

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

## Рецидивы метастазов в головном мозге после радиохирургического лечения. Существуют ли возможности стереотаксического лучевого лечения?

**Цитирование:** Ветлова Е. Р., Голанов А. В., Банов С. М., Ильялов С. Р., Маряшев С. А., Осинов И. К., Костюченко В. В. Рецидивы метастазов в головном мозге после радиохирургического лечения. Существуют ли возможности стереотаксического лучевого лечения? // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 66–70.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s2-66-70

**Цель исследования.** Провести анализ результатов повторного радиохирургического (РХ) лечения пациентов с интракраниальными рецидивами метастазов в головной мозг (МГМ), после ранее проведенной РХ первично выявленных церебральных метастазов.

**Материалы и методы.** Были изучены общая и безрецидивная выживаемость у 290 пациентов, получивших радиохирургическое лечение по поводу первично выявленных МГМ. Из них у 153 пациентов развились интракраниальные рецидивы, а 73 -проведено повторное радиохирургическое лечение по поводу новых (дистантных) метастазов.

**Результаты.** Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с дистантными метастазами (ДМ) составила 9,0 месяцев, а в группе без ДМ – 10,2 мес. ( $p = 0,3556$ ). Статистически значимыми факторами прогноза развития ДМ (на момент проведения первой радиохирургии) являются: множественное ( $>3$ ) метастатическое поражение головного мозга, плохой функциональный статус (индекс Карновского  $\leq 70$ ) и наличие меланомы как первоисточника метастазирования. Наличие ДМ, в целом по группе, не ухудшает общую выживаемость, а ОВ в группе пациентов с повторной РХ существенно выше (22,4 месяца, 95% ДИ 14,8–38,6). Поэтому прогноз пациента с ДМ не является однозначно плохим, как это предполагалось ранее.

**Выводы.** Повторная РХ дистантных метастазов увеличивает время жизни по сравнению с группой пациентов без локального лечения ДМ. Следовательно, повторная радиохирургия интракраниальных рецидивов приводит к улучшению выживаемости у части пациентов. Классификация интракраниальных рецидивов на основе ожидаемых результатов лечения в различных клинических ситуациях позволяет оптимизировать тактику лечения пациентов этой группы.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Радиохирургия, гамма-нож, метастазы в головной мозг, дистантные рецидивы

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ветлова Елена Рэмовна** – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко», г. Москва, e-mail: evetlova@nsi.ru

**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: smbano@gmail.com

**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

## ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы приблизительно у 20–40% пациентов со злокачественными опухолями развивается метастатическое поражение головного мозга [10].

Стандарты лечения первично диагностированных МГМ еще четко не определены. Варианты лечения включают хирургию, радиохирргию, облучение всего головного мозга (ОВГМ) отдельно или в комбинации, а также симптоматическую терапию [5]. На практике, многим пациентам, с первично диагностированными МГМ, проводят радиохирргию или ОВГМ из-за предпочтений врача или пациента [7; 1].

Вследствие улучшения системной терапии злокачественных опухолей и совершенствования технологий лучевого лечения, общая выживаемость пациентов с МГМ увеличилась, и частота регистрации интракраниальных рецидивов, после ранее проведенного лечения, возрастает [2; 3]. Оптимальная лечебная стратегия для интракраниальных рецидивов еще не установлена. Недавно опубликованные, на основе фактических данных, клинические рекомендации указывают на недостаток проведенных рандомизированных исследований, чтобы предложить окончательную тактику лечения пациентов с интракраниальными рецидивами [2; 6; 4].

Несколько исследований подтвердили эффективность проведения радиохирurgiи или стереотаксической лучевой терапии в режиме гипофракционирования для лечения интракраниальных рецидивов после предшествующей лучевой терапии метастазов головного мозга [8; 9].

Тем не менее, большинство из этих исследований оценивают смешанную группу пациентов, где интракраниальные рецидивы возникли после операции и/или ОВГМ и радиохирurgiи. Такой подход не позволяет оценить вклад каждого метода лечения в развитие рецидива. Кроме того, в большинстве исследований в понятие интракраниального рецидива включают локальный рецидив и развитие новых (дистантных) метастазов, рассматривая причины их возникновения и дальнейшее лечение вместе. Такой подход представляется неправильным, поскольку причина развития локального рецидива определяется предшествующим лечением, в то время как развитие новых дистантных метастазов, чаще всего, определяется активностью экстракраниальной болезни. Подходы в лечении локальных и дистантных рецидивов также значительно отличаются: от вероятной редукции доз лучевой радиотерапии, в случае локального рецидива после ранее проведенной РХ, до максимально агрессивной радиохирургической тактики в случае развития дистантных метастазов.

Для того чтобы попытаться найти ответы на эти вопросы, проведен ретроспективный анализ данных пациентов с дистантными метастазами, зарегистрированными после проведения радиохирургического лечения на аппарате «Гамма нож».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Из базы данных получены сведения обо всех пациентах, получивших радиохирургическое лечение в центре «Гамма нож» с апреля 2005 по октябрь 2014 г. В анализ включены пациенты, у которых имеются данные наблюдения (сведения об общей выживаемости и возникновении дистантных метастазов). Пациенты с изолированными локальными рецидивами были исключены из анализа.

Всего в исследование включено 290 пациентов. Из них у 153 (52,8%) человек развились ДМ. У 137 (47,2%) пациентов за весь период наблюдения ДМ не выявлены.

Все пациенты получили РХ лечение по поводу первично выявленных МГМ. Из 153 пациентов с дистантными метастазами 80 человек не получали локального лечения (РХ, операция, ОВГМ), а у 73 (47,7%) -проведено повторное радиохирургическое лечение. Среди всех пациентов было 172(59,3%) женщины и 118 (41,4%) мужчин. Среднее значение возраста –56 лет (интервал 24–89 лет). Источником метастазирования в головной мозг были: рак легких у 85 (29,3%) пациентов, рак молочной у 86 (29,6%), меланома у 64 (22,0%), рак почки у 44 (15,1%) и колоректальный рак у 11 (3,7%).

Дистантные метастазы определялись как возникновение новых очагов вне зоны облучения предшествующей РХ. Основными анализируемыми клиническими факторами были: возраст, индекс Карновского, число МГМ, суммарный объем МГМ, объем максимального очага, морфология первичной опухоли. Однофакторный анализ был проведен с применением метода Каплана-Мейера с оценкой фактической выживаемости пациентов, а различия между группами рассчитывались с помощью лог-рангового критерия. Регрессионная модель пропорциональных рисков (Cox) применялась для определения соотношения рисков (ОР) потенциальных прогностических факторов, влияющих на общую выживаемость и развитие новых (дистантных) метастазов. Весь статистический анализ был проведен с помощью программного обеспечения MedCalc (версия 15), значение  $p$  меньше 0,05 считалось статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Влияние дистантных метастазов на общую выживаемость.

Для оценки влияния дистантного метастазирования на общую выживаемость отобрана группа пациентов с наличием или отсутствием зарегистрированных ДМ, но без последующего локального лечения. Медиана времени ОВ пациентов без развития дистантных метастазов после РХ первично выявленных МГМ составила 10,2 мес. (95% ДИ 6,4–23,1) против 9 мес. (95% ДИ 7,5–11,6) в группе пациентов с наличием ДМ, без статистически значимого различия между группами  $p = 0,3556$  (Рис. 1).

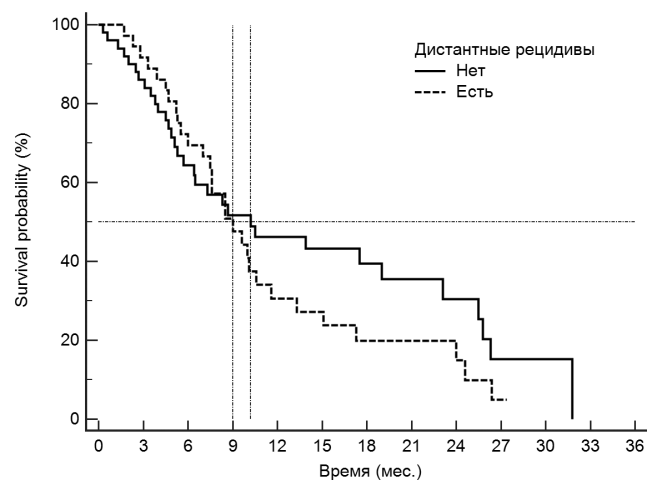


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов в зависимости от наличия или отсутствия дистантных метастазов ( $P = 0,3556$ )

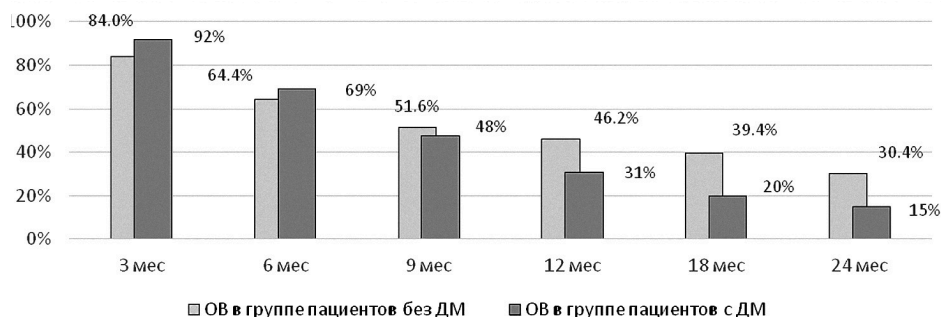


Рис 2. Общая выживаемость пациентов в группах с отсутствием ДМ (без повторной РХ) и без них на разных сроках наблюдения

Таблица 1.

Результаты регрессионного анализа (Cox) основных клинических факторов на развитие дистантного метастазирования

|   | Однофакторный анализ |               |        | Многофакторный анализ |               |         |
|---|----------------------|---------------|--------|-----------------------|---------------|---------|
|   | ОР                   | 95% ДИ для ОР | P      | ОР                    | 95% ДИ для ОР | P       |
| Возраст ( $\leq 60 / >60$ )   | 1,0997               | 0,8408–1,4383 | 0,4902 | 1,1449                | 0,8669–1,5121 | 0,3427  |
| Индекс Карновского ( $\geq 80 / \leq 70$ )                            | 0,6225               | 0,4500–0,8612 | 0,0009 | 0,6265                | 0,4658–0,8427 | 0,0021  |
| Число МГМ ( $\leq 3 / >3$ )   | 0,5495               | 0,4236–0,7128 | 0,0001 | 0,4996                | 0,3735–0,6683 | <0,0001 |
| Суммарный объем МГМ ( $\leq 5 \text{ см}^3 / >5 \text{ см}^3$ )       | 0,7965               | 0,6143–1,0328 | 0,0791 | 1,0147                | 0,7286–1,4133 | 0,9314  |
| Объем максимального очага ( $\leq 8 \text{ см}^3 / >8 \text{ см}^3$ ) | 0,8926               | 0,6470–1,2314 | 0,4674 | 0,7735                | 0,5340–1,1203 | 0,1764  |
| Морфология МГМ (Меланома/другая морфология)                           | 3,7706               | 2,0482–6,9416 | 0,0001 | 2,7495                | 1,9922–3,7947 | <0,0001 |

Развитие ДМ на сроке до 12 месяцев не влияет на ОБ, обеспечивая примерно равные показатели общей выживаемости (51,5% и 48%) пациентов с наличием ДМ и без них. Однако показатели ОБ на сроке свыше 12 месяцев уже значительно различаются: число выживших пациентов на сроке 24 мес. составляет 30,4% в группе без ДМ и 15% у больных с зарегистрированными дистантными метастазами (Рис.2).

**Факторы прогноза развития дистантных рецидивов.**

В качестве факторов, потенциально влияющих на развитие ДМ, использованы: возраст, функциональный статус (индекс Карновского), суммарный объем МГМ, объем максимального очага и морфология первичного очага. Все данные оценивались на момент проведения первой радиохирургии. Результаты регрессионного анализа (Cox) представлены в табл. 1.

Факторами прогноза лучшей выживаемости без ДМ является хороший функциональный статус (ИК  $\geq 80$ ), ограниченное ( $\leq 3$ ) метастатическое поражение головного мозга и отсутствие меланомы, в качестве первичного опухолевого очага.

**Общая выживаемость пациентов после проведения радиохирургического лечения дистантных метастазов**

Медиана ОБ в группе пациентов, получивших повторную РХ по поводу ДМ, составила 22,4 месяцев (95% ДИ 14,8–

38,6) против 8,5 месяцев (95% ДИ 7,5–11,6) в группе больных, которым не проводилось локального лечения ДМ (рис 3, 4).

Общая выживаемость на сроках 12 и 24 месяца составила 72,2% и 31,9% в группе с наличием повторного радиохирургического лечения ДМ против 44,9%, и 11,9% в группе с отсутствием такого лечения соответственно (ОР= 0,3519, 95%ДИ 0,1966–0,6299; p =0,0002).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Данные проведенного анализа показывают, что развитие ДМ не влияет на общую выживаемость пациентов с МГМ. С другой стороны, общая выживаемость пациентов с ДМ лучше в группе проведения повторного РХ лечения, в сравнении с пациентами, которые не получили аналогичного лечения по поводу ДМ. Вряд ли это кажущееся противоречие можно объяснить только степенью выраженности интракраниальной прогрессии (числом и/или суммарным объемом новых ДМ).

Развитие ДМ в течение 9 мес. после первой РХ не приводит к увеличению смертности больных в сравнении пациентами без ДМ. Очевидно, что неконтролируемая экстракраниальная прогрессия на этом этапе развития заболевания является основной причиной смерти пациентов, что увеличивает влияние ДМ на общую выживаемость. Однако

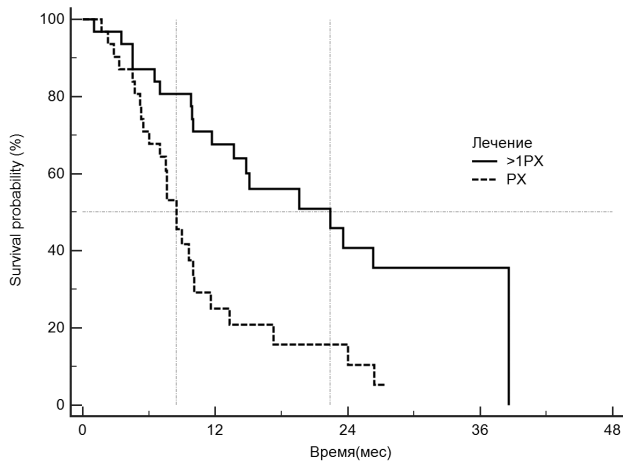


Рис.3. Общая выживаемость пациентов с ДМ в зависимости от наличия (или отсутствия) повторной РХ

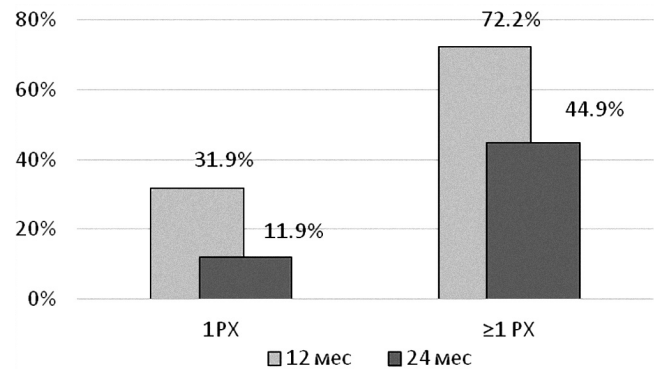


Рис.4. 12 и 24 мес. общая выживаемость пациентов с ДМ в зависимости от наличия (или отсутствия) повторной РХ

Таблица 2.

Классификация пациентов с ДМ после радиохирургического лечения

| Клиническая ситуация               |  | Цель лечения  | Методы лечения  |
|------------------------------------|--|---|---|
| 1 группа<br>Наличие всех признаков | Контролируемая экстракраниальная болезнь<br>отсутствие (или минимальные проявления) экстракраниальных метастазов<br>хороший функциональный статус (ИК ≥80),<br>имеются резервы системного лечения,<br>ограниченное (≤3) метастатическое поражение головного мозга.<br>Все очаги доступны лечению по радикальной программе (операция или радиохирurgia с соблюдением доз согласно RTOG 90–05) | Увеличение общей выживаемости<br>Улучшение качества жизни         | Операция<br>Радиохирurgia<br>Стереотаксическая радиотерапия в режиме гиподифракционирования |
| 2 группа                           | Комбинация признаков 1 и 3 группы  | Без увеличения общей выживаемости<br>Улучшение качества жизни     | ОВГМ,<br>Радиохирurgia в комбинации с ОВГМ в отдельных клинических ситуациях                |
| 3 группа<br>Наличие всех признаков | Не контролируемая экстракраниальная болезнь<br>множественные экстракраниальные метастазы,<br>низкий функциональный статус<br>отсутствие резервов системного лечения<br>множественное (>3) метастатическое поражение головного мозга.   | Без увеличения общей выживаемости<br>Без улучшения качества жизни | Симптоматическое лечение  |

на сроке после 12 месяцев остаются пациенты с контролируемыми экстракраниальными метастазами, хорошим функциональным статусом, и развитие ДМ на этом сроке заболевания являются основной причиной смерти, обеспечивая двукратное снижение общей выживаемости пациентов в этой группе.

Полученные данные позволяют сформулировать вопрос: нужно ли лечить дистантные метастазы? Если да, то, какие клинические условия, и какие лечебные опции будут являться фактором достижения лучшей выживаемости?

Большинство центров, занимающихся лечением МГМ, определяют развитие ДМ, как наступление финальной стадии болезни и рекомендуют в этой ситуации проведение только симптоматической терапии [11].

Данные представленного исследования демонстрируют эффективность повторного радиохирургического лечения у пациентов с ДМ. Из 153 пациентов с ДМ у 73 (47,7%) проведено

повторное радиохирургическое лечение, что обеспечило лучшую выживаемость пациентов в этой группе (рис.4).

Прогноз лучшей выживаемости пациентов с ДМ основан на комплексной оценке всех клинических факторов. Нет основания не предлагать РХ пациентам с ДМ, если лечение будет значимым с точки зрения общей выживаемости и качества жизни больного.

Общая выживаемость больных с неконтролируемой интракраниальной прогрессией была короткой, а развитие ДМ, как правило, приводило к прекращению лечения злокачественной опухоли, еще более уменьшая общую выживаемость. Именно поэтому, несмотря на развитие радиохирургической техники, во многих исследованиях развитие ДМ рассматривается как конечная точка специфического лечения [5].

Результаты представленного исследования показывают, что РХ является возможным и приемлемым вариантом интра-

краниального контролю опухолевого роста почти у половины пациентов с рецидивировавшим ДМ после предшествующей радиохирургии. С этих позиций необходим пересмотр прогностической ценности клинических данных пациентов с ДМ в отношении ОВ. Комбинация клинических факторов интракраниальной и экстракраниальной прогрессии определяет основные цели лечения: увеличение ОВ и улучшение качества жизни; улучшение качества жизни без увеличения общей выживаемости и, наконец, любая терапия ДМ не приведет к увеличению общей выживаемости и не улучшит качество жизни. Именно с этих позиций в табл. 2 представлены клинические ситуации, определяющие цели планируемой терапии ДМ.

Пациенты 1й группы, таким образом, являются кандидатами для радикального радиохирургического (или оперативного) лечения, поскольку в этой группе возможно достижение длительной ОВ с хорошим качеством жизни. По данным проведенного исследования приблизительно 50% пациентов с ДМ можно отнести в 1-ю группу.

Границы второй группы четко определить сложно. Решение о цели лечения (а соответственно и планирование методов лечения) принимается на основе преобладания клинических признаков либо 1-й, либо 3-ей группы. В связи с высоким

риском развития новых ДМ у большей части пациентов этой группы требуется проведение ОВГМ (в комбинации с радиохирургией или в самостоятельном варианте лечения).

В 3-й группе проведение любого локального лечения (включая ОВГМ) не приведет к достижению поставленных целей и может усугубить состояние пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследуемой популяции пациентов, у которых развились ДМ после первой РХ, половина больных получила повторную радиохирургию. Общая выживаемость пациентов после повторного радиохирургического лечения ДМ лучше, чем в группе пациентов без интракраниальных рецидивов и в группе пациентов с интракраниальными рецидивами без локального лечения.

Тактика выбора лечения ДМ должна быть основана на оценке клинического состояния пациента, степени контроля экстракраниальной болезни, а также количестве и размерах ДМ. Система классификации пациентов с ДМ дает возможность определить клинический прогноз и оптимизировать лечение интракраниальных рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Поддубная И. В., Достижения современной химиотерапии // Современная онкология. – 2013. – Т. 2. № 5. С. 49.
4. Ammirati M., Cobbs C. S., Linskey M. E., Paleologos N. A., et al., The role of retreatment in the management of recurrent/progressive brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline // Journal of neuro-oncology. – 2010. – Т. 96. № 1. С. 85–96.
5. 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. – Т. 363. № 9422. С. 1665–1672.
6. Bhangoo S. S., Linskey M. E., Kalkanis S. N., Evidence-based guidelines for the management of brain metastases // Neurosurgery clinics of North America. – 2011. – Т. 22. № 1. С. 97–104, viii.
7. Sahgal A., Aoyama H., Kocher M., Neupane B., et al., Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2015. – Т. 91. № 4. С. 710–717.
8. Tsao M. N., Rades D., Wirth A., Lo S. S., et al., Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline // Practical radiation oncology. – 2012. – Т. 2. № 3. С. 210–225.
9. Noël G., Proudhon M.-A., Valery C.-A., Cornu P., et al., Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis // Radiotherapy and Oncology. – 2001. – Т. 60. № 1. С. 61–67.
10. Patchell R. A., The management of brain metastases // Cancer Treatment Reviews. – 2003. – Т. 29. № 6. С. 533–540.
11. Wong W. W., Schild S. E., Sawyer T. E., Shaw E. G., Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases // International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. – 1996. – Т. 34. № 3. С. 585–590.