

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ НА УСТАНОВКЕ ГАММА-НОЖ

Ильялов С.Р., Голанов А.В., Банов С.М.

Центр «Гамма-нож», Москва

GAMMA KNIFE RADIOSURGERY OF BRAIN METASTASIS

Ilyalov S.R., Golanov A.V., Banov S.M.

Center "Gamma-Knife", Moscow

АКТУАЛЬНОСТЬ. Улучшение результатов лекарственной терапии злокачественных экстракраниальных опухолей приводит к увеличению выживаемости пациентов. Однако, наличие метастазов в головном мозге (МГМ) ухудшает прогноз в связи с ограниченным арсеналом лечебных методик.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В ретроспективный анализ включены 502 пациента, получившие радиохirurgию на установке «Гамма-нож» (РХГН) в период 2010-2014 гг. В этой группе не было пациентов получивших облучение всего головного мозга или нейрохирургическое лечение. Соотношение мужчин и женщин 1:1,4. Средний возраст - 56 лет (диапазон от 22 до 89 лет). На момент РХГН у 152 (33,1%) пациентов индекс Карновского был ≤ 70 . У 269 пациентов (53,6%) были МГМ радиочувствительных опухолей (РМЖ и НМРЛ). У 101 (20,1%) пациента визуализировался один МГМ, а у 88 (17,5%) – более 10 МГМ. В общей сложности проведено радиохирургическое воздействие на 2782 метастатических очага. 116 пациентам проведено от 2 до 5 сеансов РХГН по поводу локальных рецидивов или в случае развития новых (дистантных) метастазов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На увеличение выживаемости больных влияют хороший функциональный статус (ИК ≥ 80), ограниченный характер метастазирования в головной мозг (менее 4 метастазов), радиочувствительность опухолей и суммарный объем МГМ ≤ 5 см³. Локальные рецидивы отмечены у 22,2% больных. Повторная РХГН при развитии рецидивов приводит к увеличению выживаемости.

ВЫВОДЫ. РХГН с применением Гамма-ножа является методом выбора в лечении одиночных и множественных МГМ из-за хорошей переносимости процедуры, возможности неоднократного применения, высокого локального контроля опухолей и низкого процента осложнений.

PURPOSE. As therapy for systemic cancers improves, an increasing number of patients are developing brain metastases. Their presence worsens the prognosis due to the limited arsenal of treatment methods.

METHOD. The retrospective analysis included 502 patients with brain mets who received Gamma Knife radiosurgery (GKRS) in the period 2010-2014. There weren't patients with whole brain irradiation or neurosurgery in this group. Male/female ratio was 1:1,4. The mean age was 56 years (range 22 to 89 years range). At the time of GKRS in 152 (33.1%) patients had KS ≤ 70 . In 269 patients (53.6%) were brain mets of radiosensitive tumors (breast cancer and NSCLC). In 101 (20.1%) patients visualized one met and 88 (17.5%) more than 10 mets. In total, 2782 brain mets were irradiate. 116 patients received from 2 to 5 sessions GKRS due to local recurrence or distant metastases.

RESULTS. Good performance status (KS ≥ 80), limited brain metastases (less than 4 metastases), the radiosensitivity of tumors and the total volume of brain mets ≤ 5 cm³ to increase overall survival in patients. Local recurrences were observe in 22.2% of patients. The repeated GKRS also improves overall survival.

CONCLUSIONS. GKRS is a method of choice in the treatment of single and multiple brain mets because of the good tolerability of the procedure, the possibility of repeated use, high local tumor control and low rate of complications

KEYWORDS: gamma knife radiosurgery, brain metastasis, tumor control, overall survival.

Вторичные опухоли головного мозга встречаются в 5-10 чаще, чем первичные [1]. В США ежегодно регистрируется до 170 тысяч новых случаев метастатических опухолей мозга [2, 3]. По данным аутопсии от 24 до 45% всех больных раком, имеют интракраниальные метастазы [2, 4, 5]. Развитие метастазов в головном мозге (МГМ), вызывая физические и психические нарушения, приводит к быстрой инвалидизации больных. Симптоматические МГМ встречаются у 8-10% онкологических больных. Частота регистрации МГМ, вероятно, будет возрастать, поскольку об-

щая выживаемость онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием лекарственного лечения [6-8].

Прогноз для жизни больных с множественными метастазами в головной мозг в подавляющем числе случаев пессимистичен и, в среднем, продолжительность жизни не превышает 8-12 месяцев, практически при любом сочетании возможных методов лечения [3]. Порог двухлетней выживаемости преодолевают только 8% таких больных, а 5-летняя выживаемость немногим превышает 2% [9]. Качество жизни пациентов в течение всего этого периода вре-

мени в существенной степени зависит от выбранной тактики лечения.

Основные варианты локализации первичных опухолей, метастазирующих в головной мозг: рак легкого, рак молочной железы, рак толстого кишечника, рак почки, меланома кожи. По данным Shaw E. (1993), каждый третий больной раком легкого или молочной железы, а при меланоме – 3 из 4 пациентов страдают от метастатического поражения мозга [10]. Метастазирование раковых опухолей в головной мозг происходит преимущественно гематогенным путем из первичных или вторичных очагов в легких. Этот процесс коррелирует с объемом локального кровотока: до 80-85% метастазов возникают в больших полушариях мозга, от 10 до 15% – в мозжечке и 3-5% – в стволе мозга [4, 11]. Макроскопически, как правило, МГМ четко отграничены от мозгового вещества и имеют округлую форму. При гистоморфологическом исследовании МГМ также обычно хорошо отграничены от вещества мозга. Преимущественно «механическое» воздействие метастазов на мозговую ткань (в отличие от диффузного роста глиобластом) отмечает Корниенко В.Н. (2006), на основании сравнения данных диффузионно-взвешенной МРТ [12]. Siomin V. et al (2005) отмечают возможную инфильтрацию прилежащей ткани, особенно в случае мелкоочагового рака легкого и меланомы, или микроскопические отсеки раковых клеток, не выявляемые визуально [5]. Наличие кистозного компонента может быть обусловлено некрозом, скоплением измененного кератина (сквамозноклеточные раки) или повышенной секрецией слизи (аденокарциномы). К кровоизлияниям более всего склонны МГМ меланомы и хориокарциномы, несколько реже – почечно-клеточного рака и бронхогенных карцином, но т.к. бронхогенные метастазы встречаются значительно чаще, то они являются ведущей причиной развития геморрагий [11].

Течение заболевания у пациентов с МГМ носит, в большинстве случаев, агрессивный характер. Почти у 80% пациентов имеются множественные (>3 очагов) МГМ на момент постановки диагноза, и, примерно, 10-15% метастатических очагов находятся в глубинных отделах головного мозга. У этих пациентов часто имеются клинические проявления неврологической и когнитивной дисфункции, поэтому улучшение функционального статуса и качества жизни так же важно, как и увеличение общей выживаемости (ОВ). Прогноз у пациентов с МГМ остается плохим: медиана ОВ не превышает одного месяца без лечения [13;14].

Химиотерапия в этой группе пациентов имеет недостаточную эффективность из-за ограниченного проникновения большинства лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер. Однако, как отмечает Peereboom D.M (2005) химиотерапия, безусловно, остается одним из основных видов лечения первичного очага и экстракраниальных ме-

тастазов большинства видов экстракраниальных злокачественных опухолей [15].

Хирургическое лечение и облучение всего головного мозга (ОВГМ) до сих пор остаются основными методами лечения пациентов с МГМ [16, 17]. Хирургия, как правило, быстро снижает клинические проявления масс-эффекта и обеспечивает возможность проведения гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли [16, 18]. Однако проведение оперативного вмешательства не всегда возможно, особенно у пациентов с плохим функциональным статусом по шкале Карновского (ИК) ≤ 70 , с множественным метастатическим поражением головного мозга или в случае расположения метастазов в функциональных зонах мозга [19, 20]. Рецидивы метастазов в месте операции встречаются от 10% до 50% случаев [21, 22]. ОВГМ назначается в самостоятельном варианте лечения, или как адъювантное лечение после хирургического или радиохирургического лечения. Проведение ОВГМ обеспечивает контроль как видимых МГМ, так и микрометастазов [23, 24]. Последнее обстоятельство играет, по мнению некоторых специалистов, еще и «профилактическую» роль, хотя подобный подход обоснован, по-видимому, только при мелкоочаговом раке легкого [4, 25]. ОВГМ проводится чаще всего в суммарной очаговой дозе 20 Гр за 5 фракций, 30 Гр за 10 или 15 фракций и 40 Гр за 15 или 20 фракций [5]. В среднем, выживаемость пациентов после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте составляет около четырех месяцев и 6-9 месяцев в случае проведения комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) [13, 26-28].

Стереотаксическая радиохirurgия обеспечивает за одну лечебную сессию селективное облучение небольших по объему внутричерепных патологических очагов с минимизацией облучения окружающих нормальных тканей мозга [29-31]. Радиохirurgия становится методом выбора для лечения одиночных и множественных МГМ из-за хорошего локального контроля опухоли и низкого процента осложнений [30, 32].

В настоящем исследовании проведен анализ результатов лечения пациентов с МГМ, получивших радиохирургическое лечение на аппарате Гамма-нож (РХГН) в самостоятельном варианте лечения.

Характеристика пациентов.

Всего в ретроспективный анализ включены пациенты, получившие РХГН лечение в Центре «Гамма-нож» в период 2010-2014 гг. С учетом целей данного исследования, пациенты, которые получили ОВГМ или хирургическое лечение до или после РХ были исключены из анализа. В общей сложности, включены в анализ 502 пациента: 211 мужчин и 291 женщина со средним возрастом 56 лет (диапазон от 22 до 89 лет). До проведения РХГН у 152 (33,1%) пациентов ИК был ≤ 70 . В исследуемой группе у 269 (53,6%) пациентов были МГМ радиочувствительных опухолей: рак молочной железы

(РМЖ) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). У 101 (20,1%) пациента визуализировался один МГМ, а у 88 (17,5%) – более 10 МГМ на момент проведения топометрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед РХ. В общей сложности проведено радиохирургическое лечение 2782 метастатических очагов. Большинству пациентов (n=386) один сеанс РХГН, остальные пациенты (n=116) получили от 2 до 5 сеансов РХГН по поводу локальных рецидивов или в случае развития новых (дистантных) метастазов. Эти пациенты так же включены в анализ.

Всем пациентам проводили МРТ каждые 3 месяца после радиохирургического лечения. Локальный контроль опухолевого очага определялся как отсутствие увеличения (>10%) первоначально облученного очага по данным МРТ. Для дифференциальной диагностики рецидива или радионекроза применялись СКТ-перфузия и/или ПЭТ с фтордезоксиглюкозой или фторхолином.

Радиохирургическая техника.

Всем пациентам под местной анестезией выполнялась фиксация стереотаксической рамы с последующим проведением топометрической магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ). Применялась МРТ с контрастным усилением с толщиной сканирования 1 мм. Для планирования использовались программы Gamma Plan Wizard 5.34 (до мая 2011) и Gamma Plan 10.1 (с 2011). Облучение проводилось на аппаратах Leksell Gamma Knife C (до мая 2011) и Leksell Gamma Knife Perfexion (с 2011). Средняя краевая доза была 21 Гр (диапазон, 15-24) в большинстве случаев по 50%-ой изодозе.

Статистические методы.

Анализируемыми клиническими событиями были:

- Общая выживаемость: время от проведения РХ по поводу первично выявленных МГМ до даты последнего наблюдения или смерти.

- Выживаемость без локального рецидива: время от даты проведения РХ до даты развития рецидива в облученном очаге.

- Выживаемость без дистантного метастазирования: время от проведения РХ до даты регистрации новых метастазов вне зоны облучения.

Анализ общей выживаемости был проведен с применением метода Каплана-Мейера, а различия между группами рассчитывались с помощью лог-рангового критерия. Данные для пациентов, которые были живы на момент последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные. Регрессионная модель пропорциональных рисков применялась для определения отношения рисков (ОР) потенциальных прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость, локальные рецидивы и развитие дистантных метастазов.

Весь статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения MedCalc (версия 15), р-значение меньше 0,05 считалось статистически значимым.

Общие результаты радиохирургического лечения.

На момент окончания анализа 57 (23,1%) пациентов продолжают наблюдаться, а 189 (76,8%) пациентов умерли. Среднее время наблюдения - 10,6 месяцев (диапазон 0,2-47,2 месяцев). Медиана общей выживаемости - 8,6 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) 7,0-10,0). Общая выживаемость на сроках 12 и 24 месяца составила 37,6% и 19,1% соответственно.

Развитие новых – дистантных метастазов (ДМ) зарегистрировано у 164 (49,5%) пациентов. Медиана развития ДМ – 8,8 месяцев (95% ДИ 7,3-10,6). Выживаемость без развития ДМ на сроке 12 и 24 месяца составляет 38,9% и 24,3% соответственно. Контроль роста облученных метастазов отмечен у 77,8% больных (рис 1, рис. 2).

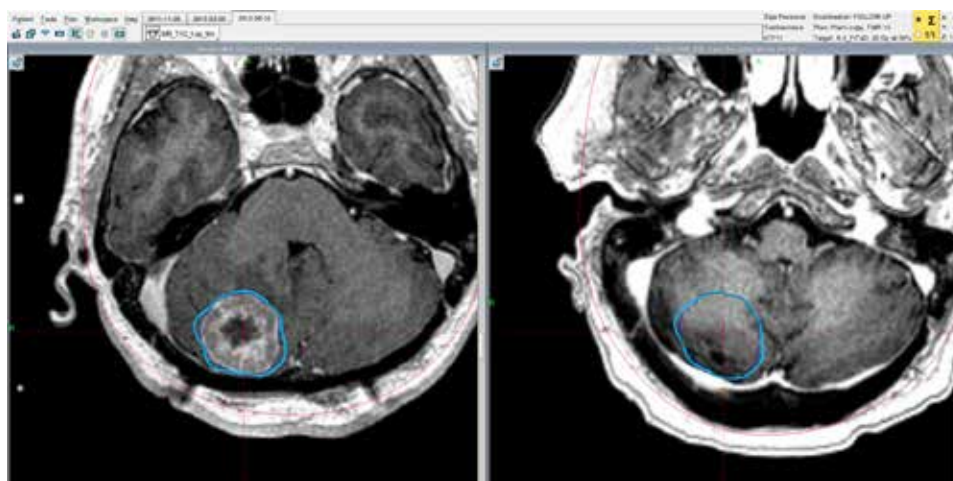


Рис. 1.

Метастаз рака молочной железы. На момент РХГН (слева), контроль роста на протяжении 1.5 года после РХГН (б)

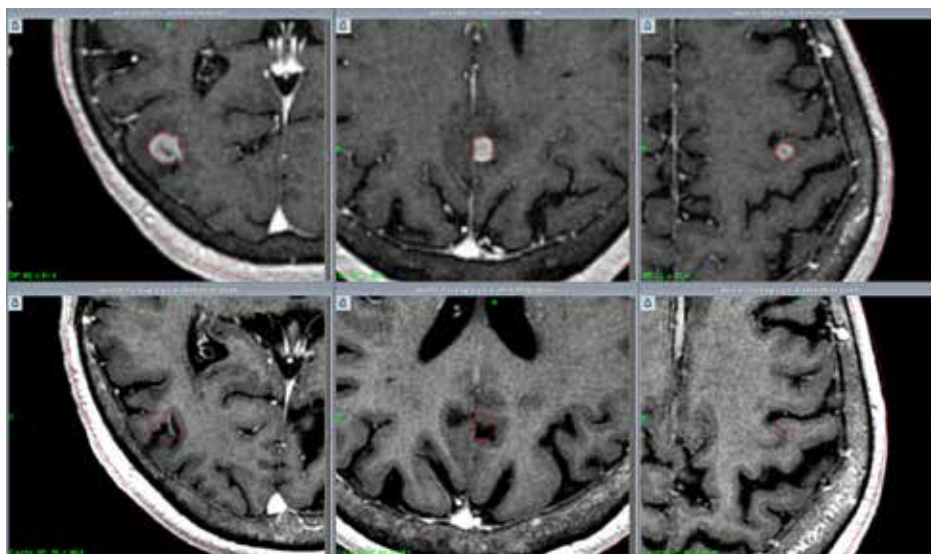


Рис. 2.
Множественные метастазы меланомы. На момент РХГН (верхний ряд), регресс контроль роста на протяжении 1.5 года после РХГН (нижний ряд)

Клинический эффект от РХГН зависит от многих факторов: размеров опухоли, ее гистологии, локализации в головном мозге, исходного наличия перифокального отека и его выраженности, предписанной дозы и других в различных сочетаниях.

Полный ответ на РХГН в виде регресса опухоли и перифокального отека отмечается в 34.8% случаев (рис. 3). Еще в 64.9% случаев ответ является частичным – опухоль уменьшается в размерах, отек может регрессировать полностью или в значительной степени (рис. 4). Эти изменения отчетливо проявляются

в первые 3-6 месяцев наблюдения. Такая динамика приводит также и к полному исчезновению или значительному регрессу фокальной и общемозговой неврологической симптоматики и является решающим фактором для сохранения неврологического качества жизни у пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Особенно актуальным это является при локализации метастазов в функционально значимых и хирургически недоступных зонах головного мозга, где даже небольшие метастазы могут вызывать раннюю и стойкую инвалидизацию больных.

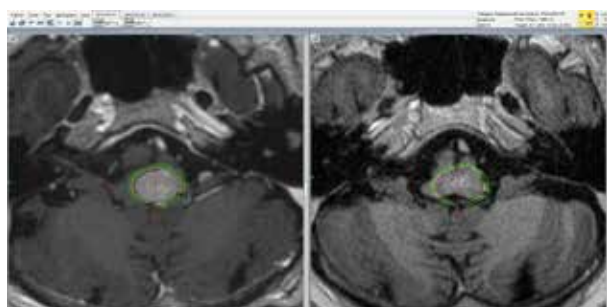


Рис. 3.
Метастаз рака молочной железы в продолговатый мозг. Полный ответ в виде исчезновения метастаза и регресса перифокального отека. На момент РХГН (слева), через 1 месяц после РХГН (справа)

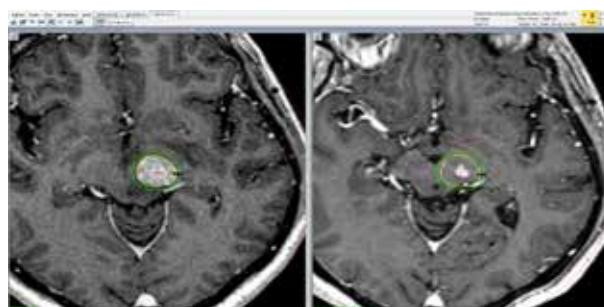


Рис. 4.
Метастаз рака молочной железы в левой ножке мозга. Частичный ответ в виде значительного уменьшения размеров патологического очага, регресса перифокального отека и локального масс-эффекта. На момент РХГН (слева), через 3 месяца после РХГН (справа)

В очень редких случаях (0.3%) локальный эффект после радиохирургии может практически отсутствовать: отмечается кратковременная стабилизация размеров опухоли и раннее развитие рецидива (рис. 5). Механизм такой резистентности к радиохирургии

не ясен, тем более, что он может отмечаться на фоне удовлетворительного контроля роста других МГМ. Более того, подобные метастазы отличаются упорным рецидивированием не только после радиохирургии, но и после прямого хирургического удаления.

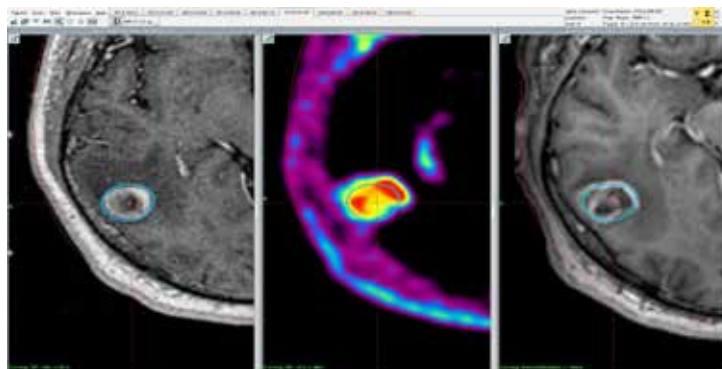


Рис. 5.

Метастаз почечноклеточного рака в правой височной доле. Отсутствие ответа на радиохирургическое воздействие. На момент РХГН (слева), ПЭТ с фторхолином через 6 месяцев после СРХГН (в центре), МРТ через 7 месяцев после СРХГН (справа)

Локальные рецидивы (ЛР) зарегистрированы у 72 (22,2%) пациентов. У 84,7% пациентов этой группы локальный рецидив происходит в течение первых 12 месяцев, а у 15,3% - в период от 12 до 24 месяцев. Медиана времени развития локального рецидива – 6,9 месяцев (95% ДИ 5,9-8,2). Локальные рецидивы зарегистрированы у 72 (22,2%) из 324 пациентов, получивших РХГН лечение и имеющих сведения в базе данных о наличии/отсутствии локального рецидива. В однофакторном анализе статистически значимыми факторами локального рецидива являются: суммарный объем МГМ (ОР-0,4996; 95%ДИ 0,3145-0,7937; $p=0,0033$), объем максимального очага МГМ (ОР-0,3731; 95%ДИ 0,2335-0,5963; $p<0,0001$) и МГМ радиочувствительных опухолей (ОР-0,5561; 95%ДИ 0,3371-0,9172; $p<0,0114$). В многофакторном анализе с более низкой частотой локальных рецидивов ассоциированы объем максимального очага менее 4 см³ (ОР-0,203; 95%ДИ 0,0751-0,5486; $p<0,0018$) и МГМ радиочувствительных опухолей (ОР-0,359; 95%ДИ 0,1920-0,6173; $p<0,0114$). Вероятность про-

долженного роста ранее облученных метастазов, по данным разных исследователей сильно отличается, и может составлять от 4% через 10 месяцев наблюдения после РХГН до 32% через 6 месяцев [37;38]. Принципиальным моментом является возможность, в большинстве случаев, их повторного облучения (как после ранее проведенной РХГН, так и после ОВГМ)[39]. При этом важно заранее оценить, как эффективность ранее проведенной РХГН, так и прогноз дальнейшего течения заболевания. При невозможности повторной РХГН рецидивирующих метастазов, в первую очередь, из-за больших размеров с развитием масс-эффекта и усугублением неврологических симптомов, следует рассматривать целесообразность хирургического удаления патологического очага (рис. 5, рис. 6). Необходимость нейрохирургического вмешательства возникает примерно у 6% больных с признаками продолженного роста опухоли или развития лучевого некроза после РХГН, причем у 9 из 10 этих больных, отмечается именно продолженный рост метастазов [40, 41].

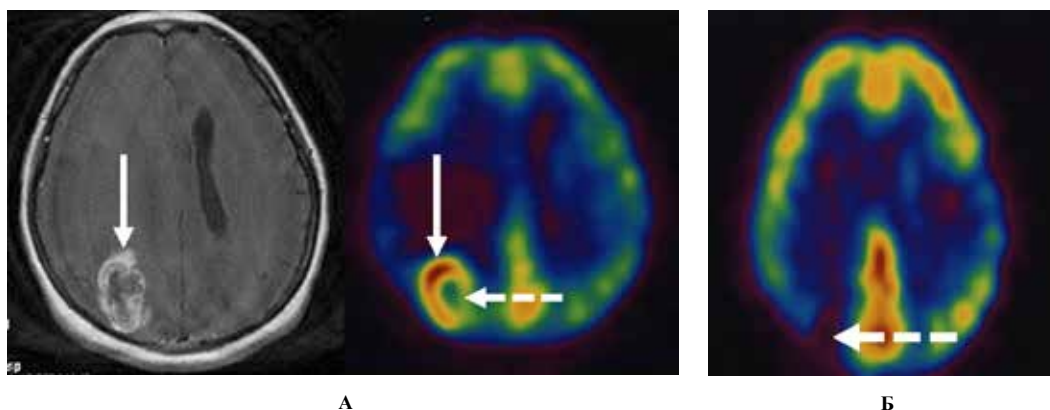


Рис. 5.

а) Рецидив метастаза немелкоклеточного рака через 16 месяцев после РХГН. На МРТ с контрастным усилением (слева) крупный патологический очаг (сплошная стрелка), с перифокальным отеком и масс-эффектом. Очаг гиперметаболизма (сплошная стрелка) по данным ПЭТ с ФДГ (справа) соответствует росту метастаза, отсутствие фиксации ФДГ - зоне некроза (пунктирная стрелка).
б) ПЭТ с ФДГ через 2 месяца после хирургического удаления рецидива опухоли. В месте операции - зона аметаболизма глюкозы

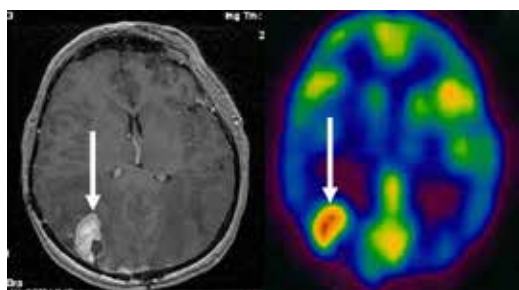
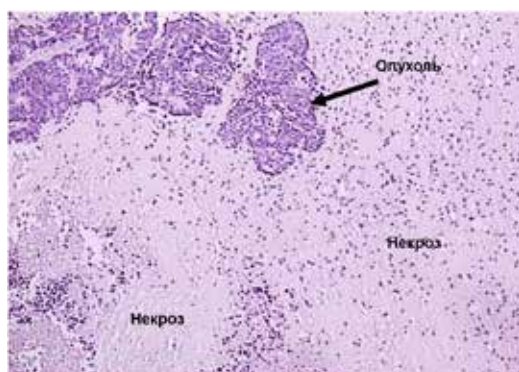


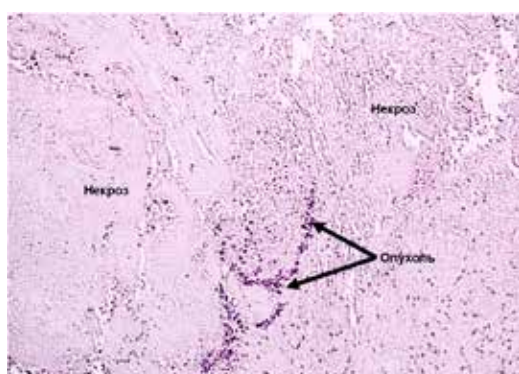
Рис. 6.

Та же пациентка. Рецидив метастаза через 9 месяцев после его хирургического удаления. На МРТ с контрастным усилением визуализируется патологический очаг по периферии послеоперационной полости. ПЭТ с ФДГ визуализирует зону гиперфиксации радиофармпрепарата, соответствующую рецидиву (сплошная стрелка)

Биопсия удаленных опухолей выявила два варианта патоморфологических изменений: 1) наличие на фоне лучевого некроза основной массы опухоли крупных конгломератов жизнеспособных опухолевых клеток, являвшихся источником продолженного роста; 2) наличие среди основной массы некротической ткани мелких разрозненных опухолевых клеток, вероятно неспособных к дальнейшему росту (рис. 7).



А



Б

Рис. 7.

Та же пациентка. Биопсия после повторного удаления рецидива опухоли. а) на фоне обширных участков лучевого некроза выявляются крупные фрагменты жизнеспособной опухолевой ткани (указано стрелкой), б) на фоне обширных участков лучевого некроза выявляются разрозненные опухолевые клетки (окраска гематоксилином эозином, x 200)

Анализ клинических факторов, влияющих на общую выживаемость.

Проведена оценка влияния клинических факторов (возраст, срок развития МГМ от момента регистрации онкологического диагноза, индекс Карновского (ИК), число МГМ, максимальный объем очага, морфология МГМ) в отношении общей выживаемости (ОВ).

В целом по группе преобладали пациенты с ИК ≥ 80 ($n=307$, 62,0%). Медиана выживаемости больных в группах ИК ≥ 80 и ИК ≤ 70 составляет 11,6 и 4,1 месяцев соответственно (рисунок 2). Общая выживаемость больных на сроках 12 и 24 месяцев составила 48,8% и 25,6% группе пациентов с ИК ≥ 80 против 16,9% и 0% у пациентов с ИК ≤ 70 . Таким образом, выживаемость больных в группе пациентов с хорошим функциональным статусом (ИК ≥ 80) выше, чем в группе больных с ИК ≤ 70 (ОР 0,4428; 95% ДИ 0,2959 - 0,6624; $p < 0,0001$).

В группе незначительно преобладали пациенты с множественным (>3 очагов) метастатическим поражением головного мозга ($n=259$; 51,5%). Медиана выживаемости больных в группах с ограниченным (≤ 3 очагов) и множественным (>3 очагов) метастатическим поражением головного мозга составляет 12,5 и 6,4 месяцев соответственно, (рисунок 3). ОВ больных на сроках 12 и 24 месяцев составила 50,6% и 27,4% в группе пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга против 26% и 13,6% у пациентов с множественным метастатическим поражением. Таким образом, выживаемость больных в группе больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга выше, чем в группе с множественными МГМ (ОР 0,6344, 95% ДИ 0,4764-0,8447, $p=0,0017$).

В проведенном анализе преобладали пациенты с радиочувствительными опухолями: аденокарцинома молочной железы, легкого и плоскоклеточный рак легкого присутствовали у 269 (53,6%) пациентов. Медиана выживаемости больных в группах МГМ радиочувствительных (РМЖ, НМРЛ) и радиорезистентных опухолей: рак почки (РП), колоректальный рак (КРР), меланома, составила 11,6 и 7,2 месяцев, соответственно. ОВ больных на сроках 12 и 24 месяцев составила 49,8% и 32,5% в группе радиочувствительных опухолей против 26,2% и 7,2% в группе пациентов с радиорезистентными опухолями. Таким образом, ОВ больных в группе радиочувствительных опухолей выше, чем в группе больных с радиорезистентными опухолями (ОР 0,5816; 95% ДИ 0,4361-0,7756; $p=0,0027$). Этот факт отражает высокую чувствительность РМЖ и НМРЛ к ионизирующей радиации и низкую способность к репарации лучевых повреждений.

В исследуемой популяции пациентов преобладали пациенты с суммарным объемом МГМ $>5\text{см}^3$ ($n=275$; 55,0%). Медиана выживаемости больных в группах с суммарным объемом МГМ $\leq 5\text{см}^3$ и более 5см^3 составила 13,3 и 7,7 месяцев соответственно.

ОВ пациентов в группе с суммарным объемом МГМ ≤ 5 см³ на сроках 12 и 24 месяцев составила 51,1% и 27% против 26,6% и 14,3% в группе пациентов с суммарным объемом более 5 см³ месяцев. Таким образом, выживаемость больных в группе больных с суммарным объемом МГМ ≤ 5 см³ выше, чем в группе больных с суммарным объемом МГМ более 5 см³ (ОР-0,7328, 95% ДИ 0,5506 - 0,9754, $p=0,0317$). В результате многофакторного анализа только МГМ радиочувствительных опухолей, ограниченное метастатическое поражение головного мозга и хороший функциональный статус являются факторами, ассоциированными с лучшей ОВ пациентов с МГМ (табл. 1). Возраст пациентов, срок развития МГМ и объем максимального очага не имеют достоверного влияния на ОВ.

Анализ клинических факторов, влияющих на локальный рецидив

ЛР зарегистрированы у 72 (22,2%) из 324 пациентов, получивших РХГН лечение и имеющих сведения в базе данных о наличии/отсутствии ЛР. В однофакторном анализе статистически значимыми факторами локального рецидива являются: суммарный объем МГМ (ОР-0,4996; 95%ДИ 0,3145-0,7937; $p=0,0033$), объем максимального очага МГМ (ОР-0,3731; 95%ДИ 0,2335-0,5963; $p<0,0001$) и МГМ радиочувствительных опухолей (ОР-0,5561; 95%ДИ 0,3371-0,9172; $p<0,0114$). В многофакторном анализе с более низкой частотой ЛР ассоциированы объем максимального очага менее 4 см³ (ОР-0,203; 95%ДИ 0,0751-0,5486; $p<0,0018$) и МГМ радиочувствительных опухолей (ОР-0,359; 95%ДИ 0,1920-0,6173; $p<0,0114$).

Влияние повторного радиохирургического лечения при интракраниальных рецидивах на общую выживаемость.

Интракраниальные рецидивы в целом по группе выявлены у 197 пациентов. Только ЛР или развитие только ДМ отмечались у 31 и 125 пациентов соответственно. Одновременное развитие ЛР и ДМ

зарегистрированы у 41 пациента. Из всей группы пациентов с первым интракраниальным рецидивом у 98 пациентов проведено повторное радиохирургическое лечение, а 99 - не получили радиохирургического лечения. Отказ от проведения повторной радиохирургии частично обусловлен либо наличием противопоказаний к проведению РХ (диссеминация процесса в мозг или низкий функциональный статус), либо проведением другого лечения (операция, ОВГМ, химиотерапия). Медиана ОВ в случае проведения повторной РХ при наличии интракраниального рецидива составила 19,6 (95% ДИ 16,1-26,9) месяцев, а в группе, где радиохирургия не проводилась - 9,6 (95% ДИ 7,6 - 13,3) месяцев. ОВ больных с интракраниальным рецидивом на сроках 12 и 24 месяцев в группе однократной РХГН составила 34,9% и 14,7% против 73,5% и 38,4% у пациентов с повторной РХГН. Таким образом, в группе проведения повторных РХГН в случае развития интракраниальных рецидивов отмечается увеличение выживаемости и снижения риска смерти (ОР- 0,4026, 95% ДИ 0,2381-0,6809).

Обсуждение.

Проведенное одноцентровое ретроспективное исследование подтверждает данные, показывающие эффективность применения радиохирургии в самостоятельном варианте для лечения пациентов с МГМ [31].

Медиана выживаемости в целом по группе составляет 8,6 месяцев после радиохирургического лечения и превосходит медиану выживаемости пациентов с хорошим функциональным статусом, одиночным метастазом в головном мозге после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте и приближается по величине к медиане выживаемости пациентов после современных хирургических методов лечения и ОВГМ при одиночных метастазах [28, 42].

Имеющиеся серии исследований [43, 44] показывают преимущество радиохирургического лечения

Таблица 1.

Результаты регрессионного анализа клинических факторов, влияющих на общую выживаемость больных с метастатическим поражением головного мозга

Показатели	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ для ОР	Р	ОР	95% ДИ для ОР	Р
Индекс Карновского: (≥ 80 / ≤ 70)	0,4428	0,2959-0,6624	$<0,0001$	0,3935	0,2429-0,6376	0,0002
Число МГМ (≤ 3 / >3)	0,6344	0,4764-0,8447	0,0017	0,6138	0,3993-0,9943	0,0269
Суммарный объем МГМ: (≤ 5 см ³ / >5 см ³)	0,7328	0,5506-0,9754	0,0317	0,6812	0,3627-1,2795	0,235
Морфология МГМ: (РМЖ, НМРЛ / Меланома, КРР, РП)	0,5816	0,4361-0,7756	0,0001	0,5422	0,3642-0,8071	0,0027

в отношении увеличения выживаемости если у пациента исходно хороший функциональный статус (ИК ≥ 80). Проведенное исследование показывает более высокую медиану ОБ у больных с хорошим функциональным статусом в сравнении с пациентами с ИК ≤ 70 .

Многие потенциальные прогностические факторы и прогностические системы общей выживаемости пациентов с МГМ были достаточно хорошо исследованы [45]. Тем не менее, в отношении факторов прогноза остаются спорные мнения, особенно в случае проведения различных методов лечения: операции, ОБГМ, радиохирургического или комбинированного лечения [20, 42, 46-48].

Набор прогностических факторов значительно варьирует в различных исследованиях [24]. Основные факторы прогноза лучшей выживаемости включают в себя возраст, хороший функциональный статус (ИК ≥ 80), контроль первичного очага, отсутствие экстракраниальных метастазов. В противоположность этому, количество и/или суммарный объем МГМ, возможно, имеют меньшее значение для общей выживаемости.

Результаты представленного исследования согласуются с данными об отсутствии влияния возраста на результаты радиохирургического лечения [49, 50]. Однако отдельные авторы нашли различие выживаемости между группами пациентов разного возраста [20, 51].

Также данные проведенного исследования не подтверждают лучшую общую выживаемость женщин после радиохирургического лечения, показанные в исследовании Serizawa и полностью согласуются с данными Lagerwaard об отсутствии значения влияния пола на общую выживаемость [26, 32, 52].

Результаты проведенного исследования полностью согласуются с данными о лучшей выживаемости пациентов с ограниченным (≤ 3 очагов) метастатическим поражением головного мозга [42, 51]. Многие сообщения показывают, что множественное (≥ 3 очагов) метастатическое поражение, как правило, ассоциируется с более короткой общей выживаемостью [20, 53]. Вследствие этого, большинство радиохирургических центров ограничивают показания для проведения радиохирургии у пациентов с наличием не более 4-5 МГМ с дальнейшим проведением ОБГМ. Однако применение ОБГМ в этой ситуации является весьма спорным, поскольку данные проведенного исследования показали лучшую выживаемость в случае применения повторной радиохирургии при развитии интракраниальных рецидивов.

Ретроспективный мультицентровой анализ, проведенный Serizawa показал, что медиана общей выживаемости больных в группах с 3-4 и с 4-10 МГМ идентична [31]. Следует отметить, что в приведенных исследованиях доля пациентов с низким функцио-

нальным статусом (≤ 70) и прогрессией системного заболевания была минимальна, что, вероятно, нивелирует влияние множественного метастатического поражения на общую выживаемость.

Аналогично, в исследовании Karlsson не обнаружено существенных различий в общей выживаемости после радиохирургического лечения между пациентами с 2, 3-4, 5-8, или >8 МГМ [51]. Многие исследователи подчеркивают, что контроль системного заболевания гораздо важнее для выживания пациента, чем количество МГМ.

В отношении морфологии первичной опухоли, как прогностического фактора общей выживаемости, существуют различные мнения [20, 48]. В представленном исследовании, морфология МГМ является важным фактором прогноза общей выживаемости. Пациенты с МГМ радиочувствительных опухолей (РМЖ и НМРЛ) имеют лучшую выживаемость, чем пациенты с радиорезистентной морфологией МГМ (меланома, РП, КРР). В отдельных исследованиях не найдено влияние морфологии МГМ на выживаемость после исключения пациенток с РМЖ, поскольку эта группа пациентов имеет лучшую ОБ. В представленном исследовании исключение из анализа пациенток с РМЖ сохраняет статистическое различие ($p=0,0046$) общей выживаемости у больных с различной морфологией МГМ, с худшей медианой общей выживаемости при меланоме 5,2 месяца и лучшей медианой ОБ 9,9 месяцев при НМРЛ.

В отдельных работах показано, что суммарный объем МГМ, объем максимального очага и краевая доза может коррелировать с общей выживаемостью и локальным контролем облученного очага [54]. По результатам проведенного исследования в однофакторном анализе суммарный объем МГМ менее 5 см³ ассоциирован с более длительной медианой выживаемости, однако этот факт не подтвержден данными многофакторного анализа.

Результаты проведенного регрессионного анализа (Cox) в настоящем исследовании подтверждают, что хороший функциональный статус (ИК ≥ 80), ограниченное (≤ 3 очагов) метастатическое поражение головного мозга и радиочувствительная гистология первичного очага (НМРЛ, РМЖ) являются значимыми факторами прогноза лучшей общей выживаемости пациентов с МГМ (табл. 1).

Практически все исследования проведены у пациентов с ограниченным (≤ 3) метастатическим поражением головного мозга. В этой группе больных результаты радиохирургического лечения представленного исследования практически идентичны результатам, представленным Serizawa [31] и Aoyama [54].

По своей структуре представленное исследование является ретроспективным и включает пациентов с низким функциональным статусом и распространенным экстракраниальным поражением. В этих условиях число МГМ является важным прогностическим фактором, как ОБ, так и развития

ДМ в исследуемой популяции больных. Однако это положение требует проверки в дальнейших проспективных исследованиях.

Заключение. Результаты проведенного анализа показали эффективность радиохирургического лечения в целом по группе пациентов с МГМ.

Локальный контроль МГМ достигнут у 77,8% пациентов, с медианой общей выживаемости 8,6 месяцев и общей выживаемостью на сроках 12 и 24 месяца 37,6% и 19,1% соответственно.

Наибольшее увеличение медианы общей выживаемости достигается у пациентов с хорошим функциональным статусом, ограниченным метастатическим поражением головного мозга и МГМ радиочувствительных опухолей.

Повторное проведение радиохирургического лечения в случае развития интракраниальных рецидивов обеспечивает лучшие показатели выживаемости в сравнении с другими методами лечения.

Литература

1. Varlotto J, Flickinger J, Niranjan A. et al. Analysis of tumor control and toxicity in patients who have survived at least one year after radiosurgery for brain metastases // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 57, 2, 452-64, 2003.
2. Brem S., Panatier J.G. An era of rapid advancement: diagnosis and treatment of metastatic brain cancer//*Neurosurgery (Suppl)*; vol. 57 (5) November 2005).
3. Prasad D. Gamma Knife Surgery and Microsurgery: a comparison of published results// *University of Virginia*, December 2002, 647-54, 1996.
4. Gavrilovic I., Posner J. Brain metastasis: epidemiology and pathophysiology//*J Neuro-Oncology* 75:5-14; 2005.
5. Siomin V, Vogelbaum M, Kanner A. et al. Posterior fossa metastases: risk of leptomeningeal disease when treated with stereotactic radiosurgery compared to surgery//*Journal of neuro-oncology*, 67, 1-2, 115-21, 2004.
6. Klos KJM, O'Neill BPM. Brain Metastases //*Neurologist*. 2004;10(1):31-46.
7. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System.// *J Clin Oncol.* 2004; 22(14):2865-2872. doi:10.1200/JCO.2004.12.149.
8. Поддубная И.В. Достижения современной химиотерапии. // *Современная онкология*. 2013;2(5):49.
9. Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES. et al. Long-term survival with metastatic cancer to the brain//*Med Oncol.* Nov;17(4):279-86, 2000.
10. Shaw E, Kline R, Gillin M. et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines//*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Dec 1; 27(5):1231-9 1993.
11. Wolf A. Metastatic brain tumors – the real crisis//*Another perspective. The publication for the International Radiosurgery Support Association*, vol.5, № 2, 2000.
12. Корниенко В.Н., Пронин И.Н. //*Диагностическая нейрорадиология*, Москва, 2006.

13. Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. //J Clin Oncol. 2006; 24(8):1295-1304. doi:10.1200/JCO.2005.04.6185.
14. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. //J Clin Oncol. 2005; 23(25):6207-6219. doi:10.1200/JCO.2005.03.145.
15. Peereboom D.M. Chemotherapy in brain metastases // Neurosurgery (Suppl); vol. 57 (5) Nov 2005.
16. Gondi V, Mehta MP. Novel insights into the management of brain metastases. //Curr Opin Neurol. 2010; 23(6):556-562. doi:10.1097/WCO.0b013e32833f8cb5.
17. Cavaliere R, Schiff D. Chemotherapy and cerebral metastases: misperception or reality? //Neurosurg Focus. 2007;22(3):E6.
18. Белов Д.М., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., Алешин В.А. Хирургический этап в комплексном лечении пациенток с церебральными метастазами рака молочной железы. // Злокачественные опухоли. 2014;10(3):110-115.
19. Muacevic A, Wowra B, Siefert A, Tonn J, Steiger H, Kreth FW. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multicentre phase III trial. //J Neurooncol. 2008; 87(3):299-307. doi:10.1007/s11060-007-9510-4.
20. Golden DW, Lamborn KR, McDermott MW, et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. //J. Neurosurg. 2008;109 Suppl:77-86. doi:10.3171/JNS/2008/109/12/S13.
21. Карахан В.Б., Фу Р.Г., Алешин В.А. и соавт. Роль хирургии в комбинированном и комплексном лечении метастазов в головном мозге//Материалы X Российского онкологического конгресса, стр.129-131, Москва, 2006
22. Modha A., Shepard S., Gutin Ph. Surgery of brain metastasis – Is there still a place for it?//J Neuro-Oncology 75: 21-29; 2005.
23. Baumert BG, Rutten I, Dehing-Oberije C, et al. A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 66(1):187-194. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.03.050.
24. Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. //J Clin Oncol. 2006;24(8):1289-1294. doi:10.1200/JCO.2005.04.6235.
25. Carney D. Prophylactic cranial irradiation and small-cell lung cancer//N Engl. J Med 341: 524-26, 1999.
26. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43(4):795-803.
27. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. //Neurosurgery. 2005; 56(5):1021-34; discussion 1021-34.
28. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(3):810-817. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.06.003.
29. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Костюченко В.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга. // Злокачественные опухоли. 2014;(3(10)):137-140.
30. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. //Вопросы онкологии. 2015;61(4):530-545.
31. Serizawa T, Hirai T, Nagano O, et al. Gamma knife surgery for 1-10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLGK0901) inclusion criteria. //J Neurooncol. 2010;98(2):163-167. doi:10.1007/s11060-010-0169-x.
32. Энгел ОТ, Назаренко АВ. История развития стереотаксической радиохирургии и ее роль в лечении метастазов в головной мозг. //Опухоли головы и шеи. 2015; (1):27-35.
33. D'Amours D, Sallmann FR, Dixit VM and Poirier GG: Gain-of function of poly(ADP-ribose) polymerase-1 upon cleavage by apoptotic proteases: implications for apoptosis. //J Cell Sei 114: 3771-3778, 2001.
34. Kelly KJ, Plotkin Z and Dagher PC: Guanosine supplementation reduces apoptosis and protects renal function in the setting of ischemic injury. //J Clin Invest 108: 1291-1298, 2001.
35. Uezono T, Maruyama W, Matsubara K, Naoi M, Shimizu K, Saito O, Ogawa K, Mizukami H, Hayase N and Shiono H: Norharman, an indoleamine-derived beta-carboline, but not TrpP-2, a gamma-carboline, induces apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. //J Neural Transm 108: 943-953, 2001.
36. Schneck MJ, Wilson R, Janss A. Radiation necrosis //www.eMedicine.com, Last Updated: October 4, 2006. Доступно: <http://www.emedicine.com/neuro/topic330.htm>
37. Lippitz B, Kraepelien T, Hautanen K. et al. Gamma knife radiosurgery for patients with multiple cerebral metastases // Acta neurochirurgica. Supplement, 91, 79-87, 2004
38. Manon R, O'Neill A, Knisely J, Werner-Wasik M, Lazarus HM, Wagner H, Gilbert M, Mehta M; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397)//J Clin Oncol. Dec 1;23(34):8870-6, 2005.
39. Sheehan JP; Sun MH; Kondziolka D. et al. Radiosurgery in patients with renal cell carcinoma metastasis to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing survival and local tumor control //J Neurosurg, 98, 2, 342-9, 2003.
40. Berger M., Prados M. Textbook of neurooncology //Elsevier Saunders, pp 391-474, 2001.
41. Yu C; Chen J; Apuzzo M. et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery// Int J Radiat Oncol Biol Phys., 52, 5, 1277-87, 2002.
42. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(4):745-751.

43. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, et al. Validity of three recently proposed prognostic grading indexes for breast cancer patients with radiosurgically treated brain metastases. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012; 84(5):1110-1115. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.02.040.
44. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, et al. Validity of prognostic grading indices for brain metastasis patients undergoing repeat radiosurgery. //World Neurosurg. 2014; 82(6):1242-1249. doi:10.1016/j.wneu.2014.08.008.
45. DiLuna ML, King JT, Knisely JPS, Chiang VL. Prognostic factors for survival after stereotactic radiosurgery vary with the number of cerebral metastases. //Cancer. 2007; 109(1):135-145. doi:10.1002/cncr.22367.
46. Chiou S. Validity of the graded prognostic assessment-derived index to predict brain-metastatic patients' survival after Gamma Knife radiosurgery. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 78(4):1156-1162. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.028.
47. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 70(2):510-514. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.
48. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010; 77(3):655-661. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.025.
49. Yu CP, Cheung JYC, Chan JFK, Leung SCL, Ho RTK. Prolonged survival in a subgroup of patients with brain metastases treated by gamma knife surgery. //J Neurosurg. 2005; 102 Suppl: 262-265.
50. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60(1):218-224. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.02.017.
51. Karlsson B, Hanssens P, Wolff R, Soderman M, Lindquist C, Beute G. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. //J Neurosurg. 2009; 111(3):449-457. doi:10.3171/2008.10.JNS08214.
52. Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. //Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 45(2):427-434.
53. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, et al. Radiosurgery for brain metastases: A score index for predicting prognosis. //Int J of Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46(5):1155-1161. doi:10.1016/S0360-3016(99)00549-0.
54. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. //JAMA. 2006;295(21):2483-2491. doi:10.1001/jama.295.21.2483.
55. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): A multi-institutional prospective observational study. //The Lancet Oncology. 2014;15(4):387-395. doi:10.1016/S1470-2045(14)70061-0.