

С.М. Банов², А.В. Голанов¹, Е.Р. Ветлова¹, С.В. Ильялов², И.К. Осинцев², В.В. Костюченко²

Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга

¹ФГАУ «НИИ Нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»,

²Центр Гамма нож,
Москва

Цель: изучить показатели общей выживаемости и частоты интракраниальных рецидивов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургического лечения на аппарате Гамма-нож в самостоятельном варианте лечения.

Материал и методы: Проведён анализ результатов лечения 416 пациентов с метастазами в головной мозг (178 мужчин и 238 женщин). В исследуемой популяции преобладали больные раком молочной железы (n=113; 27,1%) и немелкоклеточным раком легкого (n=119; 28,6%). У 222 (53,4%) пациентов было множественное (4 и более очага) метастатическое поражение головного мозга. Медиана суммарного объема и количества метастазов в головном мозге составила 5,3 см³ (95% доверительный интервал (ДИ) 4,5-6,4) и 4 (95% ДИ 3,0-4,0) соответственно. Средняя краевая доза ионизирующего облучения была 21 Гр (диапазон 15-24 Гр). Среднее время клинического наблюдения составило 11,7 месяцев (0,2-64,4 месяцев).

Результаты: Общая выживаемость пациентов на сроке 12, 24 и 36 месяцев составила 34,5%; 20,9% и 11,2% соответственно. Медиана общей выживаемости после радиохирургического лечения была 7,5 месяцев (95% ДИ 5,0-9,0). Развитие новых (дистантных) метастазов зарегистрировано у 108 пациентов (37,1%) с медианой развития 10,6 мес. (95% ДИ 8,5-18,7). Локальные рецидивы развились у 18 (6,2%) пациентов. Медиана локального контроля не достигнута.

Выводы: Проведение радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг обеспечивает медиану общей выживаемости 7,5 месяцев. Высокий функциональный статус, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, наличие рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого как первичного очага метастазирования, отсутствие экстракраниальных метастазов и интракраниальных очагов объемом более 4 см³ являются факторами прогноза лучшей выживаемости. Низкий риск локального ре-

цидива ассоциирован с наличием облучаемых очагов менее 4 см³. С высоким риском развития новых (дистантных) метастазов ассоциированы низкий функциональный статус пациента и множественное метастатическое поражение головного мозга.

Ключевые слова: радиохирургия, метастазы в головной мозг, облучение всего головного мозга

Введение

Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) встречаются у 8-10% онкологических больных. Частота регистрации МГМ, вероятно, будет возрастать, поскольку общая выживаемость онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием лекарственного лечения [7; 15; 23].

Течение заболевания у пациентов с МГМ носит, в большинстве случаев, агрессивный характер. Почти у 80% пациентов имеются множественные 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 остаётся плохим: медиана ОВ не превышает одного месяца без лечения [22; 27].

Химиотерапия в этой группе пациентов имеет недостаточную эффективность из-за ограниченного проникновения большинства лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер, однако остаётся важным компонентом контроля экстракраниальных очагов.

Хирургическое лечение и облучение всего головного мозга (ОВГМ) до сих пор остаются основными методами лечения пациентов с МГМ [6; 17; 20].

Хирургическое лечение, как правило, быстро снижает клинические проявления значительного отека мозга (масс-эффекта) и обеспечивает

возможность проведения гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли. Однако проведение хирургического лечения не всегда возможно, особенно у пациентов с низким функциональным статусом (индекс Карновского 70 и меньше), с множественным метастатическим поражением головного мозга или в случае расположения метастазов в функциональных зонах мозга [1; 17; 29].

ОВГМ назначается в самостоятельном варианте лечения, или как адъювантная терапия после хирургического или радиохирургического лечения. Проведение ОВГМ обеспечивает контроль как видимых МГМ, так и микрометастазов. В среднем, выживаемость пациентов после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения составляет около четырёх месяцев и 6-9 месяцев в случае проведения комбинированного лечения (хирургическое лечение и ОВГМ) у пациентов с одиночным МГМ. В проведенных исследованиях отмечается кратковременность эффекта ОВГМ у пациентов с высоким функциональным статусом и высокая частота нейрокогнитивных расстройств, существенно ограничивающих качество жизни пациентов [16; 22; 26; 30; 35].

Проведение радиохирургического лечения обеспечивает за одну лечебную сессию селективное облучение небольших по объему интракраниальных очагов с минимизацией облучения окружающих нормальных тканей мозга. Радиохирургическое лечение является методом выбора для лечения одиночных и множественных МГМ из-за хорошего локального контроля опухоли и низкого процента осложнений [2; 3; 32].

Целью данного исследования является оценка эффективности радиохирургии (РХ) в самостоятельном варианте лечения у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Характеристика пациентов

Всего в ретроспективный анализ включены 416 пациентов, получивших РХ в Центре «Гамма-нож» в период 2005-2014 гг. (табл.1). Согласно цели исследования из анализа исключены пациенты, которые дополнительно получили хирургическое лечение, облучение всего головного мозга, повторную радиохирургию по поводу интракраниальных рецидивов.

Следует отметить, что до проведения радиохирургии низкий функциональный статус был у 141 (33,9%) пациентов. У 232 (55,8%) пациентов исследуемой популяции были МГМ РМЖ и НМРЛ. На момент проведения топометрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) перед радиохирургией у 88 (21,2%) пациентов визуализировался один МГМ; у 106 (25,5%) - 2-3 МГМ; у 159 (38,2%) пациентов - 4-10 МГМ; у 63 (15,1%) пациентов визуализировались 11 и более МГМ. В общей сложности проведено радиохирургическое лечение 3094 первично выявленных МГМ.

Всем пациентам после радиохирургического лечения проводили МРТ каждые 3 месяца. Локальный контроль

Таблица 1. Характеристика пациентов

Всего пациентов	
Мужчин	178 (42,8%)
Женщин	238 (57,2%)
Средний возраст (лет)	56
>60 лет	163 (39,2%)
≤60 лет	253 (60,8%)
Всего МГМ подвергнутых радиохирургическому лечению	2290
≤3 МГМ	194 (46,6%)
≥4 МГМ	222 (53,4%)
Суммарный объем МГМ, см³	
≤ 8 см ³	264 (63,5%)
> 8 см ³	152 (36,5%)
Индекс Карновского (ИК)	
≤70	141 (33,9%)
≥80	256 (61,5%)
нет данных	19 (4,6%)
Максимальный объем очага	
≤4 см ³	232 (55,8%)
>4 см ³	184 (44,2%)
Морфологический диагноз	
Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	119 (28,6%)
Рак молочной железы (РМЖ)	113 (27,2%)
Рак почки (РП)	63 (15,1%)
Колоректальный рак (КРР)	28 (6,7%)
Меланома	93 (22,4%)
Радиочувствительные опухоли (НМРЛ, РМЖ)	232 (55,8%)
Радиорезистентные опухоли (РП, КРР, Меланома)	184 (44,2%)

опухолевого очага определялся как отсутствие увеличения (>25%) первоначально облученного очага по данным МРТ. Для дифференциальной диагностики рецидива или радионекроза применялись ПЭТ, МР или КТ-перфузия.

Радиохирургическая техника

Аппарат «Гамма-нож» имеет 192 источника кобальта (⁶⁰Co) неподвижно фиксированных в сферическом защитном кожухе из вольфрама, по внутреннему периметру полусферы. Источники расположены таким образом, что пучки ионизирующего излучения, создаваемые ими, с высокой точностью сходятся в неподвижном изоцентре аппарата, создавая дозовое распределение, имеющее форму близкую к сферической. Используя для каждого пучка излучения коллиматоров различного размера (4, 8, 14, 18 мм), можно формировать дозовое распределение любой формы, максимально адаптируя его к форме мишени. В дальнейшем перемещение кушетки с пациентом по заданной программе позволяет изменить положение неподвижного изоцентра в облучаемом объеме, обеспечивая конформное дозовое распределение внутри патологического очага и резкий спад дозы вне запланированного объема облучения.

Необходимым условием проведения радиохирургии на аппарате Гамма нож является фиксация на голове пациента стереотаксической рамы. Рама является частью системы координат «Leksell», которые создают стереотаксическое пространство, внутри которого возможно определить рас-

положение любой заданной точки (патологического очага) в трехмерном пространстве, с точностью до 0,1 мм.

Сканирование пациента со стереотаксической рамой проводится с помощью магнитно-резонансного томографа с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла в T1 в режиме 3D-SPGR, позволяющем получать тонкие, до 1-1,5 мм, МРТ-сканы высокого качества. В сочетании с внутривенным введением двойного объема гадолиний-содержащего контрастного вещества, данный метод позволяет выявлять мелкие метастазы (диаметром до 1-2 мм).

Полученные в цифровом виде изображения, в формате DICOM, передаются на рабочую станцию, с установленной специализированной системой планирования «Leksell Gamma Plan Wizard 10.1», где осуществляется планирование лучевого лечения. Готовый план передается на рабочую станцию установки «Leksell Gamma Knife Perfexion».

Пациент укладывается на рабочую кушетку аппарата, а его голова, посредством рамы, фиксируется в системе координат аппарата. Модель «Leksell Gamma Knife Perfexion» позволяет согласно плану облучения автоматически перемещать изоцентр облучения, изменять параметры пучков и последовательно проводить лечение всех запланированных патологических очагов. Число очагов, которые можно одновременно лечить на аппарате Гамма нож ограничивается только лучевой нагрузкой на весь головной мозг, которая не должна превышать 10 Гр на 100см³. Средняя краевая доза при облучении очагов составила 21 Гр (диапазон, 15-24) в большинстве случаев по 50% изодозной линии [4].

Статистические методы

Анализируемыми клиническими факторами были: возраст, функциональный статус (индекс Карновского), число МГМ, суммарный объем МГМ, очаг с максимальным объемом, морфология первичной опухоли и наличие экстракраниальных метастазов.

Исследуемые клинические события:

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

Интракраниальные рецидивы:

- Выживаемость без локального рецидива: время от даты проведения радиохирургии до даты развития рецидива в облученном очаге или до даты последнего наблюдения в случае его отсутствия.
- Выживаемость без дистантного метастазирования: время от проведения радиохирургии до даты регистрации новых метастатических очагов в мозге вне зоны ранее облученных МГМ или до даты последнего наблюдения в случае их отсутствия.

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 соотношения риска (ОР) наступления исследуемых клинических событий и влияния на него клинических факторов. Статистический анализ проведен с помощью программного обеспечения MedCalc (версия 15), р-значение меньше 0,05 считалось статистически значимым.

Общие результаты радиохирургического лечения

На момент окончания анализа 87 (20,9%) пациентов продолжают наблюдаться, а 202

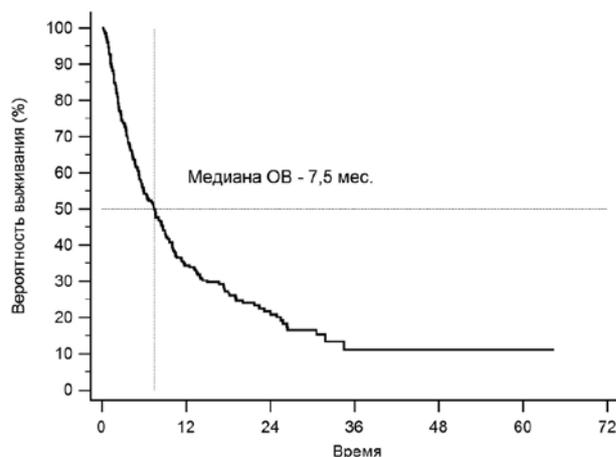


Рис.1. Медиана ОБ пациентов с МГМ после РХ

(48,6%) пациента умерли. Сто двадцать семь пациентов (30,5%) выбыли из исследования на разных сроках после радиохирургического лечения и на момент окончания анализа сведения об этих пациентах отсутствуют. Таким образом, общая выживаемость исследована у 289 пациентов, а интракраниальные рецидивы – у 291 пациента.

Медиана общей выживаемости составила 7,5 месяцев (95% ДИ 5,9-9,0). Общая выживаемость на сроках 12, 24 и 36 месяцев составила 34,5%, 20,9% и 11,2% соответственно (рис.1).

Интракраниальные рецидивы зарегистрированы у 117 (40,2%) пациентов. Развитие дистантных МГМ зарегистрировано у 99 (34,0%) пациентов, локальный рецидив зарегистрирован у 9 (3,1%) пациента, а одновременное развитие локального рецидива и дистантных МГМ – у 9 (3,1%) пациентов.

Медиана развития дистантного метастазирования – 10,6 мес. (95% ДИ 8,5-18,7). Вероятность дожития без развития дистантного метастазирования на сроке 12 и 24 месяца составляет 41,7% и 37,4% соответственно.

Локальные рецидивы зарегистрированы у 18 (6,2%) пациентов. Вероятность общей выживаемости без локального рецидива на сроке 12 мес. составляет 88%. Медиана времени развития локального рецидива не достигнута.

Анализ клинических факторов, влияющих на общую выживаемость

С учётом целей исследования проведен анализ влияния клинических факторов (возраст, функциональный статус, число и суммарный объем МГМ, максимальный объем очага, морфология МГМ, наличие экстракраниальных метастазов) на общую выживаемость пациентов с МГМ.

Морфология МГМ

Общая выживаемость пациентов в зависимости от морфологии первичной опухоли представлена на рис.2

Максимальная медиана общей выживаемости была в группе больных РМЖ (10,3 мес.), а минимальная – у пациентов с МГМ меланомы и КРР (5,8 и 4,5 мес. соответственно).

Общая выживаемость больных с МГМ РМЖ и НМРЛ на сроке 24 месяца составила 35,6% и 29,2% соответственно, а в группе пациентов с МГМ меланомы, РП и КРР - 12,0%, 10,6% и 0% соответственно.

Таким образом, выживаемость больных в группе радиочувствительных опухолей (РМЖ и НМРЛ) лучше, чем в группе больных с радиорезистентными опухолями (Меланома, РП и КРР): ОР = 0,64; 95% ДИ 0,49-0,85; p < 0,0016.

Функциональный статус

В целом по группе преобладали пациенты с высоким функциональным статусом (n=256; 61,5%). Медиана выживаемости больных в группах с высоким и низким функциональным статусом составляет 10,5 и 3,6 месяцев соответственно (рис. 3).

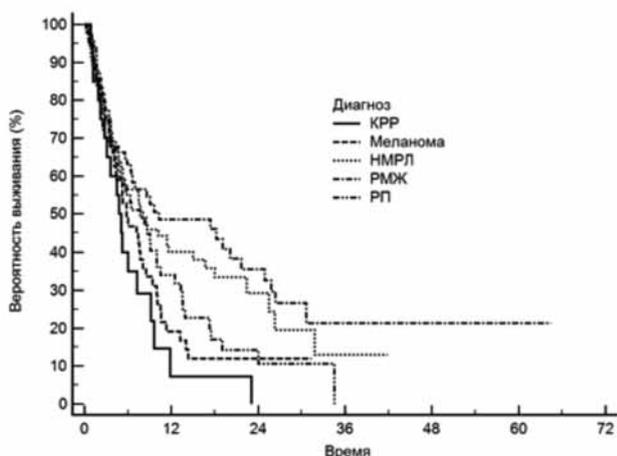


Рис.2 Общая выживаемость пациентов в зависимости от морфологического диагноза первичного очага (P = 0,0094)

Общая выживаемость больных на сроках 12 и 24 месяцев составила 46,1% и 29% в группе пациентов с высоким функциональным статусом в сравнении с 11,2% и 3,7 % у пациентов с низким функциональным статусом. Таким образом, выживаемость больных в группе пациентов с высоким функциональным статусом лучше, чем в группе больных с низким функциональным статусом (ОР=0,34; 95% ДИ 0,24 - 0,49; p < 0,0001).

Число МГМ

В исследуемой популяции пациентов незначительно преобладали пациенты с множественным метастатическим поражением головного мозга (n=222; 53,4%). Медиана выживаемости больных в группах с ограниченным и множественным метастатическим поражением головного мозга составляет 10,5 и 5,2 месяцев соответственно (рис. 4).

Общая выживаемость больных на сроках 12 и 24 месяцев составила 48,6% и 28,0% в группе пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга в сравнении с 22,4% и 15,1% у пациентов с множественными МГМ. Таким образом, выживаемость больных в группе больных с ограниченным метастатическим по-

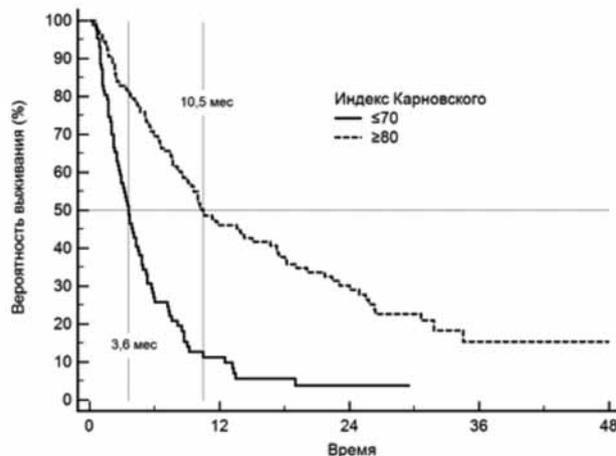


Рис.3 Общая выживаемость пациентов с МГМ в зависимости от функционального статуса (p < 0,0001)

Таблица 2. Общая выживаемость пациентов с МГМ после радиохирургического лечения в зависимости от морфологии первичного очага

Морфология первичной опухоли	Медиана ОВ (мес.)	95% ДИ для медианы	Общая выживаемость на сроке:		
			12 мес.	24 мес.	36 мес.
КРР	4,8	2,80 - 7,30	7,3%	-	-
Меланома	5,8	4,100 - 8,10	19,2%	12,0%	-
РП	7,7	4,40 - 10,0	34,1%	10,6%	-
НМРЛ	8,1	5,30 - 15,0	40,1%	29,2%	13,0%
РМЖ	10,3	6,50 - 21,70	48,5%	35,6%	21,3%
В целом по группе	7,5	5,90 - 9,0	34,5%	20,9%	11,2%

Экстракраниальные метастазы

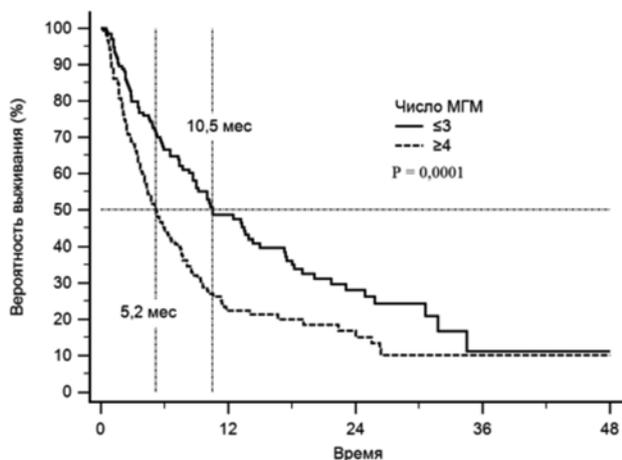


Рис.4 Общая выживаемость пациентов с МГМ в зависимости от числа МГМ

ражением головного мозга лучше, чем в группе с множественными МГМ (ОР=0,58; 95% ДИ 0,44-0,77; p=0,0001).

Объем максимального очага

В исследуемой популяции пациентов преобладали пациенты (n=232, 55,8%) с объемом максимального очага менее 4 см³ (до 2,5 см в диаметре). Медиана общей выживаемости больных в группах с объемом максимального очага менее 4 см³ и более 4 см³ составила 9,6 и 5,6 месяцев соответственно.

Общая выживаемость пациентов в группе с объемом максимального очага менее 4 см³ на сроках 12 и 24 месяцев составила 45,8% и 20,4% в сравнении с 30,4% и 11,7% в группе пациентов с объемом максимального более 4 см³. Таким образом, выживаемость больных в группе больных с объемом максимального очага менее 4 см³ лучше, чем в группе больных с объемом максимального очага более 4 см³ (ОР=0,58; 95% ДИ 0,43 - 0,78; p=0,0001).

Данные о статусе экстракраниальной болезни доступны у 264 пациентов. Экстракраниальные метастазы присутствовали у 232 (87,9%) пациентов. Поражение только одного органа (печень, легкие, кости, лимфоузлы/мягкие ткани) присутствовали у 132 (56,7%) пациентов. Поражение двух и более органов были у 100 (43,1%) пациентов. У 32 (12,1%) пациентов экстракраниальные метастазы на момент проведения РХ не обнаружены.

Медиана общей выживаемости больных в группах с отсутствием или наличием экстракраниальных метастазов составила 34,5 и 7,3 месяцев соответственно. Общая выживаемость в группе пациентов без экстракраниальных метастазов на сроках 12 и 24 месяцев составила 100,0% и 69,9% против 30,2% и 20,4% в группе пациентов с наличием экстракраниальных метастазов.

Таким образом, выживаемость больных в группе больных с отсутствием экстракраниальных метастазов выше, чем в группе пациентов с их наличием (ОР=0,18, 95% ДИ 0,11 - 0,30, p=0,0001).

Результаты статистического анализа клинических факторов, влияющих на общую выживаемость

Результаты регрессионного анализа (Cox) клинических факторов, влияющих на общую выживаемость, представлены в табл. 3. Лучшая выживаемость, по данным однофакторного анализа, отмечалась в группе больных с МГМ РМЖ и НМРЛ, хорошим функциональным статусом, ограниченным метастатическим поражением головного мозга, суммарным объемом МГМ менее 4 см³, отсутствием экстракраниальных метастазов и интракраниальных очагов объемом более 4 см³.

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа клинических факторов, влияющих на общую выживаемость больных с метастатическим поражением головного мозга

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ для ОР	P	ОР	95% ДИ для ОР	P
Возраст «<60 / >60»	0,87	0,65 - 1,15	0,3158	1,24	0,78 - 1,97	0,3564
Индекс Карновского (≥80 / <70)	0,34	0,24 - 0,49	<0,0001	0,31	0,17 - 0,57	0,0001
Морфология (РМЖ, НМРЛ / Меланома, РП, КРР)	0,64	0,48 - 0,85	0,0016	1,10	0,65 - 1,86	0,7077
Объем макс. очага (≤4 см ³ / >4 см ³)	0,58	0,43 - 0,77	0,0001	0,51	0,27 - 0,94	0,0327
Суммарный объем МГМ (≤8 см ³ / >8 см ³)	0,63	0,46 - 0,85	0,0011	1,17	0,64 - 2,15	0,6022
Число МГМ (≥4 / ≤3)	1,71	1,30 - 2,26	0,0001	1,99	1,25 - 3,19	0,0039
Экстракраниальные метастазы (есть / нет)	5,41	3,24 - 9,05	0,0001	6,00	2,05 - 17,62	0,0011

В результате многофакторного анализа только ограниченное метастатическое поражение головного мозга, высокий функциональный статус, отсутствие экстракраниальных метастазов и интракраниальных очагов более 4 см³ являются факторами лучшей выживаемости пациентов с МГМ после радиохирургического лечения.

Анализ клинических факторов, влияющих на развитие интракраниальных рецидивов

Выживаемость без развития локального рецидива на сроке 12 мес. составляет 95,3% в группе больных с размером максимального очага менее 4 см³ в сравнении с 75,2% в группе больных с наличием очагов более 4 см³ (рис.5).

В многофакторном анализе статистически значимыми факторами низкого риска развития локальных рецидивов является только объем максимального очага менее 4 см³ (ОР=0,24; 95%ДИ 0,07-0,85; p=0,0278).

С высоким риском развития дистантных метастазов ассоциированы множественное метастатическое поражение головного мозга (ОР=2,38; 95% ДИ 1,26-4,47; p=0,0072) и отсутствие у пациентов высокого функционального статуса (ОР=0,41; 95% ДИ 0,18-0,89).

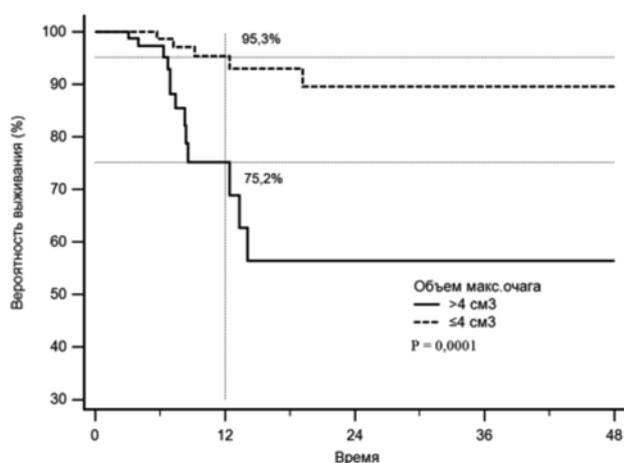


Рис.5 Локальный контроль у пациентов после радиохирургии в зависимости от объема очага

Обсуждение

Проведенное одноцентровое, ретроспективное исследование подтверждает данные, показывающие эффективность применения РХ в самостоятельном варианте для лечения пациентов с МГМ [32].

Медиана выживаемости после радиохирургического лечения составляет 7,5 месяцев и превосходит медиану ОВ пациентов с RPA 1 класса после проведения облучения всего головного мозга [8; 34; 38].

Многие потенциальные прогностические факторы и прогностические системы ОВ пациентов с МГМ были достаточно хорошо исследованы. Тем не менее, в отношении факторов прогноза остаются спорные мнения, особенно в случае проведения различных методов лечения: операции, ОВГМ, радиохирургического или комбинированного лечения [8; 19; 21; 28; 33; 38].

Набор прогностических факторов значительно варьирует в различных исследованиях. Основные факторы прогноза лучшей выживаемости включают в себя возраст менее 50 лет, высокий функциональный статус, контроль первичного опухолевого очага, отсутствие экстракраниальных метастазов. В противоположность этому, количество и/или суммарный объем МГМ, возможно, имеют меньшее значение для общей выживаемости [33].

В ряде опубликованных исследований более молодой возраст пациентов ассоциирован с лучшей выживаемостью. Кроме того, в ряде опубликованных шкал прогноза (RPA, GPA) более молодой возраст является фактором лучшей выживаемости [19; 25; 36; 11].

Результаты представленного исследования согласуются с имеющимися данными об отсутствии влияния возраста (больше/меньше 60 лет) на результаты радиохирургического лечения. Кроме того, проведенный дополнительно анализ ОВ пациентов в разных возрастных подгруппах: до 50 лет, 50-60 лет и более 60 лет показал медиану ОВ 12,5; 10 и 8,6 месяцев соответственно без статистического различия между группами (p=0,15). Таким образом имеется только тенденция к лучшей выживаемости пациентов молодого возраста (менее 50 лет).

Имеющиеся серии исследований показывают преимущество радиохирургического лечения в отношении улучшения ОВ у пациентов с исходно высоким функциональным статусом. Проведенное исследование также показывает более высокую медиану ОВ у больных с высоким функциональным статусом. Необходимо отметить, что функциональный статус пациента является независимым фактором прогноза общей выживаемости как в целом по группе, так и в подгруппах пациентов с различной морфологией первичного очага [18; 9].

В представленном исследовании, морфология МГМ является важным фактором прогноза ОВ. Пациенты с МГМ РМЖ и НМРЛ имеют лучшую выживаемость, чем пациенты с меланомой, РП и КРР. В отдельных исследованиях не найдено влияние морфологии МГМ на выживаемость даже после исключения из анализа пациенток с РМЖ, поскольку эта группа пациентов имеет лучшую ОВ.

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.

Наличие экстракраниальных метастазов является сильным предиктором худшей выживаемости пациентов с МГМ [19; 21]. Так, по данным F.J. Lagerwaard [26] важнейшим фактором прогноза общей выживаемости является функциональный статус и активность экстракраниальной болезни. Возраст, число МГМ, первичный опухолевый очаг также являются факторами прогноза, хотя и менее значимыми.

По результатам проведенного исследования наличие экстракраниальных метастазов связано с худшей выживаемостью пациентов и полностью согласуются с литературными данными.

Имеющиеся данные результатов исследований показывают, что множественное метастатическое поражение головного мозга, как правило, связано с более короткой общей выживаемостью. Вследствие этого, большинство радиохирургических центров ограничивают проведение

РХ у пациентов с наличием не более 4-5 МГМ с дальнейшим проведением ОБГМ [14; 8; 19; 11].

Однако ряд исследований показывают отсутствие влияния числа МГМ на общую выживаемость после радиохирургического исследования. Повторный анализ данных исследования JLGK0901, проведенный T. Serizawa [31] показал, что медиана общей выживаемости больных в группах пациентов с 1-м очагом, 2-мя очагами, с 3-4, с 5-6 и 7-10 очагами идентична. Следует отметить, что в приведенном исследовании критериями включения пациентов в анализ были: наличие не более 10 МГМ, суммарный объем МГМ не более 15 см³, максимальный объем очага не более 10см³, индекс Карновского 70 и более. Таким образом, в исследовании доля пациентов с низким функциональным статусом и прогрессией системного заболевания была минимальна, что, вероятно, нивелирует влияние множественного метастатического поражения на ОБ.

Аналогично, в исследовании B. Karlsson [21] не обнаружено существенных различий в общей выживаемости после радиохирургического лечения между пациентами с 2, 3-4, 5-8, или более 8 МГМ.

Таблица 4. Результаты основных исследований результатов радиохирургического лечения пациентов с МГМ

Исследование	Число пациентов	Число МГМ	Дозы лучевого лечения	Локальный контроль на сроке 12 мес. (%)	Дистантные метастазы на сроке 12 мес. (%)	Медиана общей выживаемости	P
Andrews, 2004 [12]							
ОБГМ	164	1-3	37,5Гр/3нед.	71	30	4,9	$p=0,0393$
РХ+ОБГМ	167	1-3	15-24 Гр	82	25	6,5	
Aoyama, 2006 [13]							
РХ	67	1-4	18-25 Гр	72,5	76,4	8,0	$p=0,42$
РХ+ОБГМ	65	1-4	30Гр/10фр	88,7	46,8	7,5	
Muacevic, 2008 [29]							
Операция + ОБГМ	33	<2см в диаметре	40Гр/4нед.	82	н/д	9,5	$p=0,8$
РХ	31		14-27Гр	96,8	н/д	10,3	
Serizawa, 2010 [31]							
РХ	778	1-3	13,5-30	77,9-98,4	45,7	26,4 (RPA 1)	$p < 0,01$
						8,4 (RPA 2)	
						3,6 (RPA 3)	
Kocher, 2011 [24]							
РХ+ОБГМ	99	1-3	20Гр	81	48	10,9 (с ОБГМ)	$p > 0,01$
Операция + ОБГМ	81	1-3	30Гр/10фр	73	42		
РХ	100	1-3	20 Гр	69	33		
Операция	79	1-3		41	23		
Yamamoto, 2013 [37]							
РХ	548	1-4	10-24 Гр	91,5	30,3	7,9	$p > 0,01$
	548	>5		92,6	29,0	7,0	

По данным С.В. Канаева [5] имеется тенденция к худшей выживаемости у пациентов с двумя и более метастатическими очагами в сравнении с пациентами, имеющих одиночный очаг, однако статистического различия между группами не достигнуто.

Результаты представленного исследований поддерживают данные, показывающие лучшую выживаемость пациентов с ограниченным (до 3 очагов включительно) метастатическим поражением головного мозга. Множественные МГМ, низкий функциональный статус являются сильными предикторами худшей выживаемости и, вероятно, отражают наличие активной экстракраниальной прогрессии у части пациентов исследуемой популяции.

В отдельных работах показано, что суммарный объем МГМ, объем максимального очага и краевая доза может коррелировать с ОВ и локальным контролем облученного очага [12; 10]. По результатам проведенного исследования в однофакторном анализе суммарный объем МГМ менее 8 см³ ассоциирован с более длительной медианой выживаемости, однако этот факт не подтвержден данными многофакторного анализа (табл. 3).

Результаты проведенного регрессионного анализа (Cox) в настоящем исследовании подтверждают, что высокий функциональный статус, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, радиочувствительные опухоли, отсутствие очагов с объемом более 4 см³ и экстракраниальных метастазов являются значимыми факторами прогноза лучшей общей выживаемости пациентов с МГМ (табл. 3). Ниже, в таблице представлены результаты основных серий исследований радиохирургического лечения пациентов с МГМ.

Практически все исследования проведены у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. В этой группе больных результаты радиохирургического лечения проведенного исследования практически идентичны результатам, представленным Н.Аоуама [13] и Т.Серизава [32].

Следует отметить относительно высокую частоту развития дистантных метастазов в представленном исследовании, особенно в сравнении с данными Yamamoto [11]. Этот факт объясняется проспективным характером исследования Yamamoto и ограничением включения в исследование пациентов с низким функциональным статусом и прогрессирующим системным заболеванием, что, вероятно, снижает прогностическое значение числа МГМ в отношении общей выживаемости и развития дистантных МГМ.

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 общей выживаемости, так и развития дистантных метастазов в исследуемой популяции больных. Однако это положение требует проверки в дальнейших проспективных исследованиях.

Заключение

Результаты проведенного анализа показали эффективность радиохирургического лечения пациентов с МГМ.

Наибольшее увеличение медианы общей выживаемости достигается у пациентов с высоким функциональным статусом, ограниченным метастатическим поражением головного мозга, с МГМ радиочувствительных опухолей (РМЖ и НМРЛ) и отсутствием экстракраниальных метастазов. Локальный контроль МГМ достигнут у 88% пациентов.

Формирование групп прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов позволит индивидуализировать лечение пациентов с МГМ. Разработка оптимальной лечебной стратегии в зависимости от прогноза общей выживаемости является предметом дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Часть авторов статьи является сотрудниками центра Гамма нож. Для подготовки доклада использованы клинические и лечебные данные пациентов, получивших лечение в центре Гамма нож. Никакого финансового вознаграждения авторы статьи не получали.

Данная работа не финансировалась администрацией центра Гамма нож. Целью проведенной работы является оценка эффективности радиохирургического лечения пациентов с МГМ, а не реклама аппарата Гамма Нож, поскольку полученные результаты могут быть воспроизведены на любом другом радиохирургическом оборудовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В. А., Карахан В. Б., Насхлеташвили Д. Р., Бекашев А. Х. и др. Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга - пришло ли время для стандартов? // Опухоли головы и шеи. — 2011. — Т. 2. — С. 31–34.
2. Голанов А. В., Банов С. М., Ветлова Е. Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 530–545.
3. Голанов А. В., Банов С. М., Ильялов С. Р., Ветлова Е. Р. и др. Современные подходы к лучевому лечению

- метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. — 2014. — №3 (10). — С. 137–140.
4. Ильялов С. Р. Стереотаксическая радиохирurgia внутримозговых метастазов рака с применением установки «Iksell gamma knife» // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. — 2007. — № 3. — С. 47–53.
 5. Канаев С. В., Гиршович М. М., Мельник Ю. С., Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // Вопросы онкологии. — 2016. — Т.62. — № 2. — С. 258–264.
 6. Куржупов. М. И., Зайцев А. М., Лошаков В. А., Филоненко Е. В. Лечение больных с метастатическим поражением головного мозга // Онкохирургия. — 2010. — Т. 2. — № 4. — С. 45–50.
 7. Поддубная И. В. Достижения современной химиотерапии // Современная онкология. — 2013. — Т. 2. — № 5. — С. 49.
 8. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. — 1997. — Vol. 37. — № 4. — P. 745–751.
 9. Sperduto P. W., Berkey B., Gaspar L. E., Mehta M. et al. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. — 2008. — Vol.70. — № 2. — P. 510–514.
 10. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // Cancer Treatment Reviews. — 2014. — Vol. 40. — № 1. — P. 48–59.
 11. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T., Akabane A. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901) // The Lancet Oncology. — 2014. — Vol. 15. — № 4. — P. 387–395.
 12. Andrews D. W., Scott C. B., Sperduto P. W., Flanders A. E. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // Lancet (London, England). — 2004. — Vol. 363. — №9422. — P. 1665–1672.
 13. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — № 21. — P. 2483–2491.
 14. Aoyama H., Tago M., Shirato H. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial // JAMA oncology. — 2015. — Vol. 1. — № 4. — P. 457–464.
 15. Barnholtz-Sloan J. S., Sloan A. E., Davis F. G., Vignea F. D. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2004. — Vol. 22. — № 14. — P. 2865–2872.
 16. Baumert B. G., Rutten I., Dehing-Oberije C., Twijnstra A., et al., A pathology-based substrate for target definition in radiosurgery of brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2006. — Vol. 66. — № 1. — P. 187–194.
 17. Cavaliere R., Schiff D., Chemotherapy and cerebral metastases: misperception or reality? // Neurosurgical focus. — 2007. — Vol. 22. — № 3. — P. E6.
 18. Chiou S.-M. Validity of the graded prognostic assessment-derived index to predict brain-metastatic patients' survival after Gamma Knife radiosurgery // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2010. — Vol. 78. — № 4. — P. 1156–1162.
 19. Golden D. W., Lamborn K. R., McDermott M. W., Kunwar S. et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site // Journal of neurosurgery. — 2008. — 109 Suppl. — P. 77–86.
 20. Gondi V., Mehta M. P. Novel insights into the management of brain metastases // Current opinion in neurology. — 2010. — Vol. 23. — № 6. — P. 556–562.
 21. Karlsson B., Hanssens P., Wolff R., Soderman M. et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain // Journal of neurosurgery. — 2009. — Vol. 111. — № 3. — P. 449–457.
 22. Khuntia D., Brown P., Li J., Mehta M. P. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2006. — Vol. 24. — № 8. — P. 1295–1304.
 23. Klos K. J., O'Neill B. P., Brain metastases // The neurologist. — 2004. — Т. 10. № 1. С. 31–46.
 24. Kocher M., Soffiatti R., Abacioglu U., Vill S. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2011. — Vol. 29. — № 2. — P. 134–141.
 25. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L. D., Kassam A. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 1999. — Vol. 45. — № 2. — P. 427–434.
 26. Lagerwaard F. J., Levendag P. C., Nowak P. J., Eijkenboom W. M. et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 1999. — Vol. 43. — № 4. — P. 795–803.
 27. Langer C. J., Mehta M. P. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2005. — Vol. 23. — № 25. — P. 6207–6219.
 28. Lorenzoni J., Devriendt D., Massager N., David P. et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratifications systems // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2004. — Vol. 60. — № 1. — P. 218–224.
 29. Muacevic A., Wowra B., Siefert A., Tonn J.-C. et al. 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 // Journal of neuro-oncology. — 2008. — Vol. 87. — № 3. — P. 299–307.

30. Paek S. H., Audu P. B., Sperling M. R., Cho J. et al. 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. — Vol. 56. — № 5. — P. 1021.
31. Serizawa T., Hirai T., Nagano O., Higuchi Y. 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 // *Journal of neuro-oncology*. — 2010. — Vol. 98. — № 2. — P. 163–167.
32. Serizawa T., Yamamoto M., Sato Y., Higuchi Y., et al., Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study // *Journal of neurosurgery*. — 2010. — 113 Suppl. — P. 48–52.
33. Sperduto P. W., Chao S. T., Sneed P. K., Luo X., 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 // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2010. — Vol. 77. — № 3. — P. 655–661.
34. Sperduto P. W., Kased N., Roberge D., Xu Z. et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2012. — Vol. 30. — № 4. — P. 419–425.
35. Vogelbaum M. A., Suh J. H. Resectable brain metastases // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2006. — Vol. 24. — № 8. — P. 1289–1294.
36. Weltman E., Salvajoli J. V., Brandt R. A., Morais Hanriot R. de et al. Radiosurgery for brain metastases // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. — 2000. — Vol. 46. — № 5. — P. 1155–1161.
37. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y., Higuchi Y. et al. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs \geq 5 tumors: clinical article // *Journal of neurosurgery*. — 2013. — Vol. 118. — № 6. — P. 1258–1268.
38. Yu C. P., Cheung J. Y. C., Chan J. F. K., Leung S. C. L. et al. Prolonged survival in a subgroup of patients with brain metastases treated by gamma knife surgery // *Journal of neurosurgery*. — 2005. — 102 Suppl. — P. 262–265.

S.M. Banov², A.V. Golanov¹, E.R. Vetlova², S.V. Iliylov², I.K. Osinov², V.V. Kostyuchenko²

Results of radiosurgical treatment of patients with metastatic brain lesion

¹N.N.Burdenko Research Institute of Neurosurgery
²Gamma Knife Center
Moscow

Objective: To study the overall survival and intracranial relapse in patients with brain metastases (BM) after radiosurgical treatment (SRS) on the machine Gamma Knife.

Material and Methods: The analysis of treatment results in 416 patients with BM (178 men and 238 women) was conducted. Patients with radiosensitive tumors: breast cancer (n = 113; 27,1%) and non-small cell lung cancer (n = 119; 28,6%) prevailed. 222 patients (53.4%) had multiple (4 or more niduses) BM. The median of cumulative volume and the number of BM was 5,3 cm³ (0,09-56,6) and 5 (1-39), respectively. The average marginal dose of ionizing radiation was 21 Gy (range 15-24 Gy). The average time of clinical follow-up was 11,7 months (0.2-64.4 months).

Results: The overall survival of patients for 12 and 24 months was 34,5% and 20,9%, respectively. The median overall survival after SRS was 7,5 months (95% confidence interval (CI) - 5,0-9,0). The local control of BM was achieved in 88,0% of the patients. The development of new BM was reported in 37,1% of the patients. The median time without progression was 10,6 months (95% CI 8,5-18,7). KPS > 70, BM radiosensitive tumors, limited (3 or less) BM and absence of extracranial metastases are the best predictors of better survival.

Conclusions: Implementation of SRS in patients with BM provides median overall survival equal to 10.0 months. The KPS >70, BM <3 lesion, radiosensitive morphology of primary tumor and absence of extracranial metastases are predictors of better survival.

Key words: radiosurgery, brain metastases, whole brain irradiation

Поступила в редакцию 25.10.2016 г.