

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

**ПЛАНИРОВАНИЕ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ НА АППАРАТЕ LEKSELL GAMMA KNIFE PERFEXION С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МОТОРНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА****А.С. Токарев, В.А. Рак, В.Н. Степанов, М.В. Синкин**

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

*Приведено описание первого опыта использования неинвазивных методов картирования двигательной коры головного мозга при планировании радиохирургической операции на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion у больных со злокачественными новообразованиями головного мозга. Для уменьшения дозовой нагрузки на функционально значимые зоны при планировании облучения использованы методы функциональной МРТ и навигационной транскраниальной магнитной стимуляции. Полученные данные в условиях измененной анатомии головного мозга позволили задать определенную форму пучка с целью снижения риска возникновения двигательных нарушений в послеоперационном периоде.*

**Ключевые слова:** стереотаксическая радиохирurgia, функциональная МРТ, транскраниальная магнитная стимуляция, моторная кора.

*The first clinical experience of non-invasive motor cortex brain mapping in patients who underwent stereotactic gamma knife radiosurgery for malignant brain tumors is presented. MRI Functional brain mapping (fMRI) and navigated transcranial magnetic stimulation (TMS) were performed to achieve lower doses of eloquent cortex irradiation. Motor mapping allowed achieving the optimal beam collimation even in conditions of changed brain anatomy. Integration of fMRI and navigated TMS into treatment planning may lead to reduction of motor complications after stereotactic radiosurgery.*

**Key words:** stereotactic radiosurgery, functional MRI, transcranial magnetic stimulation, motor cortex.

Стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) является одним из широко распространенных методов, применяемых для лечения опухолей, сосудистой патологии и функциональных нарушений головного мозга. Эффективность СРХ в лечении нейроонкологических заболеваний достигает 70-90% [6, 11, 15]. Минимальная инвазивность СРХ позволяет добиться устойчивого эффекта от лечения без высокого риска развития новой неврологической симптоматики в послеоперационном периоде даже в случае расположения очага функционально значимых зонах головного мозга. Однако рассеивание пучка на протяжении в аппаратах для СРХ не позволяют добиться тотального исключения здоровых тканей из области облучения, особенно если для лечения конкретного очага применяют дозу, превышающую порог толерантности здоровых тканей головного мозга — 12 Гр [2,4]. Риск развития нейропатии после облучения напрямую зависит от заданной дозы и составляет от 5% до 20% [3, 5—9]. Эффекты радиотоксичности имеют особое значение в группе больных со злокачественными опухолями головного мозга, когда любое ухудшение в неврологическом статусе может играть определяющую роль в возможности выполнения больному комплексного лечения и влиять на качество жизни и выживаемость. При расположении опухоли в непосредственной близости к моторной коре го-

ловного мозга обычные анатомические ориентиры могут быть скрыты перифокальным отеком или опухолевой инфильтрацией, а также смещены вследствие масс-эффекта [16, 21]. Это создает определенные трудности при распределении дозовой нагрузки с целью предотвращения повреждения прецентральной извилины.

Для неинвазивной визуализации функционально значимых зон используют функциональную МРТ (фМРТ), навигационную транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) и, в меньшей степени, магнитоэнцефалографию. Эти методы имеют схожую точность и позволяют перенести результаты картирования в систему планирования облучения [13, 18—20]. В нашей практике мы использовали фМРТ на аппарате GESignaHDxt 3.0 Т, изображение формируется за счет различий в магнитной восприимчивости оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в результате усиления церебрального кровотока, либо при небольшом увеличении локального потребления кислорода при стимуляции (blood oxygenation level-dependent—BOLD). Постобработку производили с помощью программного обеспечения (ПО) NordicBrainEx для обеспечения соответствия стандарту burnt-in-pixel (BIP), в котором полученные функционально значимые зоны отображены белым цветом. Для выполнения ТМС использовали навигационную систему NexstimNBS. В проекции центральной

борозды проводили направленное импульсное изменение магнитного поля стимулирующего характера с расстоянием между точками стимуляции 2-3 мм; для оценки двигательного ответа использовали неинвазивную электромиографию с *m. adductor policis brevis*.

Представлен первый опыт использования картирования моторной коры методами фМРТ и ТМС для планирования облучения злокачественных опухолей на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion. Показанием для использования указанных методов нами выбрана локализация злокачественной (первичной или вторичной) опухоли менее чем в 15 мм от моторной зоны.

### Клиническое наблюдение 1.

Пациентка Ч., 63 лет, с множественными метастазами тимомы в головной мозг, в том числе в кору прецентральной извилины левой лобной

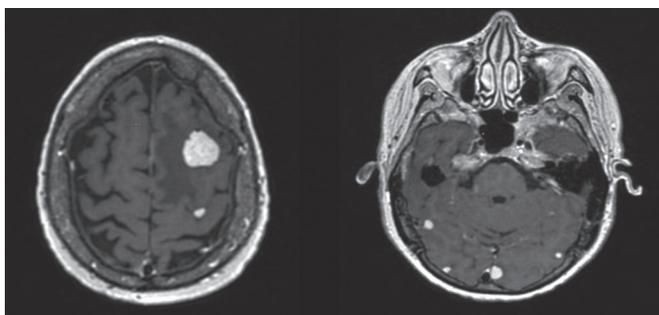


Рис. 1. МРТ головного мозга. T1-взвешенное изображение с контрастным усилением. Множественные гиперинтенсивные супра- и субтенториальные очаги с гомогенным накоплением контрастного вещества.

Fig. 1. Brain MRI (T1, contrast enhancement). Multiple hyperdense supra- and subtentorial lesions with homogenous uptake of contrast.

доли (рис. 1). Метастатические очаги обнаружены после МРТ головного мозга при плановой диспансеризации по поводу основного заболевания. Всего выявлено 18 интракраниальных метастазов. На момент радиохирургической операции в неврологическом статусе не было двигательных нарушений. Определение двигательной коры левой лобной доли по анатомическим ориентирам было затруднено вследствие выраженного перифокального отека, что потребовало использования предоперационного картирования моторной зоны правой руки, которое выполнено методом навигационной ТМС на аппарате NexstimNBS.

Перед выполнением диагностической стимуляции выполнена МРТ головного мозга высокого разрешения в режиме 3D-SPGR с толщиной среза 1 мм и определением анатомических ориентиров. Моторный ответ регистрировали с *m. abductor policis brevis*; значимой считалась амплитуда более 50 мВ (рис. 2). Данные ТМС перенесены в формате DICOM в программу планирования LeksellGammaPlan 10.1 и совмещены с референсной серией по анатомическим ориентирам (*rhinion, auriculare*) в ручном режиме. С учетом полученного массива точек определены направления коллимации пучка таким образом, чтобы перекрытие поверхности изодозы 12 Гр с моторной корой было минимальным (рис. 3). Для метастатических очагов в левой лобной доле удалось достичь показателей покрытия (*Coverage*) и селективности (*Selectivity*) 97 и 80% соответственно. Облучение произведено в дозе 18 Гр с краевой изодозой 58%. В послеоперационном периоде с целью профилактики острых лучевых реакций внутривенно болюсно введено 12 мг дексаметазона. В раннем послеоперационном периоде у пациентки не было ухудшения симптоматики в двигательной сфере. Через 1 мес после операции выполнена плановая контрольная МРТ головного

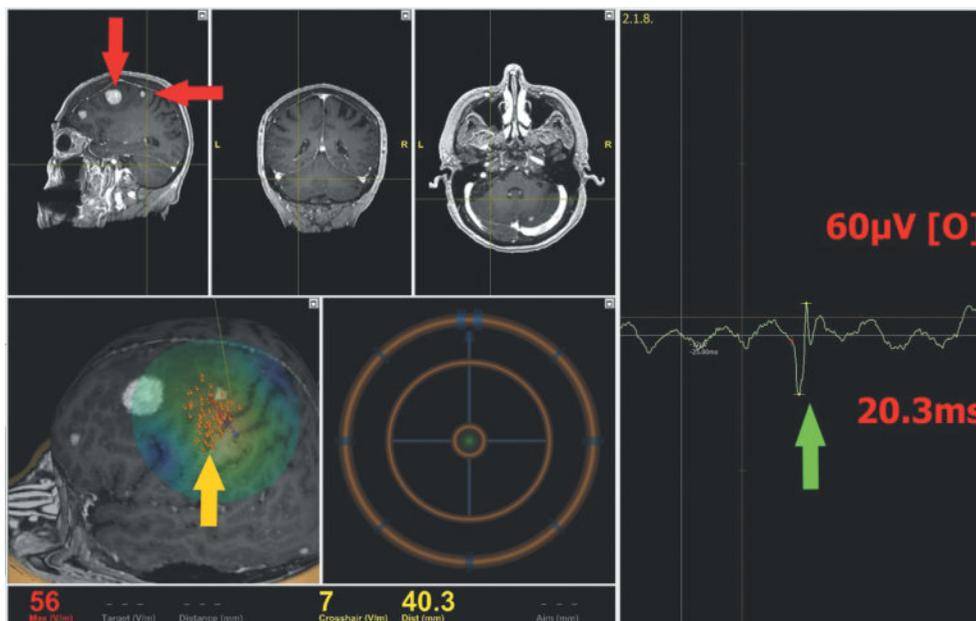


Рис. 2. Интерфейс программы-обработчика ТМС 4.0 eXimia NBS. Красными стрелками показаны метастазы, локализованные вблизи левой центральной борозды, метастаз наибольшего объема с выраженным перифокальным отеком, желтая стрелка – предварительный массив точек, в которых достоверно наблюдался М-ответ, зеленая стрелка – М-ответ с *m. abductor policis brevis*.

Fig. 2. Interface of TMS 4.0 eXimia NBS software. Red arrows indicate metastases located near left central sulcus, one of them of largest volume with expressed perifocal edema, yellow arrow – preliminary pixel array with evident M-response, green arrow – M-response form *m. abductor policis brevis*.

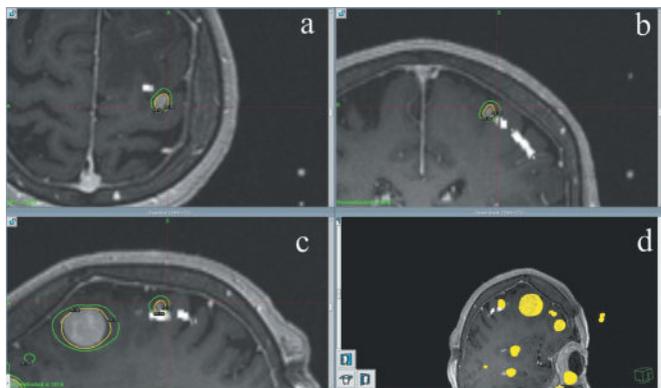


Рис. 3. Интерфейс программы для планирования СРХ Leksell Gamma plan 10.1. Наложение ТМС на T1-взвешенные изображения с контрастным усилением. (a,b,c). Желтым цветом выделено трехмерное изображение поверхности изодозы, охватывающей все интракраниальные метастазы тимомы, облучены все 18 очагов (d).

Fig. 3. Interface of CPX Leksell Gamma plan 10.1 software. TMS overlapping on T1 images with contrast enhancement (a,b,c). Yellow marked the 3-D image of isodose surface covering all intracranial metastases of thymoma. All 18 lesions were exposed to radiation (d).

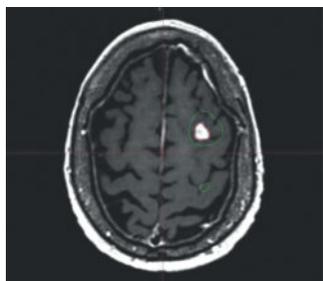


Рис. 4. МРТ головного мозга. T1-взвешенное изображение с контрастным усилением. Зеленым цветом отмечены контуры метастазов на момент операции. Красным контуром отмечен очаг накопления контрастного вещества через 1 месяц после СРХ. Уменьшение метастазов в объеме на 70%.

Рис. 4. Brain MRI (T1, contrast enhancement). Green marked

the metastases contours at the moment of operation. Red contour marked the focus of contrast uptake in 1 month after radiosurgery with the decrease of metastases volume up to 70%.

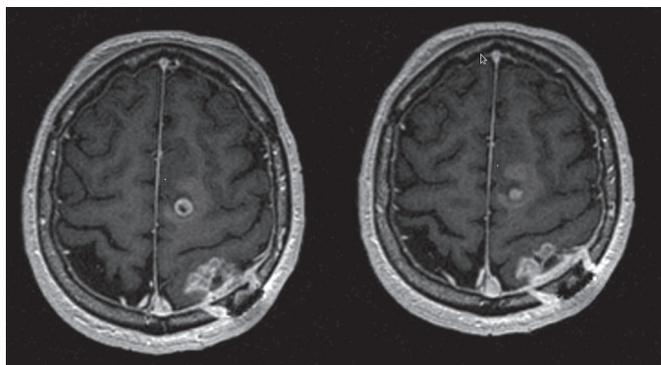


Рис. 5. МРТ головного мозга. T1-взвешенное изображение с контрастным усилением. Гиперинтенсивные очаги гетерогенного накопления контрастного вещества в левой лобной и левой теменной долях. Гистологический диагноз – анапластическая астроцитома WHO Grade III.

Fig. 5. Brain MRI (T1, contrast enhancement). Hyperdense lesions with heterogenous contrast uptake in left frontal and parietal lobes. Histologic diagnosis – anaplastic astrocytoma WHO Grade III.

мозга с внутривенным контрастированием, при которой выявлено уменьшение метастазов, в том числе в левой лобной доле на 30-70% по объему (рис. 4).

### Клиническое наблюдение 2.

Пациент П., 53 лет, с продолженным ростом анапластической астроцитомы левых лобной и теменной долей, в 2015 г. перенес микрохирургическое удаление опухоли. При контрольной МРТ через 1 год после операции выявлен продолженный рост опухоли в виде появления 2 очагов гетерогенного накопления контрастного вещества в левых лобной и теменной долях (рис. 5).

Для фМРТ были использованы следующие параметры: начало исследования с периода покоя; длительность каждого периода (активации и покоя) — 24 с; каждый период состоял из 6 сканирований всего объема головного мозга. Общее количество периодов активации — 8, покоя — 8. Длительность картирования одного центра: 6 мин и 24 с. Параметры импульсной последовательности: SingleShotEPIBOLD, время повторения (TR) 4000 мс, время эхо (TE) 35 мс, количество повторов сбора данных 1, толщина среза 4,0 мм, расстояние между срезами 4,0 мм, размер матрицы: 64x64 точки, размер поля обзора 24x24 см. Картированы зоны коркового представительства правой руки и правой ноги.

Данные фМРТ обработаны в программе NordicBrainEx и перенесены в формате DICOM в программу планирования LeksellGammaPlan 10.1 и совмещены с референсной серией в автоматическом режиме. При помощи карты моторных зон определены направления коллимации пучка таким образом, чтобы поверхность изодозы 12 Гр избежала соприкосновения с зоной коркового представительства правой руки (рис. 6) и правой ноги (рис. 7). Получены показатели покрытия (Coverage) и селективности (Selectivity) 98-99% и 80-86% соответственно. Облучение произведено в дозе 20-22 Гр по краевой изодозе 50%. В послеоперационном периоде с целью профилактики острых лучевых реакций внутривенно болюсно введено 12 мг дексаметазона. В раннем послеоперационном периоде у пациента не было ухудшения симптоматики в двигательной сфере. Через 1 мес после операции выполнена плановая контрольная МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием, при которой отмечена остановка роста опухолей (рис. 8).

### Обсуждение

Эффекты радиотоксичности при поражении моторных зон определяются как вновь возникающая слабость в мышцах конечностей при условии отсутствия продолженного роста опухоли или интратуморозного кровоизлияния и развиваются преимущественно во временном диапазоне от

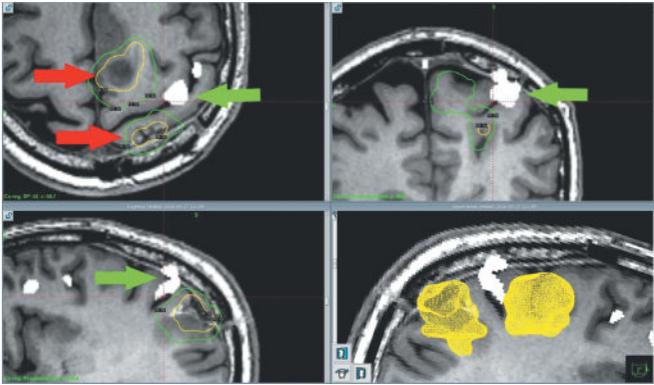


Рис. 6. Интерфейс программы для планирования CPX LeksellGammaplan 10.1. Наложение фМРТ на T1-взвешенные изображения. Красными стрелками показаны очаги продолженного роста анапластической астроцитомы, зеленые стрелки – моторная зона правой руки. Продолженного роста опухоли после CPX не отмечено.

Fig. 6. Interface of CPX Leksell Gamma plan 10.1 software. FMRI images overlapping on T1 images. Red arrows show the areas of continued growth of anaplastic astrocytoma, green arrows – motor cortex area of right hand. There is no continued tumor growth after radiosurgery.

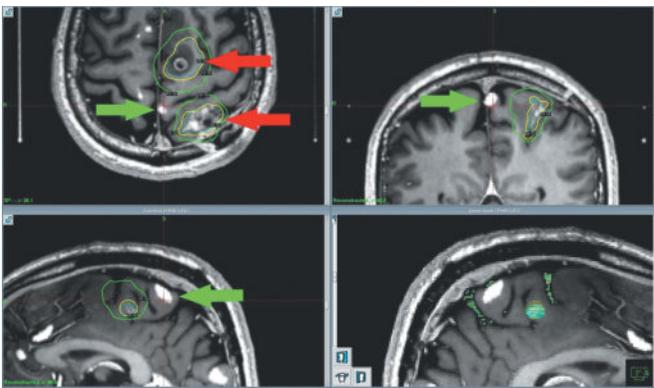


Рис. 7. Интерфейс программы для планирования CPX LeksellGammaplan 10.1. Наложение фМРТ на T1-взвешенные изображения. Красными стрелками показаны очаги продолженного роста анапластической астроцитомы, зеленые стрелки – моторная зона правой руки.

Fig. 7. Interface of CPX Leksell Gamma plan 10.1 software. FMRI images overlapping on T1 images. Red arrows show the areas of continued growth of anaplastic astrocytoma, green arrows – motor cortex area of right hand.



Рис. 8. МРТ головного мозга через 1 месяц после CPX. T1-взвешенное изображение с контрастным усилением. Синим цветом отмечены контуры опухолевых очагов на момент операции. Достигнута стабилизация роста.

Fig. 8. Brain MRI in 1 month after radiosurgery (T1, contrast enhancement).

Blue marked the contours of tumor lesions at moment of operation. The stabilization of tumor growth has been achieved.

1 мес до 3 лет после облучения [1,3–9]. Типичный риск возникновения двигательных нарушений после CPX у пациентов с очагами, локализованными в близости к двигательной коре, составляет 16–18% при использовании только анатомических ориентиров при планировании облучения [10, 11, 17]. Методы фМРТ и ТМС длительное время успешно применяют при хирургическом удалении опухолей подобной локализации, хотя они и уступают в точности методу прямой корковой стимуляции [12,13,22]. Интеграция фМРТ и ТМС в систему планирования облучения на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion не представляет особой сложности и требует от 40 до 60 мин. При поиске литературы в системе Pubmed по ключевым словам “stereotactic radiosurgery”, “BOLD”, “fMRI”, “transcranial magnetic stimulation” за последние 10 лет найдены отдельные наблюдения с небольшими группами пациентов, для которых применяли CPX совместно с какой-либо конкретной методикой картирования моторных зон. В большинстве статей описано лечение больных с артериовенозными мальформациями (АВМ) [3,5,10,17,19]. В 2 статьях рассмотрен вопрос картирования функционально значимых зон головного мозга для смешанных групп пациентов (АВМ и опухоли головного мозга): Т. Pichti соавт. сообщают о заметном влиянии данных ТМС на планирование радиохирургической операции в серии наблюдений 11 пациентов, из которых 7 составляли больные со злокачественными опухолями головного мозга [14]. В этой работе подробно освещен вопрос выбора способа защиты функционально значимых зон от избыточного облучения, однако не описаны ни результаты выполненных радиохирургических операций, ни дальнейшие наблюдения за динамикой неврологического статуса. Е. Pantelis и соавт. применяли BOLD фМРТ в гетерогенной группе из 4 пациентов с различными диагнозами, включая АВМ, каверному, доброкачественную и злокачественную опухоль головного мозга [20]. В обоих наблюдениях использовали аппарат для CPX CyberKnife, при этом в 8 наблюдениях из 9 потребовалось снизить предписанную крайнюю дозу и только у 1 больного использован коллиматор меньших размеров без снижения предписанной дозы облучения на опухоль.

Линейные ускорители, применяемые для CPX, в том числе и CyberKnife, обеспечивают заведомо меньший дозовый градиент на границе очаг-здоровая ткань [21], что увеличивает объем облученных функционально значимых зон по сравнению с Leksell Gamma Knife Perfexion и требует снижения краевой дозы при высоком риске развития неврологических осложнений. При CPX с использованием Leksell Gamma Knife Perfexion существуют широкие возможности коллимации пучка без существенного снижения краевой дозы, что особенно важно для эффективного лечения больных со злокачественными опухолями; в приведенных нами клинических наблюдениях удалось провести облучение с эффективной предписанной дозой без необходимости ее снижения. До настоящего

времени не было проведено ни одного проспективного исследования для определения отдаленных результатов СРХ опухолей головного мозга на аппарате Leksell Gamma Knife Perfexion с использованием методов картирования функционально значимых зон. Улучшение функционального исхода в результате радиохирургического лечения больных со злокачественными опухолями головного мозга остается одной из наиболее важных задач в условиях возросшей эффективности химиотерапевтического лечения и увеличения средней продолжительности жизни в данной группе пациентов.

Описанная нами методика планирования СРХ с использованием различных методов картирования моторной коры у пациентов с опухолями головного мозга позволяет снизить вероятность развития двигательных нарушений в послеоперационном периоде. Для оценки отдаленных результатов радиохирургического лечения на репрезентативных выборках пациентов необходимы дальнейшие исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Токарев Алексей Сергеевич* — к.м.н., заведующий Центром радиохирургии, e-mail: mail@rsklif.ru

*Рак Вячеслав Августович* — врач-нейрохирург Центра радиохирургии.

*Степанов Валентин Николаевич* — врач-рентгенолог Центра радиохирургии.

*Синкин Михаил Владимирович* — к.м.н., врач-невролог Центра радиохирургии.

Контактная информация: 129010, Москва Б. Сухаревская пл. д 3., тел. (495) 625-43-54, e-mail: mail@rsklif.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Nikitin K.V., Shishkina L.V., Pronin I.N., Il'yalov S.R., Kostyuchenko V.V., Golanov A.V. Radiation necrosis after stereotactic radiosurgery for benign glioma. ZhurnalVoprosy neyrokhirurgiiimeni N.N. Burdenko, 2009; 3: 37-42. Russian (Никитин К.В., Шишкина Л.В., Пронин И.Н., Ильялов С.Р., Костюченко В.В., Голанов А.В. Лучевой некроз после стереотаксической радиохирургии доброкачественной глиомы. Журнал Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко2009;3: 7-42).
- Jeremy C. Ganz: Gammaknife Neurosurgery. Springer Wien New York, 2011 pp. 202-203.
- Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D., Pollock B.E., Yamamoto M., Gorman D.A. et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;44:67-74.
- Pollock B.E., Gorman D.A., Brown P.D. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. J Neurosurg 2004;100:210-214.
- Sasaki T., Kurita H., Saito I., Kawamoto S., Nemoto S., Terahara A. et al. Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: Management and results in 101 cases. J Neurosurg. 1998;88:285-292.
- Kano H., Iyer A., Kondziolka D., Niranjan A., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Outcome predictors of gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma metastases. Neurosurgery 2011;69:1232-1239.
- Koga T., Shin M., Maruyama K., Kamada K., Ota T., Itoh J. et al. Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;83:129-133.
- Kondziolka D., Martin J.J., Flickinger J.C., Friedland D.M., Brufsky A.M., Baar J. et al: Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases. Cancer 2005;104:2784-2791.
- Linzer D., Ling S.M., Villalobos H., Raub W.Jr, Wu X., Ting J. et al: Gamma knife radiosurgery for large volume brain tumors: an analysis of acute and chronic toxicity. Stereotact Funct Neurosurg 1998;70(Suppl 1):11-18.
- Ding D., Yen C.P., Xu Z., Starke R.M., Sheehan J.P. Radiosurgery for primary motor and sensory cortex arteriovenous malformations: outcomes and the effect of eloquent location. Neurosurgery 2013 Nov;73(5):816-24.
- Luther N., Kondziolka D., Kano H., Mousavi S.H., Flickinger J.C., Lunsford L.D. Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. Neurosurg 2013;119:683-688.
- Carrabba G., Fava E., Giussani C., Acerbi F., Portaluri F., Songa V. et al. Cortical and subcortical motor mapping in rolandic and perirolandic glioma surgery: impact on postoperative morbidity and extent of resection. J Neurosurg Sci 2007;51(2):45-51.
- Krieg S.M., Shiban E., Buchmann N. et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. J Neurosurg. 2012, 116(5):994-1001
- Picht T., Schilt S., Frey D., Vajkoczy P., Kufeld M. Integration of navigated brain stimulation data into radiosurgical planning: potential benefits and dangers. Acta Neurochir (Wien) 2014;156(6):1125-33.
- Kondziolka D., Martin J.J., Flickinger J.C., Friedland D.M., Brufsky A.M., Baar J. et al: Long-term survivors after gamma knife radiosurgery for brain metastases. Cancer 2005;104:2784-2791.
- Biega T.J., Lonser R.R., Butman J.A. Differential cortical thickness across the central sulcus: a method for identifying the central sulcus in the presence of mass effect and vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27(7):1450-3.
- Yamamoto M., Hara M., Ide M., Ono Y., Jimbo M., Saito I. Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Surg Neurol 1998;49(4):385-97.
- Paiva W.S., Fonoff E.T., Marcolin M.A. et al. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. Neuropsychiatr Dis Treat 2012;8:197-201.
- Bowden G., Niranjan A., Laing E., Pathak S., Flickinger J., Lunsford L.D. Integration of magnetoencephalography-generated functional brain maps into dose planning during arteriovenous malformation radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 2014;92(2):103-8.
- Pantelis E., Papadakis N., Verigos K. et al: Integration of functional MRI and white matter tractography in stereotactic radiosurgery clinical practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78(1):257-67.
- McDonald D., Schuler J., Takacs I., Peng J., Jenrette J., Vanek K. Comparison of radiation dose spillage from the Gamma Knife Perfexion with that from volumetric modulated arc radiosurgery during treatment of multiple brain metastases in a single fraction. J Neurosurg 2014;121 Suppl:51-9.
- Moritz C., Haughton V.: Functional MR imaging: paradigms for clinical preoperative mapping. Magn Reson Imaging Clin N Am 2003;11(4):529-42.