глиобластомы, достоверных различий в частоте центральных рецидивов между группами RTOG и MD Anderson Cancer Center (MDACC) также обнаружено не было (75 % и 68,75 % соот-

ветственно). Однако статистически значимой оказалась разница в выживаемости без прогрессирования (6,1 мес в группе RTOG против 8,7 мес в группе MDACC) и общей выживаемости (12 мес в группе RTOG против 17 мес в группе MDACC). Многофакторный регрессионный анализ выявил влияние на общую и беспрогрессивную выживаемость таких факторов, как возраст пациента, объем проведенного хирургического вмешательства и объем ткани головного мозга, получивший в ходе лучевого лечения дозу 57 Гр. Степень покрытия дозой перитуморального отека не является признаком развития рецидива глиом. Анализ опросников качества жизни также продемонстрировал значимое преимущество подхода MD Anderson Cancer Center [26].

Основываясь на полученных в ходе многочисленных исследований данных, Европейским обществом радиотерапии и онкологии (ESTRO) совместно с Консультативным комитетом по практике радиационной онкологии (ACROP) в 2016 г. было разработано собственное руководство по определению таргетных объемов высокозлокачественных глиом, регламентировавшее возможность и целесообразность использования в оконтуривании моноэтапного подхода EORTC с изотропным отступом до CTV $\leq 2,0$ см [27, 28]. Американское онкологическое общество (ACS) также рекомендует определение целевых объемов лучевой терапии без учета площади распространения перифокального отека [29]. Американское общество радиационной онкологии (ASTRO) оставляет право выбора за радиотерапевтом, рекомендуя к практическому применению оба сценария определения объемов облучения [30].

Заключение

Таким образом, отступа размером 2,0 см вокруг послеоперационной полости и остаточной опухоли достаточно для обеспечения исторического локального контроля, а распространение GTV и CTV на область

перифокального отека необязательно. Корреляции между частотой центральных рецидивов и методиками оконтуривания глиом высокой степени злокачественности обнаружено не было. Объем GTV должен определяться как зона повышенного постконтрастного взвешенного по T₁ МРТ-сигнала, т.е. послеоперационная полость и остаточная опухоль. Перитуморальный отек — ненадежный ориентир при оконтуривании целевых объемов. Использование протоколов EORTC или MDACC в определении объемов облучения высокозлокачественных глиом не приводит к росту частоты рецидивов.

Учитывая весомый вклад в общую и беспрогрессивную выживаемость, а также в качество жизни пациентов, использование подхода MDACC в лучевой терапии высокозлокачественных глиом в настоящее время представляется наиболее оправданным.

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М. 2019; 14 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (prevalence of disease and mortality). Moscow. 2019. 14. (In Russ.)].
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М. 2020; 231 с. [Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO. Condition of the oncology aid to the population of Russia in 2019. Moscow. 2020. 231. (In Russ.)].
3. Давыдов МИ, Петровский АВ. Онкология. Клинические рекомендации — 2-е изд., испр. и доп. М. 2018; 938 с. [Davydov MI, Petrovsky AV. Oncology. Clinical recommendations. 2nd ed. Moscow. 2018. 938 p. (In Russ.)].
4. Hayat MA. Tumors of the Central Nervous System. Volume 1. Gliomas: Glioblastoma (Part 1). Springer, 2011.
5. Кобяков ГЛ, Бекашев АХ, Голанов АВ, Коновалов АН, Насхлеташвили ДР, Потапов АА и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2018 (том 8). 83-99 с. [Kobyakov GL, Bekyashev AH, Golanov AV, Konovalov AN, Naskhletashvili DR, Potapov AA, et al. Practical recommendations

- for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO #3s2. 2018 (vol. 8). P: 83-99 (In Russ.).
6. Chang EL, Brown P, Lo SS, et al. Adult CNS Radiation Oncology. Principles and Practice. Springer, 2018:85-7.
 7. Nayak L, Reardon DA. High-grade Gliomas. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2017;23(6):1548-63. DOI: 10.1212/con.0000000000000554.
 8. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. Springer, 2010. P. 189-91.
 9. Barrett A, Dobbs J, Morris S, Roques T. Practical Radiotherapy Planning, 4th ed. Hodder Arnold, an imprint of Hodder Education, an Hachette UK Company, 2009. 207 p.
 10. Mann J, Ramakrishna R, Magge R, et al. Advances in Radiotherapy for Glioblastoma. Front. Neurol. 2018;8:748. DOI: 10.3389/fneur.2017.00748.
 11. Weigel K. PET Imaging and Glioblastoma. Neurosurgery. 2019. DOI: 10.1093/neuros/nyz001.NI3.
 12. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C. Radiation Oncology — An Evidence-Based Approach. Springer, 2008. P. 483-96.
 13. Dissaux G, Dissaux B, Kabbaj OE, et al. Radiotherapy target volume definition in newly diagnosed high grade glioma using ¹⁸F-FET PET imaging and multiparametric perfusion MRI: a prospective study (IMAGG). Radiotherapy and Oncology. 2020. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.025.
 14. Ozyigit G, Selek U. Radiation Oncology. A Case-Based Review. Springer, 2019. P. 27-9.
 15. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. P. 659-66.
 16. Hansen EK, Roach III M. Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. 3rd ed. Springer, 2018. P. 58-66.
 17. Phillips TL, Hoppe RT, Roach III M. Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia, USA: Saunders, 2010. P. 421-522.
 18. Brady LW, Heilmann H-P, Molls M, Nieder C. Decision Making in Radiation Oncology. Springer, 2011. P. 917-20.
 19. Lee NY, Riaz N, Lu JJ. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. Springer, 2015. P. 424-38.
 20. Yu J, Zhao F, Li M, et al. Delineation of radiation therapy target volumes for patients with postoperative glioblastoma: a review. OncoTargets and Therapy. 2016;9:3197-204. DOI: 10.2147/ott.s104241.
 21. Hau E, Shen H, Clark C, et al. The evolving roles and controversies of radiotherapy in the treatment of glioblastoma. J Med Rad Sci. 2016;63(2):114-23. DOI: 10.1002/jmrs.149.
 22. DeVita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019. P. 2791-97.
 23. Jansen EP, et al. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain. Radiotherapy and Oncology. 2000;56(2):151-6. DOI: 10.1016/s0167-8140(00)00216-4.
 24. Chang EL, et al. Evaluation of Peritumoral Edema in the Delineation of Radiotherapy Clinical Target Volumes for Glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;68(1):144-50. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.009.
 25. Minniti G, 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(3):377-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.08.020.
 26. Kumar N, et al. Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. Neuro-Oncology Practice. 2019;7(1):86-93. DOI: 10.1093/nop/npz024.
 27. Niyazi M, et al. ESTRO-ACROP guideline "target delineation of glioblastomas". Radiother Oncol. 2016. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.12.003.
 28. Trifiletti DM, Zaorsky NG. Absolute Clinical Radiation Oncology Review. Springer, 2019. 98 p.
 29. Ormond R, Bouras A, Moore M, et al. Central Nervous System and Peripheral Nerves. In: The American Cancer Society's Oncology in Practice. Clinical Management. Wiley Blackwell, 2018. 582 p.
 30. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2016;6(4):217-25. DOI: 10.1016/j.prro.2016.03.007.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторе

Шейко Андрей Владимирович — заведующий радиотерапевтическим отделением № 2 ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический диспансер», SPIN-код: 4314-4884; andreysheyko87@gmail.com.

Target Volume Delineation for Radiation Therapy of High-Grade Gliomas

A.V. Sheiko

Vladimir Regional Clinical Oncology Center;
21 Kamanina str., Vladimir, Russia 600020.

Contacts: Andrei Sheiko andreysheyko87@gmail.com

Abstract

High-grade gliomas are characterized by rapid growth, poor prognosis and frequent unsatisfactory treatment results. Radiation therapy remains one of the main methods of treatment of this disease. However, the question of choosing the optimal macroscopic (Gross Tumor Volume — GTV) and clinical (Clinical Target Volume — CTV) volumes in the planning of radiation treatment remains controversial. There are several approaches to the target volume delineation for radiotherapy of high-grade gliomas, depending on the peritumoral edema. There is no correlation between the frequency of recurrences and methods of delineation of gliomas. GTV should be defined as the area of enhancement on the post-contrast T₁-weighted MRI, i.e. postoperative cavity and residual tumor. Peritumoral edema is an unreliable orienting point when contouring target volumes.

Key words: *high-grade glioma, glioblastoma, edema, radiotherapy, target volume, CTV, GTV*

For citation: Sheiko AV. Target Volume Delineation for Radiation Therapy of High-Grade Gliomas. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;3(4):18-25. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2020-3-4-18-25

Information about the author:

Sheiko A.V. <https://orcid.org/0000-0002-9914-8990>.