

УДК 616.831-006.484-07

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-102-108>

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НАВИГАЦИОННОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТОЙ СТИМУЛЯЦИИ КАК ЭЛЕМЕНТА ПРЕДУЧЕВОЙ ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

<sup>1,2</sup>А. В. Карташев<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Т. Е. Понежа<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Э. В. Гильванова<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>В. Е. Макаров<sup>✉</sup>, <sup>1</sup>Н. В. Ильин<sup>✉</sup>,  
<sup>1</sup>Ю. Н. Виноградова<sup>✉</sup>

<sup>1</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**ВВЕДЕНИЕ:** Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (нТМС) применяется в нейрохирургической практике для выявления функционально важных двигательных зон головного мозга с целью безопасной резекции опухолевого очага. В то же время при планировании лучевой терапии (ЛТ) и определения объема облучения до последнего времени не учитывались функционально значимые зоны топического представительства скелетной мускулатуры в коре головного мозга. В данном исследовании оценивается применение картирования двигательных областей коры головного мозга с помощью нТМС при планировании ЛТ у пациентов со злокачественными глиомами, затрагивающими моторную кору.

**ЦЕЛЬ:** Оценить возможности навигационной транскраниальной магнитной стимуляции в предлучевой подготовке больных с опухолями головного мозга.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В исследование включен 31 пациент с глиомами высокой степени злокачественности, получавший лучевое и/или химиолучевое лечение в РНЦРХТ с 2020 по 2022 г. Медиана наблюдения составил 12,1 мес (3,0–24,5 мес.), при этом все пациенты были прослежены до контрольного, 3-месячного срока наблюдения после окончания курса лучевой терапии. 23 пациента явились на контроль через 6 месяцев (два пациента умерли в период между 3-месячным и 6-месячным контролем).

*Статистика:* анализ выполнялся с применением пакета прикладных программ Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** У трех из 31 пациентов наблюдалось улучшение моторной функции, в то время как у восьми из 31 пациентов она снизилась. Более того, при сравнении предоперационного состояния с состоянием во время контрольных осмотров через шесть месяцев после лучевой терапии, у трех пациентов моторная функция улучшилась, а у восьми — снизилась. Карты моторных зон нТМС перекрывались РТВ на 41,2%. Средняя доза Dmean карт нТМС составила 42,3 Гр (3,7–61,1 Гр) и 37,0 Гр (3,6–55,8 Гр) с ограничением 45 Гр на двигательную зону. Таким образом, средняя доза Dmean по картам моторных зон нТМС была значительно снижена на  $5,3 \pm 3,3$  Гр (14,3%,  $p < 0,05$ ). Средняя доза Dmean по картам нТМС была снижена на  $4,6 \pm 3,5$  Гр (12,8%,  $p < 0,05$ ) до 37,8 Гр. Средний объем карт нТМС, получивших дозу, равную или более 45 Гр и 55 Гр, может быть значительно уменьшен на 11,3% и 8,4% соответственно, при ограничении дозы ( $p < 0,001$ ). На анатомические ОР (органы риска) (хиазма зрительных нервов и ствол мозга) не было оказано никакого влияния в отношении средней дозы Dmean или максимальной дозы с повышением дозы до GTV.

**ОБСУЖДЕНИЕ:** В нашем исследовании было показано, что карты моторных зон нТМС могут быть использованы при планировании ЛТ пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. До настоящего времени первичная моторная кора в качестве ОР у таких пациентов не рассматривалась. Результаты исследования продемонстрировали, что доза по отношению к картам моторных зон нТМС может быть значительно снижена без влияния на лечебные дозы для РТВ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Планирование ЛТ с использованием моторных карт нТМС может помочь снизить дозу излучения на моторную кору при первичной ЛТ, хотя моторная кора представляется морфологически довольно нечувствительной к ЛТ по сравнению с речевыми зонами и зонами когнитивных процессов высокого порядка, такими как височная и лимбическая кора.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** навигационная транскраниальная магнитная стимуляция, лучевая терапия, злокачественные глиомы

\*Для корреспонденции: Карташев Артем Владимирович, e-mail: [arxiator@mail.ru](mailto:arxiator@mail.ru)

Для цитирования: Карташев А.В., Понежа Т.Е., Гильванова Э.В., Макаров В.Е., Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н. Возможности применения навигационной транскраниальной магнитной стимуляции как элемента предлучевой подготовки больных с опухолями головного мозга: пилотное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 4. С. 102–108, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-102-108>.

## POSSIBILITIES OF USING NAVIGATIONAL TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AS AN ELEMENT OF RADIOTHERAPY PREPARATION OF PATIENTS WITH BRAIN TUMORS: A PILOT STUDY

<sup>1,2</sup>Artem V. Kartashev<sup>\*</sup>, <sup>1</sup>Tamara Y. Ponezha<sup>®</sup>, <sup>1</sup>Elina V. Gilvanova<sup>®</sup>, <sup>1</sup>Viktor E. Makarov<sup>®</sup>, <sup>1</sup>Nikolai V. Ilyin<sup>®</sup>,  
<sup>1</sup>Yulija N. Vinogradova<sup>®</sup>

<sup>1</sup>Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after A. M. Granov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

**INTRODUCTION:** Navigational transcranial magnetic stimulation (NTMs) is used in neurosurgical practice to identify functionally important motor areas of the brain for the purpose of safe resection of a tumor focus. At the same time, when planning radiation therapy (LT) and determining the amount of irradiation, until recently, functionally significant zones of topical representation of skeletal muscles in the cerebral cortex were not taken into account. This study evaluates the use of mapping motor areas of the cerebral cortex using NTMs when planning LT in patients with malignant gliomas affecting the motor cortex.

**OBJECTIVE:** To evaluate the possibilities of navigational transcranial magnetic stimulation in the pre-radiation preparation of patients with brain tumors.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 31 patients with gliomas of a high degree of malignancy who received radiation and/or chemoradiotherapy at the RSCRT from 2020 to 2022. The median follow-up was 12.1 months (3.0–24.5 months), while all patients were followed up to the control, 3-month follow-up period after the end of the course of radiation therapy, 23 patients showed up for control after 6 months (two patients died between 3-month and 6-month control).

*Statistics:* analysis was performed using the Statistica 10.0 software (StatSoft, Inc., USA).

**RESULTS:** Three out of 31 patients had improved motor function, while eight out of 31 patients had decreased motor function. Moreover, when comparing the preoperative condition with the condition during control examinations six months after radiation therapy, motor function improved in three patients, and decreased in eight. Maps of motor zones of NTMs overlapped PTV by 41.2%. The average dose of Dmean maps of NTMs was 42.3 Gy (3.7–61.1 Gy) and 37.0 Gy (3.6–55.8 Gy) with a limit of 45 Gy per motor zone. Thus, the average dose of Dmean according to the maps of the motor zones of NTMs was significantly reduced by  $5.3 \pm 3.3$  Gy (14.3%,  $p < 0.05$ ). The average dose of Dmean on NTMs cards was reduced by  $4.6 \pm 3.5$  Gy (12.8%,  $p < 0.05$ ) to 37.8 Gy. The average volume of NTMs cards receiving a dose equal to or greater than 45 Gy and 55 Gy can be significantly reduced by 11.3% and 8.4%, respectively, with dose restriction ( $p < 0.001$ ). Anatomical ORS (optic nerve chiasm and brain stem) were not affected in relation to the average dose of Dmean or the maximum dose with an increase in the dose to GTV.

**DISCUSSION:** In our study, it was shown that maps of the motor zones of NTMs can be used in the planning of LT patients with gliomas of high malignancy. To date, the primary motor cortex has not been considered as an OR in such patients. The results of the study demonstrated that the dose in relation to the maps of the motor zones of NTMs can be significantly reduced without affecting the therapeutic doses for PTV.

**CONCLUSION:** LT planning using NTMs motor maps can help reduce the radiation dose to the motor cortex in primary LT, although the motor cortex appears morphologically rather insensitive to LT compared to speech zones and areas of high-order cognitive processes, such as the temporal and limbic cortex.

**KEYWORDS:** navigational transcranial magnetic stimulation, radiation therapy, malignant gliomas

<sup>\*</sup>For correspondence: Artem V. Kartashev, e-mail: arxiator@mail.ru

**For citation:** Kartashev A.V., Ponezha T.Y., Gilvanova E.V., Makarov V.E., Ilyin N.V., Vinogradova Y.N. Possibilities of using navigational transcranial magnetic stimulation as an element of radiotherapy preparation of patients with brain tumors: a pilot study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022. Vol. 13, No. 4. P. 102–108, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-102-108>.

**Введение.** Конформная лучевая терапия (ЛТ) является общепризнанной методикой в концепции комбинированной терапии больных опухолями головного мозга в принципе и злокачественными глиомами в частности (ЗГ). Основные гистологические подтипы злокачественных глиом — глиобластомы и анапластические астроцитомы [1, с. 803; 2, с. 377]. На сегодняшний момент стандартом лечения пациентов с таким гистотипом опухолей является по возможности максимально безопасная циторедуктивная резекция опухоли с последующим курсом

комбинированной химиолучевой и/или лучевой терапии [3, с. 987; 4, с. 344].

Опухоли, расположенные в непосредственной близости от эloquentных зон, таких как моторная кора, представляют особую сложность в плане лечения. Поскольку радикальное удаление опухоли является одним из основных прогностических признаков увеличения выживаемости, основная задача нейрохирурга — по возможности тотальное удаление опухоли, однако даже микрохирургическая резекция тканей, прилегающих к кортикальным или

субкортикальным моторным структурам, несет риск развития ятрогенных неврологических расстройств [5, с. 1025]. Постоперационные осложнения, такие как гемипарез и/или гемиплегия, являются не только значительным негативным фактором, влияющим на качество жизни пациента, но также непосредственно связаны со снижением общей выживаемости [6, с. 123]. В этой связи такие инструменты нейровизуализации, как предоперационная функциональная магнитно-резонансная томография с BOLD-контрастностью (BOLD-фМРТ), трактография с диффузионно-тензорной визуализацией и интраоперационное электрофизиологическое картирование с прямой электростимуляцией, могут помочь нейрохирургу добиться максимальной резекции опухоли при сохранении неврологической функции [7, с. 65; 8, с. 664; 9, с. 2; 10, с. 941].

При планировании ЛТ опухолей головного мозга радиотерапевты используют весь арсенал возможных визуализационных технологий компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), а также позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) [11, с. 151; 12, с. 487].

При подготовке плана ЛТ проводится стандартная оценка дозы ионизирующего излучения на критические ткани и органы. При облучении головного мозга такими структурами являются ствол головного мозга, зрительные нервы, хиазма зрительных нервов, гипофиз и хрусталики [13, с. 110; 14, с. 100], снижение лучевой нагрузки на данные структуры позволяет понизить вероятность осложнений и побочных эффектов ЛТ.

В современной ЛТ используются методики с модулированной интенсивностью (IMRT), которые помогают доставлять дозу к любым объемам облучаемой мишени, сохраняя при этом участки здоровой ткани вне зоны лучевого воздействия [15, с. 48]. Однако функционально значимые области коры головного мозга, такие как моторная кора, при планировании ЛТ не учитываются.

Нами была разработана (Патент РФ № 2632539)<sup>1</sup> методика предлучевого картирования моторной области, расположенной в непосредственной близости от зоны прецентральной извилины, у пациентов с опухолями головного мозга, в основе которой лежит навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (нТМС). Данную методику можно объединить с ПЭТ, а также с функциональной МРТ, что может стать ценным инструментом повышения безопасности при ЛТ/радиохирургии [16, с. 11883; 17, с. 553; 18, с. 1365; 19, с. 1274; 20, с. 231; 21, с. 24]. Из доступных литературных источников известно, что нТМС продемонстрировала превосходство над методикой фМРТ с BOLD-контрастированием в очерчивании моторных структур в сравнении с интраопера-

ционной электростимуляцией [18, с. 1366; 22, с. 2277].

В связи с этим **целью** данного исследования является систематический анализ возможности снижения дозы облучения на моторную кору при планировании ЛТ у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности, как в стандартных схемах ЛТ, утвержденных Минздравом России в качестве клинических рекомендаций, так и при повышении дозы облучения на область первичной опухоли.

**Материалы и методы.** Информированное согласие получено от каждого пациента. В исследование включен 31 пациент с глиомами высокой степени злокачественности, получавший лучевое и/или химиолучевое лечение в РНЦПХТ им. А. М. Гранова с 2020 по 2022 г. Медиана наблюдения составила 12,1 мес (3,0–24,5 мес), при этом все пациенты были прослежены до контрольного, 3-месячного срока наблюдения после окончания курса лучевой терапии, 23 пациента явились на контроль через 6 мес (два пациента умерли в период между 3-месячным и 6-месячным контролем).

Предлучевое картирование моторной коры с помощью нТМС проводилось в течение месяца после резекции опухоли. В начале картирования трехмерные (3D) контрастно усиленные T1-взвешенные последовательности загружали в систему Nexstim eXimia NBS (версия 4.3; Nexstim Plc., Хельсинки, Финляндия). Для нейронавигации во время картирования моторной зоны проводилось автоматическое совмещение изображений головы пациента и соответствующей последовательности МРТ на основе анатомических ориентиров, с помощью встроенного инфракрасного прибора в сочетании с наголовником с маркерами в виде отражающих сфер [17, с. 554; 18, с. 1366]. Предварительно смазанные гелем поверхностные электроды (Neuroline 720; Ambu, Bad Nauheim, Германия) крепили к мышцам верхних и/или нижних конечностей для регистрации во время стимуляции моторных вызванных потенциалов (MEPs).

В соответствии с существующей практикой сначала определяли моторный порог покоя (гМТ), а затем проводили картирование моторной зоны пораженного опухолью полушария [23, с. 48]. Во время картирования корковых представительств верхней конечности использовали интенсивность 110% гМТ, в то время как при стимуляции представительств, относящихся к мышцам нижней конечности, применяли не менее 130% гМТ. Для различения моторно-положительных и моторно-отрицательных точек проводили ретроспективный анализ. В этом контексте точку стимуляции определяли как моторно-положительную, если амплитуда моторных вызванных потенциалов была больше или равна

<sup>1</sup> Патент № 2632539 С. Способ предлучевой подготовки больных с опухолями в зоне прецентральной извилины головного мозга, Карташев А.В., Виноградов В.М., Кузнецова Е.В.

50 мВ, а задержка начала потенциалов находилась в пределах типичных значений для верхних или нижних конечностей. Соответственно, точка стимуляции считалась моторно-отрицательной, если эти критерии не выполнялись. Моторно-положительные точки стимуляции рассматривали как представителя двигательных зон коры и экспортировали в программу планирования ЛТ, моторно-отрицательные точки стимуляции в дальнейшем в рамках настоящего исследования не использовали.

Моторно-положительные точки нТМС сначала объединяли с контрастно-усиленными Т1-взвешенными последовательностями МРТ в системе оконтуривания (mim maestro компании MIM Software США), планирования ЛТ (XiO® компании Elekta, Швеция). Моторно-положительные точки отображались в виде 3D-объектов. Предоперационные снимки МРТ с объединенными картами моторной зоны также объединяли с послеоперационными снимками КТ и МРТ, которые были получены для планирования ЛТ в клинических условиях. Эти снимки МРТ включали Т1-взвешенные последовательности с использованием и без использования контрастного вещества и последовательности, полученные в режиме инверсионного восстановления с подавлением сигнала от жидкости (FLAIR). Снимки снова объединяли в программном обеспечении ЛТ с использованием функции автоматической регистрации. В случае неточностей проводилась дополнительная регистрация вручную.

После этого карту моторных зон нТМС соответствующего пациента обозначали как орган риска (ОР), таким образом очерчивая все моторно-положительные точки нТМС. Полость резекции с контрастируемым очагом определяли как общий объем (GTV). Кроме того, с целью захвата возможного микроскопического распространения опухоли, к GTV добавляли 2 см, а к поражениям в последова-

По всему объему PTV проводился расчет дозы облучения из расчета, что 98% предписанной дозы должно покрывать не менее 98% запланированного объема (PTV). Для каждого пациента разрабатывались два плана лечения. Первый план рассчитывали без объема нТМС. Затем рассчитывали планы лечения с максимально возможным снижением дозы с учетом картирования нТМС, с граничной дозой для средней дозы (Dmean) 45 Гр, при этом области карт моторных зон нТМС в пределах PTV (перекрытие) не ограничивались при условии отсутствия «горячих» зон облучения более 110% изодозы.

Среднюю дозу (Dmean) для карт моторных зон нТМС, органы риска (хиазма зрительных нервов и ствол мозга) и PTV оценивали для статистики. На фоне повышения дозы определяли Dmean для PTV. Кроме того, рассчитывали пропорциональные перекрытия карт нТМС с уровнями изодозы PTV (90%, 80%, 70%, 50% и 20%). Анализировали гистограммы доза-объем (DVHs) карт моторных зон нТМС, с определенной дозой.

**Статистический анализ.** Все статистические анализы и построение графиков проводили с использованием ПО Statistica (версия 10.0) или SigmaPlot for Windows (версия 12.5). Описательные статистические данные, включая среднее значение, медиану, минимум, максимум и стандартное отклонение, рассчитывали для характеристик пациента и опухоли, а также доз и объемов, исследованных в настоящем исследовании. Для проверки статистической значимости парных выборок использовали критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты.** При сравнительной оценке моторной функции пациентов, измеренной по шкале Британского совета по медицинским исследованиям (BMRC), между состоянием до и после лучевой терапии у 3 из 31 пациентов наблюдалось улучшение

Таблица  
Пространственное отношение карт моторных зон к планируемому объему облучаемой ткани (%)

Spatial ratio of motor zone maps to the planned volume of irradiated tissue (%)

Величина	Карта перекрытия моторной зоны и PTV	Карта перекрытия моторной зоны и 90% изодозы	Карта перекрытия моторной зоны и 80% изодозы	Карта перекрытия моторной зоны и 50% изодозы	Карта перекрытия моторной зоны и 10% изодозы
Среднее	62,3	70,3	78,9	86,3	95,9
Минимум	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Максимум	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Медиана	63,9	72,4	78,6	86,8	100,0

тельности FLAIR — 1 см, соответственно, очерчивая таким клинический объем мишени (CTV). Наконец, клинический объем мишени увеличивали на 0,5 см с учетом движения пациента и незначительных ошибок в настройке, результат представлял собой планируемый объем облучения тканей (PTV).

ние моторной функции, в то время как у 8 человек она снизилась. Карты моторных зон нТМС перекрывались PTV на 41,2% (таблица). Средняя доза Dmean карт нТМС составила 42,3 Гр (3,7–61,1 Гр) и 37,0 Гр (3,6–55,8 Гр) с ограничением 45 Гр на двигательную зону. Таким образом, средняя доза Dmean

по картам моторных зон нГМС была значительно снижена на  $5,3 \pm 3,3$  Гр (14,3%,  $p < 0,05$ ).

Средняя доза Dmean по картам нГМС была снижена на  $4,6 \pm 3,5$  Гр (12,8%,  $p < 0,05$ ) до 37,8 Гр.

Средний объем карт нГМС, получивших дозу, равную или более 45 Гр и 55 Гр, может быть значительно уменьшен — на 11,3% и 8,4% соответственно, при ограничении дозы ( $p < 0,001$ ). На анатомические ОР (хиазма зрительных нервов и ствол мозга) не было оказано никакого влияния в отношении средней дозы Dmean или максимальной дозы с повышением дозы до GTV.

**Обсуждение.** В нашем исследовании было показано, что карты моторных зон нГМС могут быть использованы при планировании ЛТ пациентов с глиомами высокой степени злокачественности. До настоящего времени первичная моторная кора в качестве ОР у таких пациентов не рассматривалась. Результаты исследования продемонстрировали, что доза по отношению к картам моторных зон нГМС может быть значительно снижена без влияния на лечебные дозы для PTV. При оценке потенциального воздействия ЛТ на моторные зоны мозга нами было показано, что не только резекция опухоли несет риск развития неврологического дефекта при лечении внутримозговых поражений, но и само лучевое воздействие. Например, радиохирургическое лечение метастазов головного мозга или артериовенозных мальформаций, находящихся вблизи двигательных или речевых зон, может вызвать неврологический дефицит (до 13,5%), несмотря на снижение дозы в отношении здоровых тканей [24, с. 24; 25, с. 244]. В клинических условиях неврологические нарушения после ЛТ, по-видимому, в основном связаны с перифокальным отеком, возобновлением роста опухоли и лучевым некрозом вблизи моторной коры или корково-спинномозговому пути. Наблюдаемая частота лучевого некроза после дистанционной ЛТ опухолей головного мозга составляет до 24% [26, с. 10]. В соответствии с рекомендациями по проведению количественного анализа влияния на здоровые ткани (QUANTEC) с целью сохранения здоровых тканей, вероятность лучевого некроза составляет от 3 до 5% при дозах от 60 до 72 Гр [27, с. 231]. Поскольку неврологические симптомы не всегда проходят при приеме стероидных препаратов, в патогенезе двигательного дефицита может быть еще один компонент, зависящий от лечения.

При планировании ЛТ первичная моторная кора не определяется как ОР, в отличие от других структур, например, ствола головного мозга или зрительных нервов. И хотя стандартная дистанционная ЛТ морфологически затрагивает как корковые, так и подкорковые структуры, моторные зоны коры при контурировании объемов облучаемых тканей не рассматриваются [28, с. 21; 29, с. 714]. Индуцированная облучением токсичность для центральной нервной системы, вероятно, является вторичной по отношению к нескольким механизмам, включая поврежде-

ние микроциркуляторной части сосудистого русла, разрушение миелинового слоя нервных волокон, уничтожение популяций стволовых клеток и изменение экспрессии цитокинов [30, с. 1234; 31, с. 300]. Кортикальная атрофия, сопоставимая с нейродегенеративным заболеванием, может быть подтверждена на МРТ в течение одного года после ЛТ: у людей и мышц после краниального облучения можно обнаружить аномалии как серого, так и белого вещества [32, с. 883; 33, с. 910]. Однако, поскольку возобновление роста опухоли отмечается в основном в течение 6–12 мес после первичного лечения, а выживаемость пациентов с глиомами высокой степени злокачественности является небольшой, точные данные о случаях нарушения двигательных функций, вызванных облучением, могут быть скрыты.

Для снижения риска возникновения связанных с лечением нарушений нейрохирурги используют интраоперационное картирование с помощью DES [17, с. 889; 18, с. 1365]. Это может привести к более безопасному и полному удалению опухолей мозга, прилегающих к прецентральной извилине или корково-спинномозговому пути, с меньшим периоперационным травмированием, что приводит к лучшему исходу [19, с. 1275; 20, с. 231; 21, с. 1317]. У лучевых терапевтов пока такой возможности нет. Однако механизм нГМС сопоставим с интраоперационной DES, а ее точность позволяет на сегодняшний день стандартно и точно очертить первичную моторную кору. Таким образом, становится возможным определение моторных карт нГМС в качестве ОР и систематический анализ их влияния.

**Заключение.** Планирование ЛТ с использованием моторных карт нГМС может помочь снизить дозу излучения на моторную кору при первичной ЛТ. Моторная кора представляется морфологически довольно нечувствительной к ЛТ по сравнению с речевыми зонами и зонами когнитивных процессов высокого порядка, такими как височная и лимбическая кора [34, с. 500]. Это согласуется с наблюдением, что когнитивные нарушения, затрагивающие память, внимание и управляющие функции, встречаются чаще, чем параличи или сенсорные нарушения. Частота возникновения лучевого некроза значительно связана с общей дозой облучения и проведением химиотерапии [35, с. 8864]. И поэтому риск лучевого некроза, особенно при проведении ЛТ в случае рецидива заболевания, может быть снижен, так как возобновление роста опухоли в большинстве случаев происходит в области первичного опухолевого очага и в полости резекции или рядом с ней [35, с. 8865]. Помимо улучшения соотношения риска и пользы у всех пациентов, модификация планов лечения была продемонстрирована у 82%, а доза на объем облучаемых тканей была снижена у 73%. Однако влияние дозы на моторно-элоквиентные структуры при применении нГМС у пациентов с глиомами высокой степени злокачественности до сих пор не анализировалось.

Таким образом, настоящее исследование является первым, демонстрирующим потенциальную пользу моторного картирования с помощью нТМС при планировании IMRT при глиомах для снижения дозы облучения моторной коры головного мозга, как показано при моторном картировании с помощью нТМС, без влияния на лечебную дозу для РТВ.

#### Сведения об авторах:

**Карташев Артём Владимирович** — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт, старший научный сотрудник, отдел лучевых и комбинированных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: arxiator@mail.ru; SPIN-код 5675–9516; ORCID 0000–0002–6714–6413;

**Понежа Тамара Евгеньевна** — медицинский физик федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: tamara\_ponezha@inbox.ru; ORCID 0000–0002–0901–5175;

**Гильванова Элина Вадимовна** — клинический ординатор федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: masiuka1@yandex.ru; ORCID 0000–0003–2476–6169;

**Макаров Виктор Евгеньевич** — медицинский физик федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: makarovve-med@yandex.ru; ORCID 0000–0003–2454–7353

**Ильин Николай Васильевич** — доктор медицинских наук, врач-радиотерапевт федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: ilyin\_prof@mail.ru; ORCID 0000–0002–8422–0689;

**Виноградова Юлия Николаевна** — доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения, главный научный сотрудник, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: winogradova68@mail.ru; SPIN-код 288560; ORCID 0000–0002–0938–5213.

#### Information about authors:

**Artem V. Kartashev** — Cand. of Sci. (Med.), Radiotherapist, Senior Researcher, Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; Assoc. Prof., Depart. of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, I. I. Mechnikov Northwestern State Medical University; arxiator@mail.ru; ORCID 0000–0002–6714–6413;

**Nikolaj V. Ilyin** — Dr. of Sci. (Med.), Prof., Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; ilyin\_prof@mail.ru; ORCID 0000–0002–8422–0689;

**Tamara Y. Ponezha** — Medical physicist Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; tamara\_ponezha@inbox.ru; ORCID 0000–0002–0901–5175;

**Elina V. Gilvanova** — clinical resident Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; masiuka1@yandex.ru; ORCID 0000–0003–2476–6169;

**Viktor E. Makarov** — Medical physicist Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov; makarovve-med@yandex.ru; ORCID 0000–0003–2454–7353;

**Yuliya N. Vinogradova** — Dr. of Sci. (Med.), Radiotherapist, Head, Depart. of Radiation and Combined Methods of Treatment; Assoc. Prof., Depart. of Radiology, Surgery and Oncology, Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after academician A. M. Granov; winogradova68@mail.ru; ORCID 0000–0002–0938–5213.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — *А. В. Карташев, Ю. Н. Виноградова*; сбор и математический анализ данных — *Т. Е. Понежа, В. Е. Макаров*; подготовка рукописи — *А. В. Карташев, Ю. Н. Виноградова, Э. В. Гильванова, Н. В. Ильин, Т. Е. Понежа, В. Е. Макаров*.

**Author contribution.** All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: *AVK, YuNV* aided in the concept and plan of the study; *TEP, VEM* provided collection and mathematical analysis of data; *AVK, YuNV, EVG, TEP, NVI, VEM* preparation of the manuscript.

**Потенциальный конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflicts of interest.

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках госзадания № 37.8–2021 № 121040200139-1. Разработка функционально-адаптивной радиохирургии опухолей головного мозга путем применения методики функциональной диагностики зон топического представительства скелетных мышц.

**Source of funding.** The study was carried out within the framework of state task No. 37.8–2021 No. 121040200139-1. Development of functional adaptive radiosurgery of brain tumors by applying the technique of functional diagnostics of areas of topical representation of skeletal muscles.

**Соответствие принципам этики:** Для данного дизайна исследования утверждения этическим комитетом не требовалось. Информированное согласие получено от каждого пациента.

**Adherence to ethical standards:** For this design, the approval of the ethics committee was not required.

Поступила/Received: 08.11.2022.

Принята к печати/Accepted: 25.11.2022.

Опубликована/Published: 29.12.2022.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Acta Neuropathol.* 2016. Vol. 131. P. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Forsyth P.A., Roa W.H. Primary central nervous system tumors in adults // *Curr. Treat Options Neurol.* 1999. Vol. 1. P. 377–394. doi: 10.1007/s11940-996-0002-1.
- Stupp R., Mason W.P., van den Bent M.J., Weller M., Fisher B., Taphoorn M.J. et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma // *New Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 987–996. doi: 10.1056/NEJMoa043330
- Van den Bent M.J., Brandes A.A., Taphoorn M.J., Kros J.M., Kouwenhoven M.C., Delattre J.Y. et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951 // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 344–350. doi: 10.1200/JCO.2012.43.2229.

5. Pichlmeier U., Bink A., Schackert G., Stummer W., Group ALAGS. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients // *Neuro-oncology*. 2008. Vol. 10. P. 1025–1034. doi: 10.1215/15228517-2008-052.
6. Rahman M., Abbatematteo J., De Leo E.K., Kubilis P.S., Vaziri S., Bova F. et al. The effects of new or worsened postoperative neurological deficits on survival of patients with glioblastoma // *J. Neurosurg*. 2017. Vol. 127. P. 123–131. doi: 10.3171/2016.7.JNS16396.
7. Berger M.S., Ojemann G.A., Lettich E. Neurophysiological monitoring during astrocytoma surgery // *Neurosurg. Clin. N. Am.* 1990. No. 1. P. 65–80.
8. Kamada K., Todo T., Masutani Y., Aoki S., Ino K., Takano T. et al. Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation // *J. Neurosurg*. 2005. Vol. 102. P. 664–672. doi: 10.3171/jns.2005.102.4.0664
9. Magill S.T., Han S.J., Li J., Berger M.S. Resection of primary motor cortex tumors: feasibility and surgical outcomes // *J. Neurosurg*. 2017. P. 1–12. doi: 10.3171/2017.5.JNS163045.
10. Pirotte B., Voordecker P., Neugroschl C., Baleriaux D., Wikler D., Metens T. et al. Combination of functional magnetic resonance imaging-guided neuronavigation and intraoperative cortical brain mapping improves targeting of motor cortex stimulation in neuropathic pain // *Neurosurgery*. 2008. Vol. 62. P. 941–956. doi: 10.1227/01.neu.0000333762.38500.ac.
11. Jansen EP., Dewit LG., van Herk M., Bartelink H. Target volumes in radiotherapy for high-grade malignant glioma of the brain // *Radiother. Oncol.* 2000. Vol. 56. P. 151–156. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00216-4.
12. Rieken S., Habermehl D., Giesel F.L., Hoffmann C., Burger U., Rief H. et al. Analysis of FET-PET imaging for target volume definition in patients with gliomas treated with conformal radiotherapy // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 109. P. 487–492. doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.043.
13. Emami B., Lyman J., Brown A., Coia L., Goitein M., Munzenrider J.E. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991. Vol. 21. P. 109–122. doi: 10.1016/0360-3016(91)90171-y
14. Kirkpatrick J.P., Marks L.B., Mayo C.S., Lawrence Y.R., Bhandare N., Ryu S. Estimating normal tissue toxicity in radiosurgery of the CNS: application and limitations of QUANTEC // *J. Radiosurg. SBRT*. 2011. Vol. 1. P. 95–107.
15. MacDonald S.M., Ahmad S., Kachris S., Vogds B.J., DeRouen M., Gittleman A.E. et al. Intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiation therapy for the treatment of high-grade glioma: a dosimetric comparison // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* 2007. Vol. 8. P. 47–60. doi: 10.1120/jacmp.v8i2.2423.
16. Morana G., Tortora D., Bottoni G., Puntoni M., Piatelli G., Garibotto F., Barra S., Giannelli F., Cistaro A., Severino M., Verrico A., Milanaccio C., Massimino M., Garrè M.L., Rossi A., Piccardo A. Correlation of multimodal <sup>18</sup>F-DOPA PET and conventional MRI with treatment response and survival in children with diffuse intrinsic pontine gliomas // *Theranostics*. 2020. Vol. 10, No. 26. P. 11881–11891. doi: 10.7150/thno.50598.
17. Krieg S.M., Shiban E., Buchmann N., Meyer B., Ringel F. Presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for recurrent gliomas in motor eloquent areas // *Clin. Neurophysiol.* 2013. Vol. 124. P. 522–527. doi: 10.1016/j.clinph.2012.08.011.
18. Frey D., Schilt S., Strack V., Zduńczyk A., Rosler J., Niraula B. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations // *Neuro-oncology*. 2014. Vol. 16. P. 1365–1372. doi: 10.1093/neuonc/nou110.
19. Krieg S.M., Sabih J., Bulubasova L., Obermueller T., Negwer C., Janssen I. et al. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions // *Neuro-oncology*. 2014. Vol. 16. P. 1274–1282. doi: 10.1093/neuonc/nou007.
20. Krieg S.M., Sollmann N., Obermueller T., Sabih J., Bulubas L., Negwer C. et al. Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation // *BMC Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 231. doi: 10.1186/s12885-015-1258-1.
21. Forster M.T., Hattingen E., Senft C., Gasser T., Seifert V., Szelenyi A. Navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging: advanced adjuncts in preoperative planning for central region tumors // *Neurosurgery*. 2011. Vol. 68. P. 1317–1324. discussion 24–5. doi: 10.1227/NEU.0b013e31820b528c.
22. Sollmann N., Goblirsch-Kolb MF., Ille S., Butenschoen V.M., Boeckh-Behrens T., Meyer B. et al. Comparison between electric-field-navigated and line-navigated TMS for cortical motor mapping in patients with brain tumors // *Acta Neurochir.* 2016. Vol. 158. P. 2277–2289. doi: 10.1007/s00701-016-2970-6.
23. Minniti G., Clarke E., Lanzetta G., Osti M.F., Trasimeni G., Bozzao A. et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis // *Radiat. Oncol. (London, England)*. 2011. Vol. 6. P. 48. doi: 10.1186/1748-717X-6-48.
24. Lunsford L.D., Khan A.A., Niranjan A., Kano H., Flickinger J.C., Kondziolka D. Stereotactic radiosurgery for symptomatic solitary cerebral cavernous malformations considered high risk for resection // *J. Neurosurg*. 2010. Vol. 113. P. 23–29. doi: 10.3171/2010.1.JNS081626.
25. Marks J.E., Baglan R.J., Prasad S.C., Blank W.F. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to dose., time., fractionation and volume // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1981. Vol. 7. P. 243–252. doi: 10.1016/0360-3016(81)90443-0.
26. Marks L.B., Yorke E.D., Jackson A., Ten Haken R.K., Constine L.S., Eisbruch A. et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. P. S10–9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1754.
27. Scoccianti S., Detti B., Gadda D., Greto D., Furfaro I., Meacci F. et al. Organs at risk in the brain and their dose-constraints in adults and in children: a radiation oncologist's guide for delineation in everyday practice // *Radiother. Oncol.* 2015. Vol. 114. P. 230–238. doi: 10.1016/j.radonc.2015.01.016.
28. Lawrence Y.R., Li X.A., el Naqa I., Hahn C.A., Marks L.B., Merchant T.E. et al. Radiation dose-volume effects in the brain // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 76. P. S20–27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.02.091
29. Popp I., Rau A., Kellner E., Reisert M., Fennell J.T., Rothe T., Nieder C., Urbach H., Egger K., Grosu A.L., Kaller C.P. Hippocampus-Avoidance Whole-Brain Radiation Therapy Is Efficient in the Long-Term Preservation of Hippocampal Volume // *Front. Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 714–709. doi: 10.3389/fonc.2021.714709.
30. Belka C., Budach W., Kortmann R.D., Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity—molecular and cellular mechanisms // *Br. J. Cancer*. 2001. Vol. 85. P. 1233–1239. doi: 10.1054/bjoc.2001.2100.
31. Karunamuni R., Bartsch H., White N.S., Moiseenko V., Carmona R., Marshall D.C. et al. Dose-dependent cortical thinning after partial brain irradiation in high-grade glioma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. Vol. 94. P. 297–304. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.026.
32. Nieman B.J., de Guzman A.E., Gazdzinski L.M., Lerch J.P., Chakravarty M.M., Pipitone J. et al. White and gray matter abnormalities after cranial radiation in children and mice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. Vol. 93. P. 882–891. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2293.
33. Seibert T.M., Karunamuni R., Kaifi S., Burkeen J., Connor M., Krishnan A.P. et al. Cerebral cortex regions selectively vulnerable to radiation dose-dependent atrophy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017. Vol. 97. P. 910–918. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.01.005.
34. Ruben J.D., Dally M., Bailey M., Smith R., McLean C.A., Fedele P. Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65. P. 499–508. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.12.002.
35. Combs S.E., Thilmann C., Edler L., Debus J., Schulz-Ertner D. Efficacy of fractionated stereotactic reirradiation in recurrent gliomas: long-term results in 172 patients treated in a single institution // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 8863–8869. doi: 10.1200/JCO.2005.03.4157.