

ГОЛАНОВ А. В., БАНОВ С. М., ВЕТЛОВА Е. Р., ИЛЬЯЛОВ С. Р., МАРЯШЕВ С. А., ОСИНОВ И. К., КОСТЮЧЕНКО В. В.
 GOLANOV A.V., BANOV S.M., VETLOVA E.R., ILYALOV S.R., MARYASHEV S.A., OSINOV I.K., KOSTYUCHENKO V.V.

Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования

Цитирование: Голанов А. В., Банов С. М., Ветлова Е. Р., Ильялов С. Р., Маряшев С. А., Осинов И. К., Костюченко В. В. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 58–65.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-58-65

Цель. Изучить показатели общей выживаемости и частоты интракраниальных рецидивов пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургического лечения (РХ) на аппарате Гамма-нож в самостоятельном варианте лечения.

Методы. Проведён анализ результатов лечения 502 пациентов с метастазами в головной мозг (211 мужчин и 291 женщина). У большинства пациентов был диагноз рак молочной железы. У 259 пациентов (51,6%) были множественные (≥ 3) метастазов в головном мозге. Медиана суммарного объема и количества МГМ для каждого пациента составила 5,9 см³ (интервал 0,09–44,5) и 4 (интервал 1–36) соответственно.

Результаты. Общая выживаемость пациентов в целом по группе составила 37,6% и 19,1% на сроке 12 и 24 месяца соответственно с медианой общей выживаемости после РХ лечения 8,6 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) – 7,0–10,0).

Развитие новых (дистантных) метастазов зарегистрировано у 164 (49,5%) пациентов. Медиана развития дистантного метастазирования – 8,8 месяцев (95% ДИ 7,3–10,6). Выживаемость без развития дистантного метастазирования на сроке 12 и 24 месяца составляет 38,9% и 24,3% соответственно.

Локальные рецидивы зарегистрированы у 72 (22,2%) пациентов. Медиана времени развития локального рецидива – 6,9 месяцев (95% ДИ 5,9–8,2).

В многофакторном анализе метастазы радиочувствительных опухолей ($p=0,0027$), ограниченное (≤ 3) метастатическое поражение головного мозга ($p=0,0269$) и хороший функциональный статус ($p=0,0002$) являются факторами лучшей выживаемости больных с МГМ.

Выводы. Проведение РХ пациентов с метастатическим поражением головного мозга обеспечивает в целом по группе медиану общей выживаемости 8,6 месяцев, что превышает аналогичный показатель у больных RPA 1 класса (7,1 месяц), получивших облучение всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения.

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Метастазы в головной мозг, радиохирургия, интракраниальные рецидивы

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Голанов Андрей Владимирович – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко», г. Москва, e-mail: Golanov@nsi.ru

Банов Сергей Михайлович – Центр Гамма нож, г. Москва, e-mail: smbanov@gmail.com

Ветлова Елена Рэмовна – «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко», г. Москва

Ильялов Сергей Рустамович – Центр Гамма нож, г. Москва, e-mail: Sergio@nsi.ru

Маряшев Сергей Алексеевич – Центр Гамма нож, г. Москва, e-mail: Mars@nsi.ru

Осинов Иван Константинович – Центр Гамма нож, г. Москва, e-mail: IOsinov@nsi.ru

Костюченко Валерий Валерьевич – Центр Гамма нож, г. Москва, e-mail: VKostjuchenko@nsi.ru

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 [31; 8; 4].

Течение заболевания у пациентов с МГМ носит, в большинстве случаев, агрессивный характер. Почти у 80% пациентов имеются множественные (≥ 3) МГМ на момент постановки диагноза, и, примерно, 10–15% опухолей находятся в глубинных отделах головного мозга. У этих пациентов часто имеются клинические проявления неврологической и когнитивной дисфункции, поэтому, улучшение функционального статуса и качества жизни также важно, как и увеличение общей выживаемости (ОВ). Прогноз у пациентов с МГМ остаётся плохим: медиана ОВ не превышает одного месяца без лечения [16; 19]. Хирургическое лечение и облучение всего головного мозга (ОВГМ) до сих пор остаются основными методами лечения пациентов с МГМ [14; 10]. Хирургическое лечение, как правило, быстро снижает клинические проявления масс-эффекта и обеспечивает возможность проведения гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли [14; 1]. Однако, проведение хирургического лечения не всегда возможно, особенно у пациентов с плохим функциональным статусом (индекс Карновского ≤ 70) или в случае расположения метастазов в неоперабельных зонах мозга [21; 13]. 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 [9; 27]. В среднем, выживаемость пациентов после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте составляет около четырёх месяцев и 6–9 месяцев в случае проведения комбинированного лечения (хирургическая резекция и ОВГМ) [18; 16; 22; 26].

Проведение стереотаксической радиохирургии на аппарате Гамма-нож обеспечивает, за одну лечебную сессию, селективное облучение небольших по объёму внутричерепных поражений с минимизацией облучения окружающих нормальных тканей мозга [3; 2; 23].

Радиохирургия становится методом выбора для лечения одичных и множественных МГМ из-за хорошего локального контроля опухоли и низкого процента осложнений [2; 5]. Радиохирургия имеет следующие преимущества по сравнению с хирургической операцией и ОВГМ:

- Возможность лечения МГМ расположенных в глубинных отделах или функциональных зонах мозга;
- Возможность проводить лечение амбулаторно;
- Возможность лечения больных с множественными (>4) МГМ;
- Сохранение когнитивных функций мозга [7];
- Возможность проведения повторного лечения.

В настоящем исследовании проведён анализ результатов лечения пациентов с МГМ, получивших РХ на аппарате Гамма-нож в самостоятельном варианте лечения.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Всего в ретроспективный анализ включены пациенты, получившие радиохирургическое лечение в Центре «Гамма-нож» в период 2005–2014 гг. С учётом целей данного исследования, пациенты, которые получили ОВГМ или хирургическое лечение до или после радиохирургии были исключены из анализа. В общей сложности, 502 пациента: 211 мужчин

и 291 женщина, со средним возрастом 56 лет (диапазон от 22 до 89 лет), были включены в анализ (таблица 1).

Следует отметить, что до проведения радиохирургического лечения у 152 (33,1%) пациентов индекс Карновского был ≤ 70 . В исследуемой группе 269 (53,6%) пациентов были МГМ радиочувствительных опухолей (РМЖ и 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 радиохирургическим лечением. В общей сложности проведено радиохирургическое лечение 2782 метастатических очагов.

Все пациенты наблюдались каждые 3 месяца после радиохирургического лечения. В анализ так же включены пациенты, которые получили повторную радиохирургию по поводу локальных рецидивов или в случае развития новых (дистантных) метастазов.

РАДИОХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

Всем пациентам под местной анестезией выполнена фиксация стереотаксической

рамы с последующим проведением топометрической магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ). Применялась МРТ высокого разрешения с контрастированием и шагом сканирования 1 мм. Для планирования использовалась программа GammaPlan (версия: 10.1). Мишень для радиохирургии определялась как область патологического накопления контрастного вещества. Средняя краевая доза была 21 Гр (диапазон, 15–24) в большинстве случаев по 50% изодозной линии.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Локальный контроль опухолевого очага определялся как отсутствие какого-либо значительного ($>25\%$) увеличения первоначально облучённого очага по данным МРТ. Для дифференциальной диагностики рецидива или радионекроза применялись КТ-перфузия или ПЭТ с фторхолином.

Основными анализируемыми клиническими факторами были: возраст, индекс Карновского, число МГМ, суммарный объём МГМ, объём максимального очага, время от начала заболевания до развития МГМ, морфология первичной опухоли. Однофакторный анализ был проведён с применением метода Каплана-Мейера с оценкой фактической выживаемости пациентов, 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 (Сох) применялась для определения соотношения рисков (ОР) потенциальных прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость, локальные рецидивы и развитие новых (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

Общая выживаемость оценена у 246 пациентов. 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% ДИ 7,0–10,0). Общая выживаемость на сроках 12 и 24 месяца составила 37,6% и 19,1% соответственно.

Таблица 1. Характеристика пациентов	
Всего пациентов (n=502)	
Мужчин	211
Женщин	291
Средний возраст (лет)	56 (диапазон 22–89)
>60 лет	194
≤60 лет	308
Всего МГМ	2782
Среднее число МГМ на 1 пациента	5
≤3 МГМ	243
>3 МГМ	259
Суммарный объем МГМ, см³	Медиана 5,9 см³
≤5	225
>5	275
Нет данных	2
Индекс Карновского (ИК)	
≤70	152
≥80	307
нет данных	43
Сроки развития МГМ	
≤ 12 мес.	141
> 12 мес.	160
Нет данных	201
Объем максимального очага	
≤4 см3	244
>4 см3	251
Нет данных	7
Радиохирургическое лечение (n=502)	
Один сеанс радиохирургии	386
Два сеанса радиохирургии	91
Три сеанса радиохирургии	18
Четыре сеанса радиохирургии	6
Пять сеансов радиохирургии	1
Морфологический диагноз (n=502)	
Не мелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)	127
Рак молочной железы (РМЖ)	142
Рак почки (РП)	93
Колоректальный рак (КРР)	27
Меланома	113
Радиочувствительные опухоли (НМРЛ, РМЖ)	269
Радиорезистентные опухоли (РП, КРР, Меланома)	233

Частота развития дистантных метастазов изучена у 331 пациента. Развитие новых (дистантных) метастазов зарегистрировано у 164 (49,5%) пациентов. Медиана развития дистантного метастазирования – 8,8 месяцев (95% ДИ 7,3–10,6). Выживаемость без развития дистантного метастазирования на сроке 12 и 24 месяца составляет 38,9% и 24,3% соответственно.

Частота локальных рецидивов исследована у 324 пациентов. Локальные рецидивы 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).

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Морфология первичной опухоли.

В проведенном анализе преобладали пациенты с радиочувствительными опухолями: аденокарцинома молочной железы, лёгкого и плоскоклеточный рак лёгкого присутствовали у 269 (53,6%) пациентов (таблица 1).

Медиана выживаемости больных в группах МГМ радиочувствительных и радиорезистентных опухолей составила 11,6 и 7,2 месяцев соответственно (рисунок 1). Общая выживаемость больных в группах радиочувствительных и радиорезистентных опухолей на сроках 12 и 24 месяцев составила 49,8%; 32,5% и 26,2%; 7,2% соответственно. Таким образом, выживаемость 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).

ИНДЕКС КАРНОВСКОГО

Функциональный статус по шкале Карновского оценён у 495 пациентов. 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 в группах ИК ≥80 и ИК ≤70 на сроках 12 и 24 месяцев составила 48,8%; 25,6% и 16,9%, 0% соответственно. Таким образом, выживаемость больных в группе ИК ≥80 выше, чем в группе больных с ИК ≤70 (ОР=0,4428; 95% ДИ 0,2959–0,6624; p<0,0001).

ЧИСЛО МГМ

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

СУММАРНЫЙ ОПУХОЛЕВЫЙ ОБЪЕМ МГМ

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 5 см^3 составила 13,3 и 7,7 месяцев соответственно.

Общая выживаемость больных в группах с суммарным объемом МГМ $\leq 5\text{ см}^3$ и более 5 см^3 на сроках 12 и 24 месяцев составила 51,1%; 27% и 26,6%; 14,3% соответственно. Таким образом, выживаемость больных в группе больных с суммарным объемом МГМ $\leq 5\text{ см}^3$ выше, чем в группе больных с суммарным объемом МГМ более 5 см^3 (OR=0,7328, 95% ДИ 0,5506–0,9754, $p=0,0317$).

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА (COX)

Результаты регрессионного анализа (Cox) представлены в таблице 2. Лучшая выживаемость отмечалась в группе больных с МГМ радиочувствительных опухолей, хорошим функциональным статусом (ИК ≥ 80), ограниченным (≤ 3) метастатическим поражением головного мозга и суммарным объемом МГМ менее 5 см^3 .

Однако, в результате многофакторного анализа только МГМ радиочувствительных опухолей, ограниченное метастатическое поражение головного мозга и хороший функциональный статус являются факторами лучшей ОВ больных с МГМ (таблица 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное одноцентровое ретроспективное исследование подтверждает данные, показывающие эффективность применения радиохирургии в самостоятельном варианте для лечения пациентов с МГМ [23].

Медиана выживаемости в целом по группе составляет 8,6 месяцев после радиохирургического лечения и превосходит медиану выживаемости пациентов с RPA I класса после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте и приближается по величине к медиане выживаемости пациентов после современных хирургических методов лечения в комбинации с ОВГМ при одиночных метастазах [12; 26]. Имеющиеся серии исследований показывают преимущество радиохирургического лечения в отношении продления выживаемости если у пациента хороший исходный функциональный статус (ИК ≥ 80). Проведенное исследование показывает более высокую медиану ОВ у больных с хорошим функциональным статусом в сравнении с пациентами с ИК ≤ 70 .

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Многие потенциальные прогностические факторы и прогностические системы общей выживаемости 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 лечения или комбинированного лечения [11–13; 24; 25]. Набор прогностических факторов значительно варьирует в различных исследованиях. Основные факторы прогноза лучшей выживаемости включают в себя возраст, хороший функциональный статус (ИК ≥ 80), контроль первичного очага, отсутствие экстракраниальных метастазов. В противоположность этому, количе-

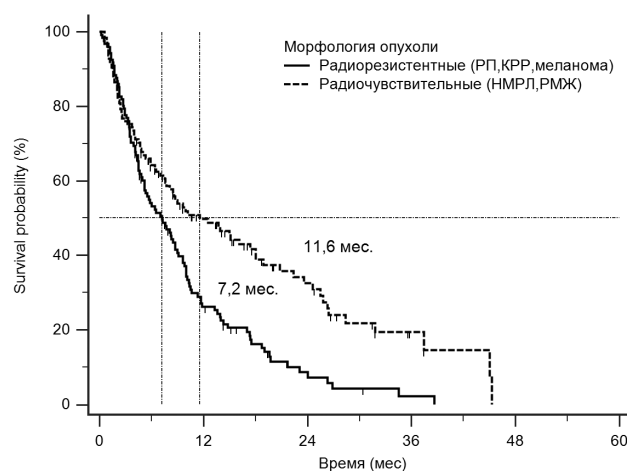


Рисунок 1. Общая выживаемость больных с МГМ в зависимости от морфологии первичной опухоли ($p=0,0001$)

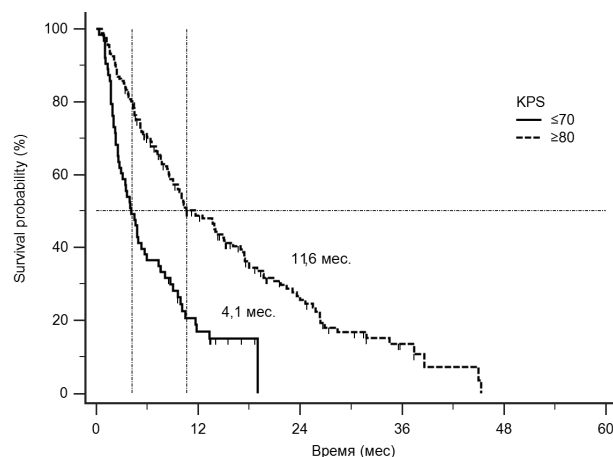


Рисунок 2. Общая выживаемость больных с МГМ в зависимости от индекса Карновского до радиохирургического лечения ($p<0,0001$)

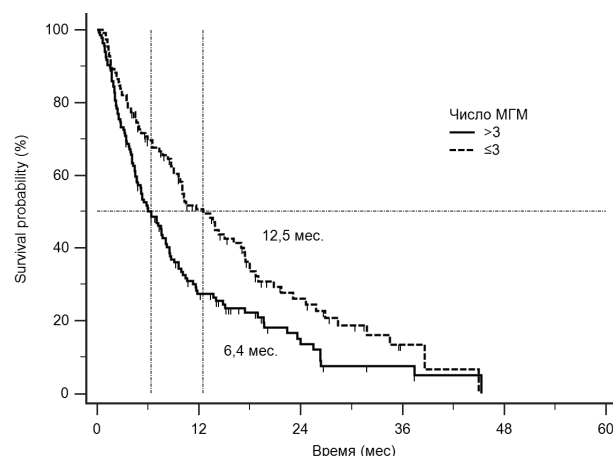


Рисунок 3. Общая выживаемость больных с МГМ в зависимости от числа МГМ ($p=0,0017$)

Таблица 2.

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

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОР	95% ДИ для ОР	Р	ОР	95% ДИ для ОР	Р
Возраст (≤ 60 / >60):	1,0522	0,7886–1,4039	0,7273	1,0526	0,7082–1,5643	0,801
Срок развития МГМ от начала заболевания (≤ 12 мес. / >12 мес.)	1,1072	0,7576–1,6183	0,5961	1,0076	0,6797–1,4937	0,9702
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
Объем максимального очага: (≤ 4 см ³ / >4 см ³)	0,8593	0,6444–1,1459	0,2922	1,1251	0,6090–2,0784	0,708
Морфология МГМ: (РМЖ, НМРЛ / Меланома, КРР, РП)	0,5816	0,4361–0,7756	0,0001	0,5422	0,3642–0,8071	0,0027

Таблица 3.

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 ОВ	Р
Andrews, 2004							
ОВГМ	164	1–3	37,5Гр/3нед.	71	30	4,9	p=0,0393
PX+ОВГМ	167	1–3	15–24 Гр	82	25	6,5	
Aoyama, 2006							
PX	67	1–4	18–25 Гр	72,5	76,4	8,0	p=0,42
PX+ОВГМ	65	1–4	30Гр/10фр	88,7	46,8	7,5	
Muacevic, 2008							
Операция + ОВГМ	33	<2см в диаметре	40Гр/4нед.	82	н/д	9,5	p=0,8
PX	31		14–27Гр	96,8	н/д	10,3	
Serizawa, 2010							
PX	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							
PX+ОВГМ	99	1–3	20Гр	81	48	10,9 (с ОВГМ)	p>0,01
Операция + ОВГМ	81	1–3	30Гр/10фр	73	42		
PX	100	1–3	20 Гр	69	33	10,7 (с ОВГМ)	
Операция	79	1–3		41	23		
Yamamoto, 2013							
PX	548	1–4	10–2 Гр	91,5	30,3	7,9	p>0,01
	548	>5		92,6	29,0	7,0	
Центр Гамма Нож, Москва, 2015							
PX ¹	502	Без ограничений	15–24 Гр	78,8	60,4	8,6	p <0,01
PX ²	187	1–3		77,2	45,5	9,0	
	194	>3		74,1	68,7	4,7	

РХ¹ – результаты радиохирургического лечения в целом по группе, включая пациентов с повторной РХ

РХ² – результаты в группе больных с однократным радиохирургическим лечением

ство 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 [29; 20]. Однако, отдельные авторы нашли различие выживаемости между группами пациентов разного возраста [13; 15].

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 [18; 23; 17]. Следует учесть, что пациентки с гиперэкспрессией c-erbB2 при РМЖ имеют лучшую выживаемость и, следовательно, преобладание в исследовании пациенток с РМЖ может искусственно привести к более длительной выживаемости пациентов в целом по группе.

Результаты представленного исследования полностью согласуются с данными о лучшей выживаемости пациентов с ограниченным (≤ 3) метастатическим поражением головного мозга [12; 15]. Многие сообщения показывают, что множественное (≥ 3) метастатическое поражение, как правило, ассоциируется с более короткой общей выживаемостью [13; 28]. Вследствие этого, большинство радиохирургических центров ограничивает показания для проведения радиохирургии у больных с наличием не более 4–5 МГМ с дальнейшим проведением ОВГМ. Однако, применение ОВГМ 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 [23] показал, что медиана общей выживаемости больных в группах с 3–4 и с 4–10 МГМ идентична. Следует отметить, что в приведенных исследованиях доля пациентов с низким функциональным статусом (≤ 70) и прогрессией системного заболевания была минимальна, что, вероятно, нивелирует влияние множественного метастатического поражения на общую выживаемость. В исследовании Karlsson [15] не обнаружено существенных различий в общей выживаемости после радиохирургического лечения между пациентами с 2, 3–4, 5–8, или > 8 МГМ. 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 [13; 25]. 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 (Меланомы, РП, КРР). В отдельных исследованиях не найдено влияние морфологии МГМ на выживаемость после исключения пациенток с РМЖ, поскольку эта группа пациентов имеет лучшую общую выживаемость. 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 месяцев и 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 об-

лученного очага [30]. В однофакторном анализе суммарный объем МГМ менее 5 см³ ассоциирован с более длительной медианой выживаемости, однако этот факт не подтвержден данными многофакторного анализа. (таблица 1).

Результаты проведенного регрессионного анализа (Cox) в настоящем исследовании подтверждают, что хороший функциональный статус (ИК ≥ 80), ограниченное (≤ 3) метастатическое поражение головного мозга и радиочувствительная гистология первичного очага (НМРЛ, РМЖ) являются значимыми факторами прогноза лучшей общей выживаемости (таблица 1). Ниже представлены результаты основных серий исследований радиохирургического лечения пациентов с МГМ. 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 Aoyama [6] и Serizawa [23]. Следует отметить относительно высокую частоту развития новых (дистантных) метастазов в представленном исследовании, особенно в сравнении с данными Yamamoto [30]. 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 метастазов. По своей структуре проведенное 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 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.

Проведение ОВГМ у больных с хорошим функциональным статусом и ограниченным метастатическим поражением головного мозга представляется сомнительным. В группе больных с множественными МГМ требуется уточнение подгруппы, где ОВГМ будет эффективно.

1. 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. – Т. 10. № 3. С. 110–115.
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.

ЛИТЕРАТУРА

3. 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). С. 137–140.
4. Поддубная И. В., Достижения современной химиотерапии // Современная онкология. – 2013. – Т. 2. № 5. С. 49.
5. Энгел О. Т., Назаренко А. В., История развития стереотаксической радиохирургии и ее роль в лечении метастазов в головной мозг // Опухоли головы и шеи. – 2015. № 1. С. 27–35.
6. 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. – Т. 295. № 21. С. 2483–2491.
7. Aoyama H., Tago M., Kato N., Toyoda T., et al., Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2007. – Т. 68. № 5. С. 1388–1395.
8. Barnholtz-Sloan J. S., Sloan A. E., Davis F. G., Vigneau 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. – Т. 22. № 14. С. 2865–2872.
9. 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. – Т. 66. № 1. С. 187–194.
10. Cavaliere R., Schiff D., Chemotherapy and cerebral metastases: misperception or reality? // Neurosurgical focus. – 2007. – Т. 22. № 3. С. E6.
11. 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. – Т. 78. № 4. С. 1156–1162.
12. 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. – Т. 37. № 4. С. 745–751.
13. 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. С. 77–86.
14. n metastases // Current opinion in neurology. – 2010. – Т. 23. № 6. С. 556–562.
15. 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. – Т. 111. № 3. С. 449–457.
16. 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. – Т. 24. № 8. С. 1295–1304.
17. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L. D., Kassam A., Flickinger J. C., Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 1999. – Т. 45. № 2. С. 427–434.
18. 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. – Т. 43. № 4. С. 795–803.
19. 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. – Т. 23. № 25. С. 6207–6219.
20. Lorenzoni J., Devriendt D., Massager N., David P., et al., Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2004. – Т. 60. № 1. С. 218–224.
21. 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. – Т. 87. № 3. С. 299–307.
22. Paek S. H., Audu P. B., Sperling M. R., Cho J., Andrews D. W., 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. – Т. 56. № 5. С. 1021–34; discussion 1021–34.
23. 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. – Т. 98. № 2. С. 163–167.
24. Sperduto P. W., Berkey B., Gaspar L. E., 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 // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2008. – Т. 70. № 2. С. 510–514.
25. 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. – Т. 77. № 3. С. 655–661.

26. Tendulkar R. D., Liu S. W., Barnett G. H., Vogelbaum M. A., et al., RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2006. – Т. 66. № 3. С. 810–817.
27. Vogelbaum M. A., Suh J. H., Resectable brain metastases // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2006. – Т. 24. № 8. С. 1289–1294.
28. Weltman E., Salvajoli J. V., Brandt R. A., Morais Hanriot R. de, et al., Radiosurgery for brain metastases // International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics. – 2000. – Т. 46. № 5. С. 1155–1161.
29. Yu C. P., Cheung J. Y. C., Chan J. F. K., Leung S. C. L., Ho R. T. K., Prolonged survival in a subgroup of patients with brain metastases treated by gamma knife surgery // Journal of neurosurgery. – 2005. – 102 Suppl. С. 262–265.
30. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T., Akabane A., et al., Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901) // The Lancet Oncology. – 2014. – Т. 15. № 4. С. 387–395.
31. Klos K. J. M., O'Neill B. P. M., Brain Metastases // Neurologist. – 2004. – Т. 10. № 1. С. 31–46.