

Оригінальна стаття = Original article

УДК 615.849: 616-089: 615.849.7: 616.831-006.328

Кручок І.В.¹, Чувашова О.Ю.¹, Вербова Л.М.², Грязов А.Б.¹

Лінійний прискорювач Trilogy з підведенням низьких доз опромінення в стереотаксичній радіохірургії менінгіом основи черепа

¹ Відділ нейрорадіології та радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна; ² Відділення субтенторіальної нейроонкології, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 07.05.15.
Прийнята до публікації 19.06.15.

Адреса для листування:

Кручок Ірина Володимирівна, Відділ нейрорадіології та радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: kira-doctor@mail.ru

Мета. Аналіз результатів стереотаксичної радіохірургії (СРХ) з приводу менінгіом основи черепа, яку проводили на лінійному прискорювачі (LINAC) з застосуванням низьких (12,5 Гр і менше) доз опромінення. Оцінка ефективності методу щодо контролю росту пухлини та частоти променевої реакції при опроміненні мішені низькими дозами.

Матеріали і методи. У 75 хворих за індексу Карновські (ІК) 80 балів і більше з приводу менінгіом основи черепа проведена СРХ на лінійному прискорювачі "Trilogy". Чоловіків — 16, жінок — 59, вік хворих від 18 до 77 років, у середньому 54,1 року. У 14 хворих СРХ проведена після часткової резекції пухлини. Об'єм мішені становив від 1,21 до 20,9 см³, у середньому 8,07 см³, приписана доза (ПД) на край пухлини від 11 до 12,5 Гр; діапазон об'єму мішені, який отримав ПД — 70–100%; максимальна доза — від 12,3 до 18,4 Гр. У 61 пацієнта у строки від 2 до 44 міс (у середньому 11 міс) після лікування проведена контрольна МРТ головного мозку.

Результати. У 61 пацієнта оцінена ефективність методу СРХ та неврологічний статус. За даними МРТ, у 29 (47,6%) пацієнтів відзначали зменшення пухлини, у 31 (50,8%) — стабілізацію її розмірів, у 60 (98,4%) — досягнутий контроль росту пухлини. У 59 (96,7%) пацієнтів не спостерігали транзиторного та перманентного неврологічного дефіциту (ІК 80 балів і більше), променевої реакції за тривалості спостереження у середньому 11 міс.

Висновки. СРХ — ефективний та безпечний метод лікування менінгіом основи черепа, що забезпечує високий рівень контролю росту (98,4%) пухлини вже на першому році післяпроменевого спостереження з збереженням високого рівня якості життя хворих (ІК 80 балів і більше).

При застосуванні низьких доз (12,5 Гр і менше) при СРХ менінгіом основи черепа зменшується ймовірність (в 96,7% спостережень) виникнення/поглиблення транзиторного та перманентного неврологічного дефіциту без порушення умов для досягнення контролю росту пухлини.

Ключові слова: менінгіома основи черепа; стереотаксична радіохірургія; лінійний прискорювач.

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №3. — С.54–57.

Irina Kruchok¹, Olga Chuvashova¹, Lyudmila Verbova², Andrey Gryazov¹

Low-dose linac-based stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas

¹ Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine; ² Infratentorial Neuro-Oncology Department, Romodanov Neurosurgery Institute, Kiev, Ukraine

Received, May 07, 2015.
Accepted, June 19, 2015.

Address for correspondence:

Irina Kruchok, Department of Neuroradiology and Radioneurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, 32 Platona Mayborody St, Kiev, Ukraine, 04050, e-mail: kira-doctor@mail.ru.

Objective. To analyze the results of patients' treatment skull base meningiomas, using linac-based low-dose (≤ 12.5 Gy) SRS, to estimate the efficacy of this method.

Materials and methods. SRS, using linear accelerator «Trilogy + BrainLab» was performed in 75 patients with skull base meningiomas (Karnofsky index ≥ 80). The target's volume ranged from 1.21 to 20.9 cm³, the marginal dose — from 11 to 12.5 Gy, the part of target that received the marginal dose, ranged from 70% to 100%. 61 patients were followed from 2 to 44 months (median, 11 months).

Results. The clinical status was unchanged in 96.7% of patients. After SRS, 47.6% patients presented with tumor size reduction; 50.8% remained stable; in 98.4% — the control of tumor growth was achieved.

Conclusions. SRS — is effective method of treatment for skull base meningiomas, providing high rate of tumor control (98.4%) and ensuring safety of patient's neurological status (Karnofsky index ≥ 80). SRS with using lower marginal doses (≤ 12.5 Gy), allows to reduce frequency and severity of both transient and permanent neuropathy (in 96.7% cases).

Key words: skull base meningiomas; stereotactic radiosurgery; linear accelerator.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2015;(3):54-7.

Менінгіоми основи черепа — позамозкові, як правило, доброякісні (у 90% спостережень) пухлини оболонки головного мозку, походять з клітин арахноїдендотелію, що вистилає тверду й павутинну оболонки основи черепа під базальною поверхнею головного мозку від даху очної ямки до великого потиличного отвору. Менінгіоми — найбільш поширені доброякісні

пухлини головного мозку, їх частота від 15 до 30% в структурі всіх первинних інтракраніальних пухлин [1–3]. Захворюваність становить від 2,6 до 4 на 100 000 населення [1]. Менінгіоми основи черепа складають близько 25–30% всіх внутрішньочерепних менінгіом [4].

Мікрохірургічне видалення пухлини є основним методом лікування. Проте, через безпосередню

близькість до важливих судинно-нервових структур, щільну консистенцію та виражену васкуляризацію, а також нерідко інфільтративний ріст пухлини, тотальна резекція менінгіоми цієї локалізації пов'язана з високим рівнем летальності, інвалідизації та рецидивів. Післяопераційна летальність досягає 13%, частота інвалідизації — 13–56%, рецидивів — від 12 до 91% [5].

У світовій практиці для забезпечення контролю росту менінгіоми основи черепа та зменшення ймовірності виникнення/поглиблення неврологічного дефіциту як альтернативний самостійний метод лікування хворих широко використовують СРХ.

Безпосередня близькість розташування менінгіоми основи черепа до життєво важливих структур, зокрема, стовбура головного мозку, зорових нервів, хіазми та зорових трактів, гіпофіза вимагає оптимального вибору ПД під час СРХ з метою забезпечення контролю росту пухлини, з одного боку, та попередження променевої реакції, з іншого.

Мета. Аналіз результатів СРХ з приводу менінгіоми основи черепа, що проводили на лінійному прискорювачі (LINAC) при застосуванні низьких (12,5 Гр і менше) доз опромінення. Оцінка ефективності методу щодо контролю росту пухлини та частоти променевої реакції при опроміненні мішені низькими дозами.

Матеріали і методи дослідження. За період 2010–2014 р. з використанням лінійного прискорювача Trilogy з стереотаксичною системою BrainLab проведена СРХ у 75 пацієнтів з приводу менінгіоми основи черепа (у 36 — печеристого синуса, у 22 — петроклівальної локалізації, в 11 — мосто-мозочкового кута, у 6 — ділянки турецького сідла). Чоловіків було 16 (21,3%), жінок — 59 (78,7%); вік хворих від 18 до 77 років, у середньому 54,1 року.

У 40 (53,3%) хворих ІК становив 80 балів (у 17 — з менінгіою печеристого синуса, у 14 — з петроклівальною менінгіою, у 8 — з менінгіою мосто-мозочкового кута, в 1 — ділянки турецького сідла); у 35 (46,7%) — 90 балів (у 19 — з менінгіою печеристого синуса, у 8 — з петроклівальною менінгіою, у 3 — з менінгіою мосто-мозочкового кута, у 5 — ділянки турецького сідла). У 60 (80%) пацієнтів відзначали дефіцит черепних нервів (ЧН) (**табл. 1**).

На момент проведення СРХ протипоказань не було, гематологічні показники в межах вікової норми.

Всім пацієнтам до лікування проведена МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням в радіохірургічному режимі на томографі Intera 1,5T

(“Philips Medical Systems”, Нідерланди). За її результатами максимальний розмір пухлини становив: у 13 (17,3%) пацієнтів — до 2 см, у 32 (42,7%) — від 2,1 до 3 см, у 30 (40%) — понад 3,1 см. Перифокальний набряк мозку виявлений у 3 пацієнтів з менінгіою печеристого синуса, шириною не більше 0,5 см. У 31 (41,3%) хворого відзначено компресію пухлиною стовбура головного мозку, у 27 (36 %) — гіпофіза, у 21 (28%) — лікворних шляхів, зокрема IV шлуночка та прилеглих цистерн (передмостових, супраселлярних тощо), у 9 (12%) — хіазми або зорових нервів. У 20 (26,7%) пацієнтів спостерігали суб-супратенторіальне поширення менінгіоми.

У 14 хворих СРХ проведена після часткової резекції пухлини, за даними гістологічного дослідження, у 7 — атипової (G II), у 7 — типової (G I) менінгіоми, з них у 8 — з менінгіою печеристого синуса, у 3 — мосто-мозочкового кута, у 2 — петроклівальною менінгіою, в 1 — ділянки турецького сідла.

Під час виконання СРХ об'єм мішені становив від 1,21 до 20,9 см³ (у середньому 8,07 см³), ПД на край пухлини — від 11 до 12,5 Гр (у середньому 12,1 Гр, медіана 12,0 Гр). Об'єм мішені, який отримав ПД, 70–100%, у середньому 96,3%. Максимальна доза від 12,3 до 18,4 Гр, у середньому 13,8 Гр. Застосовували такі методики опромінення: у 35 пацієнтів — поєднання IMRT+MLC Dynamic Arc, у 21 — IMRT, у 10 — MLC Dynamic Arc, у 7 — Arc cone, діаметр 20–30 мм, залежно від максимального лінійного розміру пухлини; у 2 — Conformal beam MLC. В усіх спостереженнях дотримані толерантні рівні доз опромінення життєво важливих структур, зокрема, стовбура головного мозку та зорових структур.

Клінічне спостереження та МРТ головного мозку з внутрішньовенним контрастуванням проводили через 3, 6, 9, 12 міс після СРХ. Також в алгоритм спостереження пацієнтів після СРХ включене проведення МСКТ головного мозку з МСКТ-перфузією в строки 6, 12 міс (за необхідності). Оскільки це дослідження проводили не всім хворим до СРХ, для об'єктивної оцінки динаміки процесу використовували результати МРТ головного мозку.

У 61 (81,3%) хворого проаналізовані результати спостереження в динаміці у строки від 2 до 44 міс, у середньому 11 міс.

Результати та їх обговорення. За даними МРТ оцінювали зміни максимальних лінійних розмірів вогнища, його сигнальних характеристик, особливості

Таблиця 1. Неврологічні симптоми у 75 хворих до СРХ.

Неврологічний симптом		Частота виявлення за менінгіоми			
		печеристого синуса	петроклівальної	мосто-мозочкового кута	ділянки турецького сідла
Дефіцит ЧН	II	10	3	—	4
	III, IV, VI	15	7	1	—
	V	6	11	4	1
	VII	—	2	1	—
	VIII	2	7	6	—
	XII	—	1	—	—
Загальноомозкові симптоми (помірний головний біль, запаморочення легкого ступеня)		10	1	3	2
Судоми		1	—	—	—

накопичення пухлиною парамагнетика, наявність таких реакцій: поява перифокального набряку (з оцінкою динаміки його вираженості); утворення кістозних компонентів або додаткових вогнищ накопичення контрастної речовини; зміни ступеня компресії пухлиною прилеглих структур головного мозку.

До МР-критеріїв динамічної оцінки росту пухлини після СРХ належали: регрес менінгіоми — зменшення вогнища на 2 мм хоча б в одному з максимальних розмірів; прогресування процесу — збільшення на 2 мм; стабілізація процесу (припинення росту пухлини) — зменшення чи збільшення менінгіоми в межах до 2 мм [6].

У 42 (68,9%) пацієнтів не спостерігали змін неврологічного статусу в період спостереження. Покращення неврологічного статусу відзначали у 17 (27,9%) пацієнтів у період спостереження до 20,9 міс. У 2 (3,2 %) хворих спостерігали поглиблення неврологічного дефіциту у різні строки спостереження (табл. 2, 3).

За результатами МРТ, зменшення пухлини спостерігали у 29 (47,6%) пацієнтів за тривалості спостереження 15 міс; у 31 (50,8%) хворого відзначали стабілізацію розмірів пухлини, що свідчило про припинення її росту (табл. 4).

Перифокальний набряк виявлений у 5 (8,2%) хворих, з них у 3 пацієнтів — його спостерігали до СРХ, його вираженість не збільшилася після лікування. У 2 пацієнтів через 5–6 міс після СРХ виник перифокальний набряк, що в 1 (1,6%) — супроводжувалося транзиторним неврологічним дефіцитом, зник після проведення протинабрякової терапії (глюкокортикостероїдів).

В 1 (1,6%) пацієнтки віком 69 років з петроклівальною менінгіомою у строки спостереження 22 міс після СРХ (об'єм пухлини 12,4 см³, ПД 12 Гр на 90%) виявлене прогресування процесу (ріст пухлини) та післяпроменевий патоморфоз в ділянці печеристого синуса при зменшенні її розмірів в задній черепній ямці з поглибленням неврологічного дефіциту.

Таким чином, у 60 (98,4%) хворих досягнутий контроль рос-

ту пухлини у період спостереження у середньому 11 міс після СРХ (див. рисунок).

В останні роки в радіохірургії менінгіом основи черепа спостерігають тенденцію до застосування низьких доз (12–14 Гр) опромінення для попереджен-

Таблиця 2. Неврологічні симптоми у 61 хворого до і після проведення СРХ у строки спостереження у середньому 11 міс.

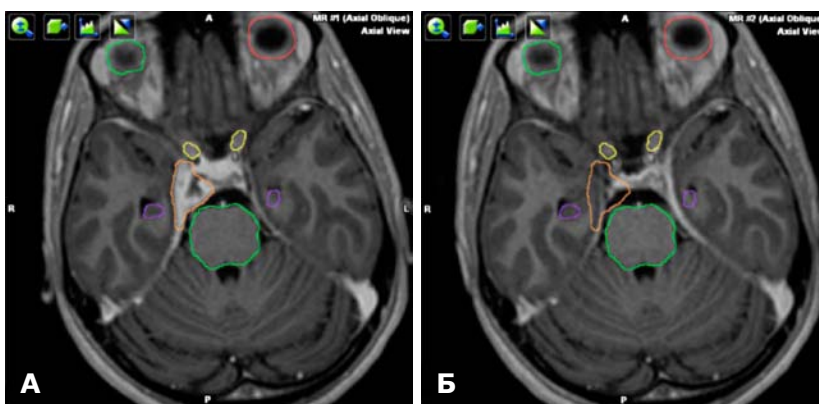
Неврологічні симптоми		Частота виявлення	
		до СРХ	після СРХ
Дефіцит ЧН	II	13	12
	III, IV, VI	19	15
	V	16	11
	VII	3	1
	VIII	13	10
	XII	1	1
Загальнономозкові симптоми (помірний головний біль, запаморочення легкого ступеня)		15	13
Судоми		1	1

Таблиця 3. ІК у хворих до і після проведення СРХ у строки спостереження у середньому 11 міс.

ІК, балів	Кількість хворих			
	до СРХ		після СРХ	
	абс.	%	абс.	%
100	—	—	3	4,9
90	30	49,2	40	65,6
80	31	50,8	18	29,5
70 і менше	—	—	—	—

Таблиця 4. Динаміка змін розмірів пухлини за результатами МРТ головного мозку у хворих після СРХ у строки спостереження у середньому 11 міс

Менінгіома	Кількість спостережень		
	зменшення пухлини	стабілізації розмірів пухлини	збільшення пухлини
Печеристого синуса	14	16	—
Петроклівальна	11	7	1
Мосто-мозочкового кута	4	4	—
Ділянки турецького сідла	—	4	—
Разом...	29	31	1



Пацієнтка С., 22 років. Менінгіома петроклівальної локалізації справа. А — МРТ головного мозку після контрастування до СРХ; Б — через 3 міс після СРХ. Позитивна динаміка: суттєве зменшення пухлини.

ня пізніх післяпроменевих ускладнень (поглиблення неврологічного дефіциту, пов'язане з післяпроменевим набряком та некрозом тканини головного мозку, дисфункцію ЧН). При використанні низьких ПД рівень контролю росту менінгіом основи черепа у строки спостереження до 5 років становить 90–95%, як і при підведенні більш високих доз. За даними дослідження, частота зменшення пухлини від 16 до 69%, мала тенденцію до збільшення за умови збільшення тривалості періоду динамічного спостереження. Частота покращення (різного ступеня) неврологічного статусу становила 10–60%. Частота пізніх післяпроменевих ускладнень 3–40%, у середньому 8%, у 3% спостережень — це транзиторний (пов'язаний з післяпроменевим набряком тканини головного мозку), у 5% — перманентний (при перевищенні толерантного рівня ПД, формування дефіциту ЧН або вогнищ післяпроменевого некрозу) неврологічний дефіцит. При підведенні до мішені доз 12–15 Гр, що використовують у більшості центрів, частота ускладнень не перевищує 6% [5, 7–10].

Узагальнюючи результати радіохірургічного лікування хворих з приводу менінгіом основи черепа та порівнюючи їх з даними літератури, ми дійшли висновку про високий (98,6%) рівень контролю росту пухлини, досягнутий за умови підведення низьких для СРХ доз опромінення (середня ПД 12,1 Гр). При застосуванні низьких доз (12,5 Гр і менше) при СРХ менінгіом основи черепа зменшується ймовірність виникнення променевих реакцій, зокрема, післяпроменевого набряку та некрозу, а також невропатії ЧН. Підведення дози 12 Гр створює можливості для широкого застосування СРХ у хворих з приводу менінгіом основи черепа, з огляду на забезпечення умов для дотримання рівня толерантності опромінення критичних структур.

Висновки. 1. СРХ є ефективним методом лікування менінгіом основи черепа, що забезпечує високий рівень контролю росту пухлини з збереженням високого рівня якості життя хворих (ІК 80 балів і більше).

2. У 98,4% спостережень досягнутий контроль росту менінгіом основи черепа при застосуванні СРХ, що робить метод альтернативою прямому оперативному втручанню, особливо у пацієнтів похилого віку, за наявності тяжких супутніх соматичних захворювань та інших чинників високого ризику оперативного втручання.

3. Застосування низьких доз (12 Гр) дає можливість дотримувати толерантного рівня опромінення життєво важливих структур (стовбура головного мозку, II, V, VII та VIII пар ЧН), що, в більшості (96,7%) спостережень запобігає виникненню/поглибленню транзиторного та перманентного неврологічного дефіциту, не порушуючи умов для досягнення контролю росту пухлини.

Список літератури

1. Management of benign skull base meningiomas: a review / W.M. Mendenhall, W.A. Friedman, R.J. Amdur, K.D. Foote // *Skull Base*. — 2004. — V.14, N1. — P.53–60.
2. Rockhill J. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment / J. Rockhill, M. Mrugala, M.C. Chamberlain // *Neurosurg. Focus*. — 2007. — V.23, N4. — E1.
3. Saraf S. Update on meningiomas / S. Saraf, B.J. McCarthy, J.L. Villano // *Oncologist*. — 2011. — V.16, N11. — P.1604–1613.
4. Banerji D. Progress in clinical neurosciences, volume 25 / D. Banerji, A. Pauranik // *Neurological Society of India*, 2011. — 320 p.
5. Gamma knife surgery for skull base meningiomas / R.M. Starke, B.J. Williams, C. Hiles, J.H. Nguyen, M.Y. Elsharkawy, J.P. Sheehan // *J. Neurosurg*. — 2012. — V.116, N3. — P.588–597.
6. Pollock B.E. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results / B.E. Pollock // *Neurosurg. Focus*. — 2003. — V.14, N5. — P.1–7.
7. Minniti G. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas / G. Minniti, M. Amichetti, R.M. Enrici // *Radiat. Oncol*. — 2009. — V.4. — P.42–53.
8. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas / W. Kreil, J. Luggin, I. Fuchs, V. Weigl, S. Eustacchio, G. Papaefthymiou // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat*. — 2005. — V.76, N10. — P.1425–1430.
9. Askund T. Radiotherapy and meningioma / T. Askund, R. Henriksson // *Eur. Assoc. Neurooncol. Mag*. — 2013. — V.3, N3. — P.122–127.
10. State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques / S.E. Combs, U. Ganswindt, R.L. Foote, D. Kondziolka, J. Tonn // *J. Rad. Oncol*. — 2012. — V.7, N1. — P.226.

References

1. Mendenhall WM, Friedman WA, Amdurv RJ, Foote KD. Management of benign skull base meningiomas: a review. *Skull Base*. 2004;14(1):53-60.
2. Rockhill J, Mrugala M, Chamberlain MC. Intracranial meningiomas: an overview of diagnosis and treatment. *Neurosurg Focus*. 2007;23(4):E1.
3. Saraf S, McCarthy BJ, Villano JL. Update on meningiomas. *Oncologist*. 2011;16(11):1604-1613.
4. Banerji D, Pauranik A. *Progress in clinical neurosciences, volume 25*. Neurological Society of India. 2011:
5. Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP. Gamma knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg*. 2012;116(3):588-597.
6. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for intracranial meningiomas: indications and results. *Neurosurg. Focus*. 2003;14(5):1-7.
7. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM. Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol*. 2009;4:42-53.
8. Kreil W, Luggin J, Fuchs I, Weigl V, Eustacchio S, Papaefthymiou G. Long term experience of gamma knife radiosurgery for benign skull base meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiat*. 2005;76(10):1425-1430.
9. Askund T, Henriksson R. Radiotherapy and meningioma. *Eur Assoc Neurooncol Mag*. 2013;3(3):122-127.
10. Combs SE, Ganswindt U, Foote RL, Kondziolka D, Tonn J-C. State-of-the-art treatment alternatives for base of skull meningiomas: complementing and controversial indications for neurosurgery, stereotactic and robotic based radiosurgery or modern fractionated radiation techniques. *Radiat Oncol*. 2012;7(1):226.