

Диффузионные и перфузионные показатели в ранней оценке эффективности и прогноза стереотаксической радиохирургии с использованием радиосенсибилизаторов в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга

И.Н. Дыкан, А.Б. Грязов

ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины»
ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины»

По данным мировой литературы в США ежегодно впервые выявляют от 170000 до 200000 пациентов с первичным диагнозом рак. Из них у 20-40 % определяются метастазы в головной мозг и в 20 % случаев они являются причиной их смерти [7, 12, 17].

Метастазы в головной мозг (МГМ) особенно распространены среди пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ), на которые приходится примерно 18–64% всех МГМ, вторые по частоте возникновения – метастазы рака молочной железы (РМЖ) [7, 8, 12, 16–18]. В целом прогноз для пациентов с МГМ неблагоприятный, но он может варьировать в зависимости от таких факторов, как гистологии опухоли, количества очагов, их размера, дозы облучения и возраста пациента [4, 8, 10, 13, 15, 16].

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) является прогрессивным и все более актуальным методом лечения МГМ [6, 10, 13, 15, 17]. Ранний ответ опухоли на СРХ является важным прогностическим признаком эффективности лечения [6, 19]. Но и СРХ, несмотря на эффективность, имеет ряд ограничений в успешности лечения, которые связаны в первую очередь с гипоксическими зонами опухоли, которые устойчивы к облучению и понижают эффективность лечения в 3,5 раза [1, 11, 14].

Важным фактором в лечении метастазов в головной мозг является поиск новых возможно-

стей СРХ, в том числе с использованием радиосенсибилизаторов, одним из которых является метронидазол [14, 20]. До сих пор исследовалась его роль только при проведении облучения всего головного мозга [1, 2, 7], но малоизучена его роль при проведении СРХ с подведением большой агрессивной радиохирургической дозы на метастатический очаг.

Метронидазол оказывает на гипоксические клетки двойной эффект, во-первых, он сенсибилизирует их к действию ионизирующего излучения, а во вторых, обладает избирательной токсичностью к гипоксическим клеткам даже в отсутствии облучения [1, 11, 14, 20].

Методы нейровизуализации, магнитно-резонансная томография (МРТ), с возможностями диффузно-взвешенных (ДВИ) и диффузно-тензорных изображений (ДТИ), мультidetекторная компьютерная томография (МДКТ) с возможностями перфузии являются не только самыми информативными методами диагностики, но и оценки результатов радиохирургии, критериями раннего ответа и показателями прогноза успешности радиохирургического лечения [2, 3, 4, 9]. Однако многие аспекты диагностической и прогностической ценности методов нейровизуализации ещё не уточнены и не определены, в том числе связанные с определением диффузионных и гемодинамических перфузионных показателей успешности радио-

хирургии, показателей раннего ответа на лечение с использованием радиосенсибилизаторов, для улучшения эффективности радиохирургического лечения метастазов головного мозга [2, 3, 9, 19].

Цель исследования – определение роли ранней динамической МРТ и МДКТ в определении критериев раннего ответа на СРХ с использованием радиосенсибилизаторов в лечении больных с МГМ.

Материал и методы

С ноября 2010 г. по апрель 2015 г. на линейном ускорителе «Трилоджи» (Вариан, США) была проведена СРХ в одну или несколько фракций 450 пациентам с МГМ (1300 метастатических очагов). Из них 118 пациентов прошли однофракционное лечение с радиосенсибилизаторами: 1 группа – с радиосенсибилизатором метронидазолом (62 пациента), 2 группа – с радиосенсибилизатором ниморазолом (56 больных). Контрольную группу составили 40 человек.

Из 158 больных с МГМ, у большинства пациентов – 68 человек (43,0 %) – первичной опухолью был НМКРЛ, у 42 – РМЖ (26,5 %), у 28 – меланома кожи (МК) (17,7 %) и у 8 – почечно-клеточная карцинома (ПКК) (5,06 %). У 52 (32,9 %) пациентов были солитарные метастазы и у 33 (20,8 %) – множественные (от 5 до 15). В группах было 90 мужчин и 68 женщины, средний возраст составил 54 года. Средний объем опухоли составил 4,4 см³ (от 0,01 до 33 см³). Средняя доза составила 15 Гр (диапазон от 10 до 20 Гр).

Всем пациентам до лечения проводились МРТ, с нативными T1- и T2- взвешенными изображениями, последовательность FLAIR, а также постконтрастные тонкосрезные (с толщиной среза 1 мм) T1ВИ, диффузно-взвешенные и диффузно-тензорные изображения, с получением на основе изображений DTI-low измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). У 20 из них исследовались показатели ИКД в зоне активного роста опухоли для определения корреляции регрессии опухоли с исходными показателями ИКД, у 20 – показатели ИКД в зоне гипоксической пенумбры опухоли для определения корреляции регрессии опухоли с динамическим повышением показателей ИКД и у 16 – гемодинамические показатели по данным

МДКТ-перфузиографии: мозговой объем кровотока (МОК, мл/100 см³), линейный кровоток (ЛК, мл/с), время пика контрастирования (ВПК, с) и времени транзита (ВТ, с), для выявления корреляции регрессии опухоли с изменением перфузионных показателей через 1 и 6 недель после СРХ.

На этапе предлучевой подготовки пациенты получали per os капсулы метронидазола (из расчета 2 г на лечебную фракцию) или таблетки ниморазола (из расчета 1,2 г на м² поверхности тела).

Пациентам проводилась фиксация стереотаксической маски «BrainLAB» и топометрическая МСКТ подготовка с использованием локализатора «BrainLAB». Планирование осуществлялось на рабочей станции «iPlan» с использованием МРТ и МДКТ данных.

Облучение проводили с 5 направлений при использовании методики Dyn Arc и с 8-12 направлений при использовании методики IMRT, в зависимости от показателей beamlets. Чаще использовали сочетание методик Dyn Arc+IMRT.

По классам РПА (рекурсивный парциальный анализ), 36 пациентов (22,7 %) были отнесены к первому классу, 78 (49,3 %) – ко второму и 44 (27,8 %) – к третьему. Средний показатель индекса Карновски (ИК) составил 70.

Соответственно критериям RECIST, оценивали эффективность лечения: полный ответ (полная регрессия), исчезновение всех метастазов на МРТ; частичный ответ (частичная регрессия), уменьшение размеров опухоли более чем на 25 % через неделю и более чем на 50% через 6 недель после лечения; прогрессирование процесса (ПП), увеличение размера опухоли более чем на 25 %; стабилизация процесса (СП), другие изменения (уменьшение менее чем на 25 % и увеличение не более чем на 25 %).

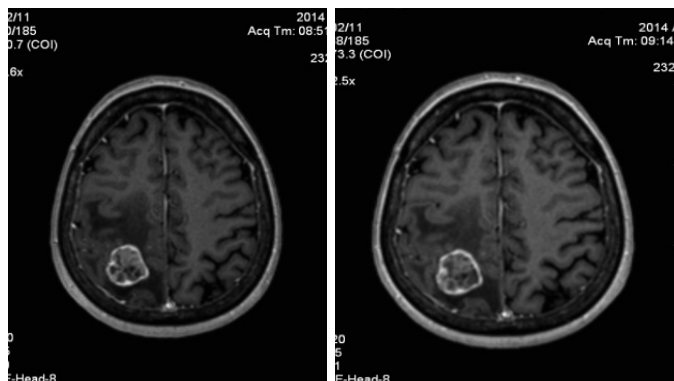
Результаты и обсуждение

Через 7 дней после проведения СРХ с использованием радиосенсибилизатора метронидазола у 29 % пациентов объем метастазов уменьшился в среднем более чем на 25 % (табл. 1). Во 2 группе с использованием ниморазола этот показатель также оказался высок, более чем на 25 % от исходного объема уменьшились метастазы у 25 % пациентов. В контрольной группе этот показатель равнялся 5 %, большинство очагов

Таблица 1.
Ранний ответ на СРХ при МГМ.

Методика лечения	Количество пациентов с ранним ответом				Количество пациентов с полным ответом за 12 недель
	через 1 неделю	через 3 недели	через 6 недель	через 12 недель	
СРХ+метронидазол	18 (29,0%)	28 (45,1%)	39 (62,9%)	53 (85,4%)	20 (32,2%)
СРХ+ниморазол	14 (25,0%)	22 (39,2%)	35 (62,5%)	49 (87,5%)	24 (42,8%)
СРХ–без радиосенсибилизации	2 (5,0%)	5 (12,5%)	9 (22,5%)	16 (40,0%)	4 (10,0%)

либо оставались стабильны, либо незначительно уменьшались, или увеличивались (рис. 1).



А **Б**

Рис. 1. Пациентка 69 лет с МГМ РМЖ. МРТ до (А) и через 7 дней после СРХ (Б). Размеры метастаза увеличились на 10 %.

Соответственные соотношения в группах сохранялись и при дальнейшей динамике через 3, 6 и 12 недель, за исключением того, что к 6 неделе после СРХ показатели в 1-ой и 2-ой группах сравнялись, а через 12 недель во второй группе были зафиксированы наиболее высокие показатели – у 87,5 % объем очагов уменьшился более, чем на 25 % и, кроме того, полный ответ на лечение наблюдался в этой группе у 42,8 % пациентов (рис. 2), в то время, как в первой группе объем очагов уменьшился более чем на 25 % у 85,4 % пациентов, а полный ответ составил 32,2 % пациентов (рис. 3). В контрольной группе через 12 недель после СРХ только у 40 % пациентов уменьшение очагов в среднем составило 25 %, а полный ответ наблюдался в 10 % случаев.

Неврологический дефицит в течении первой недели после СРХ в первой группе полно-

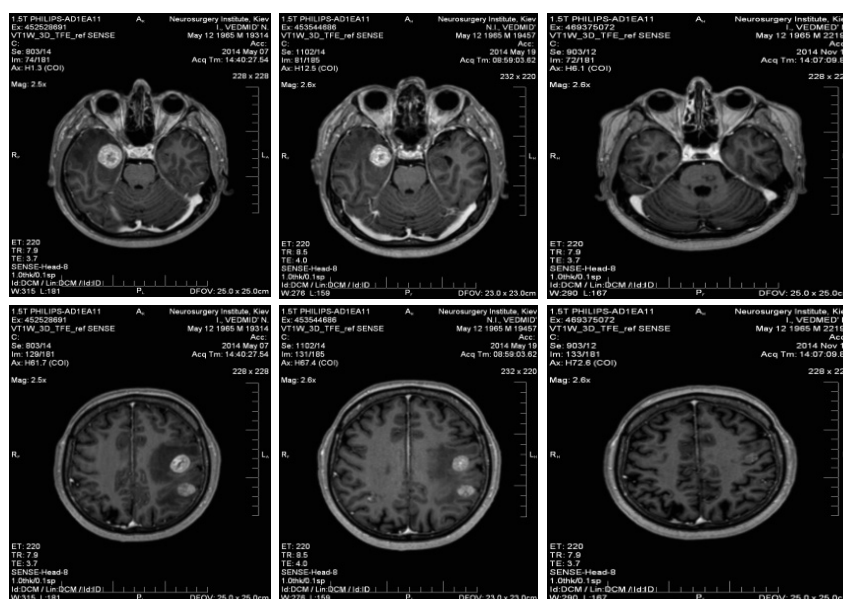


Рис. 2. Рак почки. М. 46 лет. 8 МГМ. Уменьшение объема всех 8 МГМ через неделю после СРХ радиосенсибилизацией ниморазолом. МРТ до СРХ (колонка слева), через неделю после СРХ (в центре) и через 12 недель (колонка справа). Полная регрессия метастазов.

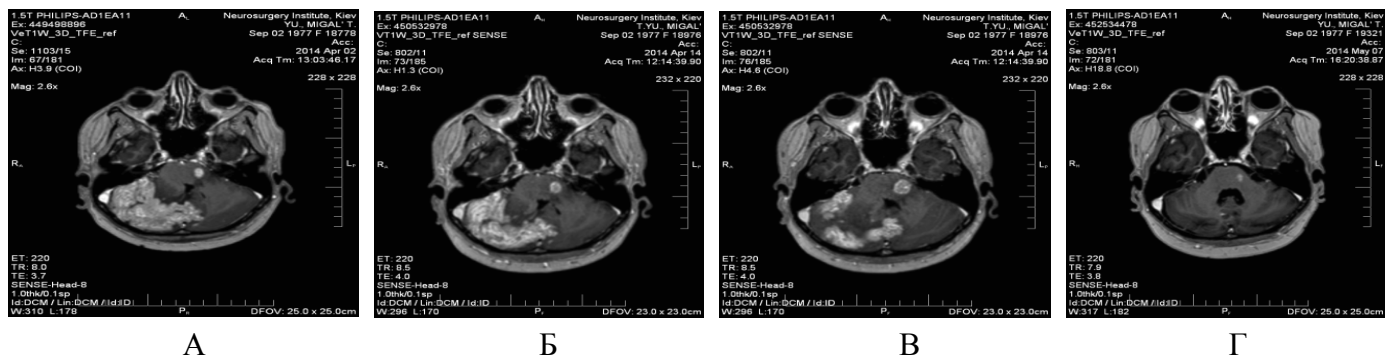


Рис. 3. Пациентка 36 лет с метастазами РМЖ (12 очагов). МРТ до СРХ с радиосенсибилизацией метронидазолом (А), через неделю (Б), 3 (В) и 6 недель (Г) после СРХ. Полная регрессия очагов в правой гемисфере мозжечка и в стволе мозга.

стью регрессировал у 58 % и частично у 38,7 % пациентов (табл. 2).

Таблица 2.
Показатели регресса неврологического дефицита после СРХ.

Методика лечения	Показатели регресса неврологического дефицита	
	полный регресс через неделю	частичный регресс через неделю
СРХ+метронидазол	36 (58,0%)	24 (38,7%)
СРХ+ниморазол	24 (42,8%)	29 (51,7%)
СРХ–без радиосенсибилизации	8 (20,0%)	14 (35,0%)

Таблица 3.
Зависимость прогноза успешности лечения от исходных показателей ИКД в зоне активного роста опухоли.

Пациент №/возр./пол	Первичная опухоль	Объем (см ³)	ИКД (10-3 мм ² /с)	Доза, Гр	Группа ответа
1/36/ж	МК	22,3	0.5±0.20	12	3
2/36/м	МК	3,8	0.6±0.21	18	3
3/41/ж	НМКРЛ	9,9	0.8±0.01	14	3
4/48/ж	РМЖ	1,3	0.8±0.11	20	3
5/34/м	МК	13,5	0.9±0.00	14	2
6/59/м	НМКРЛ	1,2	0.9±0.00	20	2
7/47/ж	РМЖ	4,4	0.9±0.01	16	2
8/50/м	МК	2,5	0.9±0.31	18	2
9/52/м	НМКРЛ	14,0	1.1±0.01	14	1
10/61/м	НМКРЛ	2,1	1.1±0.11	18	1
11/58/ж	НМКРЛ	2,2	1.1±0.11	20	1
12/54/м	ПКК	2,4	1.1±0.41	18	1
13/55/м	НМРКЛ	10,2	1.2±0.01	15	1
14/59/м	ПКК	4,6	1.2±0.01	16	1
15/60/м	НМКРЛ	4,0	1.2±0.04	18	1
16/55/м	ПКК	1,0	1.2±0.50	20	1
17/28/ж	РМЖ	6,4	1.3±0.00	16	1
18/44/ж	РМЖ	1,2	1.3±0.03	20	1
19/70/м	НМКРЛ	5,9	1.3±0.12	16	1
20/67/м	ПКК	1,8	1.4±0.15	20	1

Таблица 4.

Зависимость прогноза успешности лечения от динамического увеличения исходных показателей ИКД в зоне гипоксической пенумбры в группе с радиосенсибилизаторами.

Пациент №/возр./ пол	Первичная опухоль	Объем (см ³)	Начальные показатели ИКД	Доза (Гр)	ИКД через 1 неделю после СРХ+РС	Группа ответа
1/66/м	МК	12,4	0.3±0.04	14	0.4±0.30	3
2/46/м	МК	9,2	0.6±0.03	15	0.8±0.11	2
3/56/ж	НМКРЛ	20,3	0.6±0.20	12	0.7±0.33	3
4/34/ж	МК	2,4	0.6±0.41	18	1.0±0.03	1
5/48/ж	РШМ	8,5	0.7±0.12	16	1.0±0.11	1
6/58/м	НМКРЛ	3,1	0.8±0.00	18	1.1±0.00	1
7/72/м	НМКРЛ	1,8	0.8±0.15	20	1.2±0.00	1
8/48/ж	КРР	6,4	0.9±0.00	16	1.2±0.06	1
9/58/ж	РМЖ	14,4	0.9±0.00	14	1.1±0.00	1
10/53/м	НМКРЛ	1,2	0.9±0.00	20	1.1±0.21	2
11/46/ж	РЦЖ	4,6	0.9±0.01	16	1.2±0.11	1
12/58/м	НМКРЛ	6,8	0.9±0.02	16	1.0±0.09	2
13/54/м	НМКРЛ	26,0	0.9±0.10	12	1.1±0.11	1
14/64/м	НМКРЛ	3,3	0.9±0.11	18	1.1±0.10	1
15/54/м	ПКК	3,1	0.9±0.20	18	1.0±0.11	2
16/40/ж	РМЖ	6,6	1.0±0.01	16	1.2±0.00	1
17/34/ж	РМЖ	5,9	1.0±0.10	16	1.2±0.10	1
18/53/м	НМКРЛ	1,2	1.0±0.13	20	1.2±0.12	1
19/40/м	ПКК	13,8	1.0±0.21	12	1.1±0.11	2
20/50/ж	РМЖ	7,2	1.1±0.01	15	1.3±0.00	1

течении времени наблюдения (12 месяцев), в то время как пациенты с ИКД 0,9 составили в основном 2 группу со стабильным состоянием опухоли и пациенты с ИКД более 0,9 (от 1,0 до 1,4) составили группу ремиссии опухоли в течении 12 месяцев после проведения радиохирургии.

При сопоставлении признаков регрессии опухоли с динамическими показателями ИКД, было определено, что увеличение показателей ИКД в зоне гипоксической пенумбры через неделю после проведения радиохирургии является ранним диагностическим критерием успешности лечения (табл. 4, рис. 4, 5).

По данным увеличения ИКД от зоны гипоксической пенумбры через неделю после проведения СРХ с радиосенсибилизатором, независимо от гистотипа первичной опухоли и исходного объема очага, можно предположить благоприятный исход лечения, так, увеличение показателей ИКД от исходных 0,6-0,9 до уровня 1,1 продемонстрировало ре-

миссию процесса (1 группа), незначительное повышение ИКД до 0,9-1,0 является показателем стабилизации процесса (2 группа) и отсутствие значимого повышения ИКД от ГП является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессии процесса (3 группа). Метастазы с изначально низким ИКД (ниже 0,9), которые были отнесены к группе с неблагоприятным прогнозом, после применения радиосенсибилизации в большинстве случаев хорошо отреагировали на лечение в виде раннего ответа на радиохирургию и регрессии процесса (табл. 5). Исключение составили пациент с метастазами МК (с изначально ИКД=0,3) и пациент с метастазами НМКРЛ (ИКД=0,5).

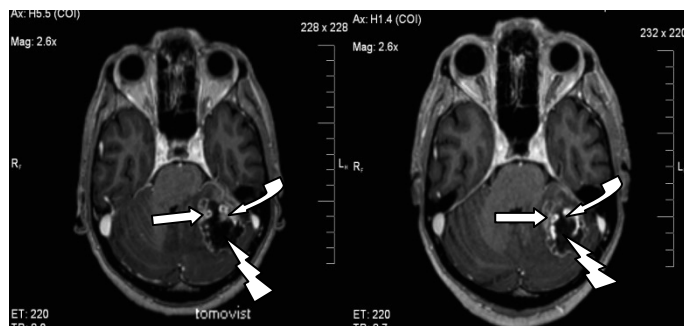
В то же время измерение показателей ИКД в зоне активного роста опухоли не выявило связи с регрессом опухоли через неделю (табл. 6), но выявило повышение их через 3 недели после радиохирургического лечения у пациентов с полным или частичным ответом на лечение.

Таблица 5.

Динамические наблюдения изменений исходных показателей ИКД ($10\text{-}3 \text{ мм}^2/\text{с}$) в зоне гипоксической пенумбры опухоли до и после СРХ.

Показатели ИКД в зоне гипоксической пенумбры опухоли			
Время наблюдения	Опухоли с регрессом (n = 13)	Стабильные (n = 5)	Опухоли с прогрессом (n = 2)
Начальные показ.	$0,8 \pm 0,45$	$0,8 \pm 0,32$	$0,4 \pm 0,15$
1 неделя	$1,15 \pm 0,12$	$0,9 \pm 0,15$	$0,5 \pm 0,22$
6 недель	$1,3 \pm 0,49$	$1,1 \pm 0,62$	$0,6 \pm 0,05$

Примечание. Указаны средние данные ИКД в зоне ГП у пациентов с частичным, или полным ответом (регрессия), стабильной картиной или прогрессией. Достоверное различие между группами составляет ($P > 0,05$, χ^2 test).



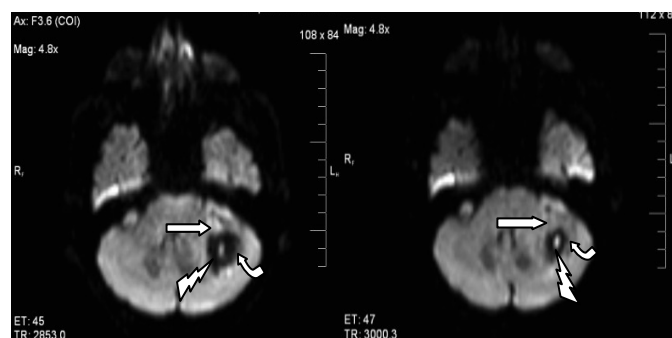
А

Б

Рис. 4. Пациент 52 лет с солитарным метастазом НМКРЛ. Сравнение зоны активного роста, зоны гипоксической пенумбры и зоны гипоксии до лечения (А) и через неделю после СРХ+МТН (Б). Уменьшение ширины зоны активного роста опухоли с $0,8\text{-}1,0$ см до $0,5\text{-}0,7$ см (белая стрелка), отсутствие визуализации зоны гипоксической пенумбры (изогнутая стрелка) через неделю после лечения. Значительное уменьшение объема центральной зоны гипоксии (стрелка-молния).

Показательными критериями раннего ответа на радиохимию для зоны активного роста опухоли явились гемодинамические показатели, получаемые по данным МДКТ-перфузиографии, которые через неделю после лечения не дали каких-либо убедительных изменений гемодинамики, но через 6 недель

после проведения СРХ продемонстрировали количественное уменьшение показателей мозгового объема кровотока (МОК), линейного кровотока (ЛК) и повышение среднего времени транзита (ВТ), без существенных изменений времени пика контрастирования (ПК) (табл.7-11, рис. 6-7).



А

Б

Рис. 5. Тот же пациент. МРТ, ДТИ-low: до СРХ (А) и через неделю после СРХ+МТН (Б). Отсутствие визуализации зоны активного роста опухоли, которая имела высокий сигнал интенсивности на ДВИ до операции, на снимке Б через неделю после лечения (белые стрелки); зона гипоксической пенумбры на снимке Б не визуализируется (изогнутые стрелки) и зона центральной гипоксии опухоли значительно уменьшилась (стрелки-молнии).

Таблица 6.

Динамические наблюдения изменений исходных показателей ИКД ($10\text{-}3 \text{ мм}^2/\text{с}$) в зоне активного роста опухоли до и после СРХ.

Показатели ИКД в зоне активного роста опухоли			
Время наблюдения	Опухоли с регрессом (n = 13)	Стабильные (n = 5)	Опухоли с прогрессом (n = 2)
Начальные показ.	$1,1 \pm 0,34$	$0,9 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,11$
1 неделя	$1,1 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,06$	$0,6 \pm 0,02$
6 недель	$1,4 \pm 0,28$	$1,2 \pm 0,62$	$0,8 \pm 0,15$

Примечание. См. таблицу 5

Таблица 7.
Показатели гемодинамики.

Пациент №/возр./пол	Первичная опухоль	Объем (см ³)	Начальные показатели гемодинамики				Доза (Гр)	Группа ответа
			МОК	ЛК	СВТ	ВПК		
1/52/м	НМКРЛ	26,0	8.2	40.0	6.0	20.0	12	3
2/45/ж	РМЖ	4,5	12.8	51.3	3.9	26.4	16	1
3/26/м	МК	8,8	10.9	132.0	2.0	21.5	16	3
4/60/м	НМКРЛ	4,0	6.5	96.0	4.7	16.0	18	2
5/39/ж	РМЖ	3,3	4.8	66.0	5.2	22.5	18	1
6/44/м	ПКК	2.4	7.1	49.0	7.5	18.3	18	2
7/48/ж	МК	1,2	5.8	31.6	6.6	20.2	20	1
8/54/м	НМКРЛ	3,4	6.9	12.0	8.0	24.8	16	1
9/53/м	НМКРЛ	1,2	8.0	85.1	4.1	28.0	14	1
10/58/ж	РМЖ	16,4	11.5	40.6	7.2	14.5	12	1
11/56/м	МК	4.9	8.3	39.1	5.6	21.2	16	2
12/70/м	НМКРЛ	1,4	6.8	27.9	2.0	12.0	18	1
13/34/ж	РМЖ	5,9	6.6	54.2	2.5	26.8	16	2
14/56/ж	НМКРЛ	10,3	9.2	41.8	4.8	13.8	12	1
15/48/ж	РШМ	28,5	13.5	50.3	6.1	23.3	12	2
16/58/м	ПКК	3,1	15.2	98.0	5.0	16.0	16	1

Таблица 8.
Изменения МОК в зоне активного роста опухоли.

Сравнение показателей МОК			
Время наблюдения	Опухоли с регрессом (n = 9)	Стабильные (n = 5)	Опухоли с прогрессом (n = 2)
Показатели до СРХ	10.0 ± 3.6	10.2 ± 3.5	9,5 ± 2,8
1 неделя	9,8 ± 3.8	10.0 ± 2.7	10,5 ± 3.6
6 неделя	4,7 ± 3.4	6,8 ± 3.2	11,4 ± 1.4

Примечание. Указан МОК у пациентов с частичным, или полным ответом (регрессия), стабильной картиной или прогрессией. Достоверное различие между группами составляет ($P > 0.05$, χ^2 test).

Таблица 9.
Изменения ЛК в зоне активного роста опухоли.

Сравнение показателей ЛК			
Время наблюдения	Опухоли с регрессом (n = 9)	Стабильные (n = 5)	Опухоли с прогрессом (n = 2)
Показатели до СРХ	55.0 ± 2.8	73.0 ± 3.0	86,0 ± 2,0
1 неделя	53,8 ± 3.4	72.5 ± 3.7	90,9 ± 3.8
6 неделя	26,7 ± 3.4	59,8 ± 3.3	116,1 ± 1.42

Примечание. Указан ЛК у пациентов с частичным, или полным ответом (регрессия), стабильной картиной или прогрессией. Достоверное различие между группами составляет ($P > 0.05$, χ^2 test).

Таблица 10.
Изменения ВТ в зоне активного роста опухоли.

Сравнение показателей СВТ			
Время наблюдения	Опухоли с регрессом (n = 9)	Стабильные (n = 5)	Опухоли с прогрессом (n = 2)
Показатели до СРХ	5.0 ± 3.1	5.0 ± 3.0	4,0 ± 3,4
1 неделя	5,8 ± 3.0	5.2 ± 3.3	3,8 ± 4.2
6 неделя	10,6 ± 3.2	7,2 ± 3.3	3,2 ± 2.8

Примечание. Указано ВТ у пациентов с частичным, или полным ответом (регрессия), стабильной картиной или прогрессией. Достоверное различие между группами составляет ($P > 0.05$, χ^2 test).

Таблица 11.
Изменения ВПК в зоне активного роста опухоли.

Время наблюдения	ВПК		
	Опухоли с регрессом (n = 9)	Стабильные (n = 5)	Опухоли с прогрессом (n = 2)
Показатели до СРХ	20.0 ± 3.2	21.4 ± 3.6	20,7 ± 2,2
1 неделя	19.2 ± 3.0	22.0 ± 2.7	21,8 ± 3.2
6 недель	18,5 ± 3.8	21,2 ± 3.5	22,0 ± 2.8

Примечание. Указано ВПК у пациентов с частичным, или полным ответом (регрессия), стабильной картиной или прогрессией. Достоверное различие между группами составляет ($P > 0.05$, χ^2 test).

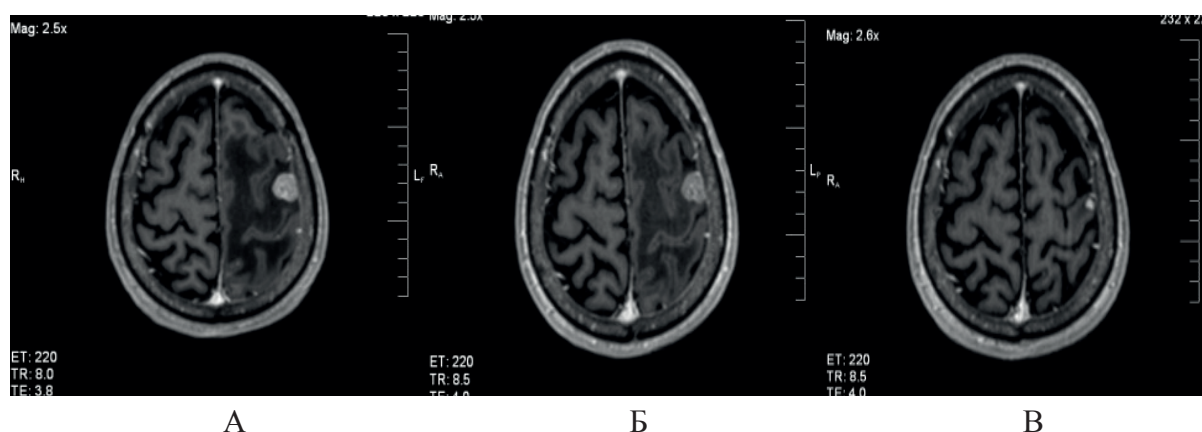


Рис. 6. Пациент 55 лет с НМКРЛ. Множественные МГМ. МРТ до СРХ (А), через неделю (Б) и 6 недель (В) после СРХ. Объем метастаза в левой теменной доле уменьшился через неделю после СРХ на 2,587 см³ (27%). Полная регрессия через 6 недель.

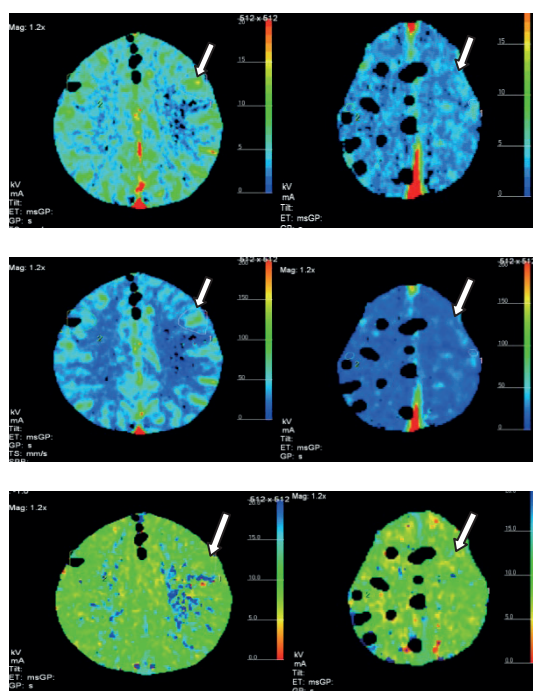


Рис. 7. Тот же пациент. Показатели МОК, ЛК и ВТ до СРХ (слева) и через 6 недель (справа). Визуально область гиперперфузии кровотока слева (стрелки), не визуализируется на снимках справа (стрелки).

Вышеописанные данные взаимосвязи раннего ответа опухоли на радиохимию с определением диффузионных и перфузионных показателей ранних динамических изменений пролеченных очагов позволили определить показатели чувствительности и специфичности, уменьшение объема опухоли, повышение ИКД в зоне гипоксической пенумбры опухоли и изменение показателей гемодинамики в зоне активного роста опухоли через 6 недель после лечения (табл. 12). Наиболее чувствительным методом диагностики оказалось вычисление ИКД, также высока чувствительность изменения гемодинамических показателей и меньшую чувствительность имеют показатели раннего уменьшения объема опухоли. Наибольшую специфичность ранней прогностической успешности лечения имеют перфузионные данные гемодинамики, высокие результаты имеют и данные ИКД, несколько ниже они у показателей раннего уменьшения объема опухоли.

В целом, при сравнении показателей эффективности СРХ данные в группе с радиосенсибилизатором номиразолом оказались наиболее

Таблица 12.

Чувствительность и специфичность успешного исхода лечения в течении 6 недель.

Статистика	ИКД гипоксической пенумбры опухоли (%)	Перфузионные гемодинамические показатели (%)	Объем опухоли (%)
чувствительность	92	91	88
специфичность	71	83	64

Таблица 13.

Сравнение показателей эффективности СРХ.

Методика лечения	Медиана выживания (в месяцах)	Медиана срока до прогрессирования процесса (в месяцах)	Локальный контроль		Живы на 1 году наблюдения
			6 месяцев	12 месяцев	
СРХ+метронидазол	10	11	96,7%	90,3%	53 (85,4%)
СРХ+ниморазол	12	11,5	98,2%	92,8%	49 (87,5%)
СРХ–без радиосенсибилизации	8	10	92,5%	87,5%	32 (80,0%)

предпочтительными, с медианой выживания до 12 месяцев (табл. 13), с медианой срока до прогрессирования – 11,5 месяца и локальным контролем за 6 и 12 месяцев – 98,2 % и 92,8 %, соответственно. Показатели в первой группе с метронидазолом несколько уступают: медиана выживания 10 месяцев, медиана до прогрессирования – 11 месяцев, локальный контроль за 6 и 12 месяцев – 96,7 % и 90,3 %, соответственно. Наименее успешные результаты – в контрольной группе.

Безусловно, наиболее ранним диагностическим фактором прогноза успешности лечения является ИКД по данным ДТИ. Он наиболее прост для вычисления (ДТИ входят в стандартные программы исследований) и не требует болюсного введения контраста, чувствительность этой методики оказалась наиболее высокой в наших наблюдениях, а показатели успешного прогноза лечения получаем уже через неделю после радиохирургии. С другой стороны, прогностическая ценность ИКД больше связана с гипоксичностью опухоли и зоной гипоксической пенумбры опухоли (острой гипоксии), в то время как для определения раннего ответа на облучение зоны активного роста опухоли требуется диагностическая методика, определяющая гемодинамику в сосудах опухоли, и здесь наиболее необходимым представляется получение перфузионных гемодинамических

показателей: МОК, ЛК и ВТ, получаемых по данным МДКТ-перфузии. Наибольшая специфичность была определена именно по изменению перфузионных гемодинамических показателей.

В целом, сочетание этих методик позволяет проследить ранний ответ на радиохирургию в разных зонах опухоли, по изменениям ИКД в зоне гипоксии и по изменению гемодинамики в зоне роста опухоли, а раннее уменьшение объема опухоли и редукция неврологической симптоматики будут свидетельствовать о правильно выбранной тактике лечения.

Выводы

К ранним прогностическим факторам успешности СРХ МГМ по результатам наших исследований было отнесено значительное уменьшение объема метастазов и повышение показателей ИКД в зоне гипоксической пенумбры опухоли уже в течении первой недели после лечения, а также понижение МОК и ЛК, с повышением показателей СВТ в зоне активного роста опухоли через 6 недель после СРХ.

Ранняя динамическая МРТ и МДКТ играют решающую роль в определении критериев раннего ответа на СРХ с использованием радиосенсибилизаторов в лечении больных с МГМ.

Литература

1. Adams G.E. Hypoxic cell sensitizers for radiotherapy / G. E. Adams // *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.* – 1978. – V.4. – P.135-141.
2. Anti-TNFA (TNF- α) treatment abrogates radiation-induced changes in vacular density and tissue oxygenation / R. Ansari, M. W. Gaber, B. Wang [et al.] // *Radiat. Res.* – 2007. – V. 167. – P. 80-86.
3. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery / A. L. Stockham, A. L. Tievsky, S. A. Koyfman [et al.] // *J. Neuro-Oncol.* – 2012. – V. 109. – P. 149-158.
4. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: A multi-institutional analysis of 4,259 patients / P. W. Sperduto, S. T. Chao, P. K. Sneed [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2010. – V. 77. – P. 655-661.
5. Diffusion-weighted imaging in the follow-up of treated high-grade gliomas: Tumor recurrence vs. radiation injury / P. A. Hein, C. J. Eskey, J. F. Dunn [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2004. – V. 25. – P. 201-209.
6. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival / WH Kim, DG Kim, JH Han [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – V. 82, N 5. – P. 1749-1755.
7. Epidemiology of metastatic brain tumors/ B. D. Fox, V. J. Cheung, A. J. Patel [et al.] // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2011. – V. 22. – P. 16.
8. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases / P. W. Sperduto, N. Kased, D. Roberge [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2012. – V. 82. – P. 2111-2117.
9. Evaluation of dynamic contrast-enhanced T1-weighted perfusion MRI in the differentiation of tumor recurrence from radiation necrosis / V. A. Larsen, H. J. Simonsen, I. Law [et al.] // *Neuroradiology.* – 2013. – V. 55. – P. 361-369.
10. Frameless image-guided intracranial stereotactic radiosurgery: clinical outcomes for brain metastases / J. C. Breneman, R. Steinmetz, A. Smith [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2009. – V. 74. – P. 702-706.
11. Hall E. J. The oxygen effect and reoxygenation. In: Hall EJ, editor. *Radiobiology For The Radiologist*. 5th edition / E. J. Hall. – Lippincott Co; Philadelphia: PA, 2000. – P. 91-111.
12. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System / J. S. Barnholtz-Sloan, A. E. Sloan, F. G. Davi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22. – P. 2865–2872.
13. Meisner J. Outcome of moderately dosed radiosurgery for limited brain metastases: Report of a single-center experience / Meisner J. // *Strahlenther Onkol.* – 2010. – V. 186. – P. 76-81.
14. Metronidazole in the treatment of metastatic brain tumors. Results of a controlled clinical trial / R. Aiken, J. M. Leavengood, J. H. Kim [et al.] // *J. Neurooncol.* – 1984. – V. 2. – P. 105-11.
15. Molenaar R. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis / R. Molenaar // *Br J Neurosurg.* – 2009. – V. 23. – P. 170-178.
16. Outcome of stereotactic radiosurgery for patients with non-small cell lung cancer metastatic to the brain / G. Mariya, Y. Sekizawa, Matsuoka [et al.] // *J Radiat Res (Tokyo).* – 2010. – V. 51. – P. 333-342.
17. Patchell R. A. The management of brain metastases / R. A. Patchell // *Cancer Treat. Rev.* – 2003. – V. 29. – P. 533-540.
18. Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. Clinical article. / D. Kondziolka, H. Kano, GL Harrison [et al.] // *J Neurosurg.* – 2011. – V. 114. – P. 792-800.
19. The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications / S. R. Sharpton, E. K. Oermann, D. T. Moore [et al.] // *Neurosurgery.* – 2014. – V. 74. – N 1. – P. 9-15.
20. Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases / A. V. Gustavo, B. M. Gustavo, C. F. Ellen [et al.] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* – 2009. – V. 28. – P. 1.

**ДИФФУЗИОННЫЕ И ПЕРФУЗИОННЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ В РАННЕЙ ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПРОГНОЗА
СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ
РАДИОХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
РАДИОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ
ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

И.Н. Дыкан, А.Б. Грязов

Цель – определение роли ранней динамической МРТ и МДКТ мультидетекторной компьютерной томографии в определении критериев раннего ответа на СРХ с использованием радиосенсибилизаторов в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга.

Материал и методы. 118 пациентам с метастазами в головной мозг, которым была проведена СРХ с использованием радиосенсибилизаторов, проводилась ранняя динамическая МРТ с определением ИКД и перфузия по данным МДКТ. Первичной опухолью чаще, в 43 % случаев, был немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ). Средний объем опухоли составил 4,4 см³ (от 0,01 до 33 см³). Средняя доза составила 15 Гр (диапазон от 10 до 20 Гр).

У всех пациентов измеряли объем опухоли до и через 1 и 6 недели после проведения радиохирургии. У 20-ти пациентов исследовались показатели ИКД в зоне активного роста опухоли, у 20-ти – в зоне гипоксической пенумбры опухоли, у 16-ти – исследовались гемодинамические показатели по данным перфузии на МДКТ до и через 1 и 6 недели после проведения радиохирургии.

Результаты. К ранним прогностическим факторам успешности лечения было отнесено уменьшение объема метастазов через 1 и 6 недель после проведения радиохирургии с использованием радиосенсибилизаторов, повышение показателей ИКД в зоне гипоксической пенумбры опухоли через неделю и понижение показателей мозгового объема кровотока и линейного кровотока, с повышением показателей времени транзита в зоне активного роста опухоли через 6 недель после радиохирургического лечения по данным перфузии.

Выводы. Ранняя динамическая МРТ и МДКТ с проведением перфузии играют решающую роль в определении критериев раннего ответа на стереотаксическую радиохирургию с

использованием радиосенсибилизаторов в лечении больных с метастатическим поражением головного мозга.

Ключевые слова: метастазы головного мозга, стереотаксическая радиохирургия, радиосенсибилизаторы, МРТ-диффузия, МДКТ-перфузия.

**ДИФУЗІЙНІ І ПЕРФУЗІЙНІ
ПОКАЗНИКИ В РАННІЙ ОЦІНКІ
ЕФЕКТИВНОСТІ
І ПРОГНОЗУ СТЕРЕОТАКСИЧНОЇ
РАДІОХІРУРГІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ
РАДІОСЕНСИБІЛІЗАТОРІВ
В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
З МЕТАСТАТИЧНИМ УРАЖЕННЯМ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

І.М. Дикан, А.Б. Грязов

Мета – оцінка ролі ранньої динамічної МРТ та МДКТ у визначенні критеріїв ранньої відповіді на СРХ з використанням радіосенсибілізаторів в лікуванні хворих з метастатичним ураженням головного мозку.

Матеріал і методи. 118 пацієнтам з метастазами в головний мозок, яким була проведена СРХ з використанням радіосенсибілізаторів, проводилась рання динамічна МРТ з визначенням вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД) та перфузія за даними МДКТ. Первинною пухлиною частіше, в 43 % випадків, був недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ). Середній обсяг пухлини склав 4,4 см³ (від 0,01 до 33 см³). Середня доза склала 15 Гр (діапазон від 10 до 20 Гр).

У всіх пацієнтів вимірювали обсяг пухлини до і через 1 і 6 тижнів після проведення радіохірургії. У 20-ти пацієнтів досліджувалися показники ВКД в зоні активного росту пухлини, у 20-ти – у зоні гіпоксичної пенумбри пухлини, у 16-ти – досліджувалися гемодинамічні показники за даними перфузії на МДКТ до і через 1 і 6 тижнів після проведення радіохірургії.

Результати. До ранніх прогностичних факторів успішності лікування було віднесено зменшення обсягу метастазів через 1 і 6 тижнів після проведення радіохірургії з використанням радіосенсибілізаторів, підвищення показників ВКД в зоні гіпоксичної пенумбри пухлини через тиждень і зниження показників мозкового об'єму кровотоку і лінійного кровотоку, з підвищенням показників часу транзиту в зоні активного росту пухлини через 6 тижнів

після радіохірургічного лікування за даними перфузії.

Висновки. Рання динамічна МРТ з проведенням дифузії і МДКТ з проведенням перфузії, грають вирішальну роль у визначенні критеріїв раннього відповіді на стереотаксичну радіохірургію з використанням радіосенсибілізаторів в лікуванні хворих з метастатичним ураженням головного мозку.

Ключові слова: метастази головного мозку, стереотаксична радіохірургія, радіосенсибілізатори, МРТ-дифузія, МДКТ-перфузія.

**DIFFUSION AND PERFUSION
RATES IN THE EARLY EVALUATION
OF THE EFFECTIVENESS AND
PROGNOSIS OF STEREOTACTIC
RADIO SURGERY USING
RADIOSENSITIZERS
IN THE TREATMENT OF PATIENTS
WITH METASTATIC BRAIN**

I.N. Dykan, A.B. Griazov

Purpose - definition of the role of early dynamic magnetic resonance imaging (MRI) and multidetector computed tomography (MDCT) in determining the criteria for early response to stereotactic radiosurgery (SRS) using radiosensitizers in the treatment of patients with metastatic brain.

Material and methods. 118 patients with brain metastases who underwent SRS using radiosensitizers

conducted early dynamic MRI with the definition of the measured apparent diffusion coefficient (ADC) and multidetector CT-perfusion. Primary tumor often, in 43% of cases was small cell lung cancer (NSCLC). The average tumor volume was 4,4 sm³ (0.01 to 33 sm³). The average dose was 15 Gy (range 10 to 20 Gy).

In all patients, the tumor volume was measured before and 1 and 6 weeks after the radiosurgery. In 20 patients studied indicators measured the ADC in the zone of active tumor growth in 20 - in the area of hypoxic tumor penumbra, in the 16 - to investigate hemodynamic parameters according to the perfusion MDCT before and after 1 and 6 weeks after SRS.

Results. The early predictors of treatment success was attributed a decrease of metastases at 1 and 6 weeks after SRS using radiosensitizers, increasing ADC in the area of hypoxic tumor penumbra in a week and a decrease in indicators of cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF), with increased rates of MTT in the zone of active tumor growth at 6 weeks after treatment according radiosurgical perfusion.

Conclusions. Early dynamic MRI to conduct ADC and MDCT perfusion with carrying out, play a crucial role in determining the criteria for early response to SRS using radiosensitizers in the treatment of patients with metastatic brain.

Keywords: brain metastases, stereotactic radiosurgery, radiosensitizer, MRI diffusion, MDCT perfusion.