

**Е. Г. ПЕДАЧЕНКО**

Директор ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», акад. НАМН Украины, д-р мед. наук, проф.

**А. Б. ГРЯЗОВ**

Радиолог ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», канд. мед. наук

РАДИОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Введение

Метастазы головного мозга — самый распространенный вид внутримозговых опухолей. Они возникают у 20—40 % пациентов с первичным диагнозом «рак» и ежегодно являются причиной смерти 20 % из них [10].

Средняя выживаемость при назначении кортикостероидной терапии составляет 1—2 мес., при тотальном облучении головного мозга (ТОГМ) — 6 мес. [9].

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ), применяемая самостоятельно, или в комбинации с хирургическим лечением, или в сочетании с тотальным облучением головного мозга, позволяет улучшить локальный и дистанционный контроль и выживаемость пациентов [9].

Радиохирургия впервые была разработана в 1951 г. для локального разрушения опухолей головного мозга в качестве функциональной альтернативы нейрохирургии [3]. С тех пор ее используют при лечении метастазов головного мозга.

Несмотря на эффективность и безопасность радиохирургии для лечения подавляющего большинства метастатических поражений, ее применяют только при метастазах головного мозга с максимальным диаметром не более 3—4 см вследствие низкой дозы радиохирургического облучения, повышенного риска повреждения вещества головного мозга, связанного с облучением, и относительно низких результатов радиохирургии для больших метастазов [4; 6; 8].

Исходя из вышесказанного, мы провели ретроспективное исследование для определения эффективности и безопасности СРХ при лечении метастазов головного мозга больших размеров (макроскопический объем метастаза составлял $> 10 \text{ см}^3$, или $> 2,7\text{—}3,0 \text{ см}$ в диаметре).

Материалы и методы

С 2010 по 2013 г. в ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины» с помощью радиохирургии пролечены 152 пациента с метастазами головного мозга (общее количество метастатических очагов — 300).

В 40 наблюдениях (26,3 %) метастазы были большими ($> 10 \text{ см}^3$, от 2,7 см в диаметре; всего 43 метастаза), в 24 (60,0 %) — солитарными. В 10 случаях (25,0 %) большие метастазы выявлены у пациентов с единичными метастазами, в 6 (15,0 %) — у пациентов с множественными метастазами.

Частота первичных опухолей с метастазами головного мозга большого размера приведена ниже.

Диагноз	Количество наблюдений
Рак легких	10
Рак молочной железы	9
Меланома	7
Рак почки	6
Рак толстой кишки	3
Анонимные метастазы	2
Прочие	3

Чаще всего метастазы головного мозга больших размеров наблюдались при раке легких (10 наблюдений, 25 %), раке молочной железы (9 наблюдений, 22,5 %) и меланоме (7 наблюдений, 17,5 %).

Радиохирургическое вмешательство проводили с помощью аппарата «Трилоджи» (фирма «Варион», США). План лечения был разработан на основе планировочной системы «BrainLAB». Планирование осуществляли на рабочей станции «iPlan» с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Лечение проводили с помощью методик IMRT + MLC Dyp Arc.

При назначении дозы 15 Гр мы руководствовались Протоколом 90-05, рекомендованным Онкологической группой радиационной терапии (RTOG). Тем не менее, мы снижали дозу до 12—14 Гр при парастволовой локализации метастаза (7 случаев, 17,5 %) либо если его объем превышал 14 см³.

Максимальный объем, при котором проводилась СРХ, составил 30,024 см³, доза облучения — 10 Гр на 100 % объема метастаза.

Максимальный объем очага в наших наблюдениях достигал 48,783 см³ (линейные размеры очага 5,53×4,23×4,0 см). Больному была проведена гипофракционная стереотаксическая радиотерапия (ГСРТ) — СОД 30 Гр, 10 фракций по 3 Гр.

Параметры радиохирургии в зависимости от клинического состояния пациентов приведены ниже.

Параметр	Значение
Состояние здоровья по шкале Карновски	
среднее значение уровень ≥ 70	70 38 (95,0)
RTOG RPA Class 1	13 (32,0)
Объем опухоли, см ³	
среднее значение диапазон	16,5 10,0—30,0
Максимальный диаметр опухоли, см	4,2
среднее значение диапазон	3,3 2,7—4,2
Максимальная рекомендуемая доза, Гр	
среднее значение диапазон	14,1 10—22

Примечания: 1. RTOG — Онкологическая группа радиационной терапии.

2. Данные в скобках указаны в процентах.

МРТ после лечения проводили через 1—1,5 месяца, затем через 3, 6, 9 и 12 мес. (в дальнейшем — через каждые 3 мес.).

Для точности динамического наблюдения линейные размеры очага преобразовывали в объем опухоли, вычисляемый по формуле:

$$\text{Объем опухоли} = \frac{\text{Длина} \times \text{Ширина} \times \text{Высота}}{2}$$

Опухоли были разделены на четыре категории:

1. Полная ремиссия (ПР), исчезновение метастазов больших размеров по данным МРТ.
2. Частичная ремиссия (ЧР), уменьшение размеров (объема) опухоли более чем на 50 %.
3. Прогрессирование процесса (ПП), увеличение размера (объема) опухоли более чем на 25 %.
4. Стабильная картина (СК) и данные МРТ, не подходящие под условия трех первых групп.

Локальный контроль (ЛК) считался эффективным при ПР, ЧР и СК, неэффективным — при ПП (в этом случае он трактовался как локальный рецидив (ЛР)). Отсутствие новых метастатических опухолей определялось как дистанционный контроль (ДК), появление их — как дистанционный рецидив (ДР).

Общая выживаемость определялась как интервал между проведением СРХ и смертью пациента.

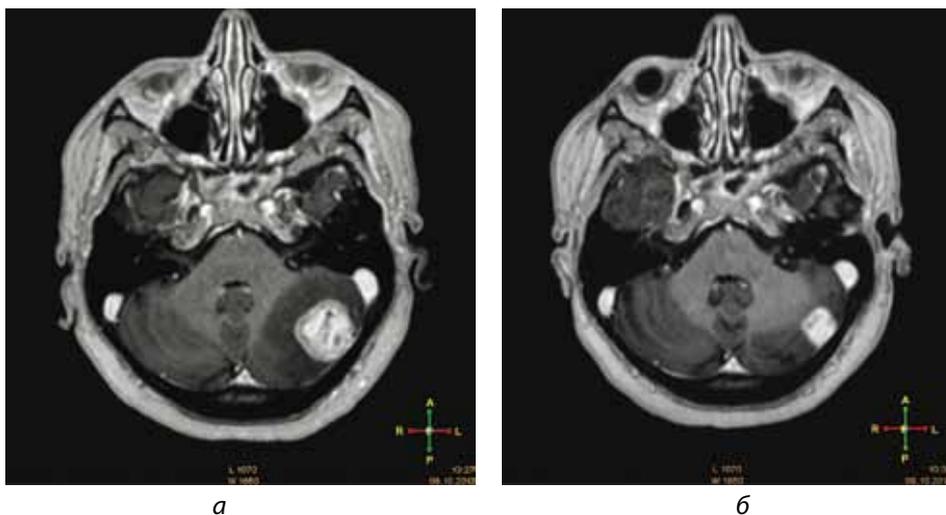
Результаты исследования и их обсуждение

Общая средняя продолжительность жизни в группе больных с метастазами головного мозга больших размеров (МГМБР) после радиохирургического вмешательства составила 13,1 месяца: 23 пациента прожили больше 1 года (55 %), 4 — более 2 лет (10 %) и 1 пациентка — 3 года (2,5 %). Контроль роста первичной опухоли при дозе облучения менее 11 Гр и более 20 Гр и объеме опухоли более 20 см³ во многом был связан с общей выживаемостью. Постлучевые осложнения были обнаружены у 8 пациентов (20 %).

Локальный рецидив за период наблюдения (по данным МРТ в динамике, контрольной КТ-перфузии) развился в 3 случаях (6,9 %), дистанционный рецидив — в 10 случаях (23,2 %). Локальный контроль был достигнут в 37 случаях (86,04 %), дистанционный — в 24 случаях (55,8 %). У 14 пациентов (32,5 %) отсутствовали признаки локального и дистанционного рецидива.

Наиболее показательные случаи эффективности СРХ при лечении данной патологии приведены на рис. 1—7.

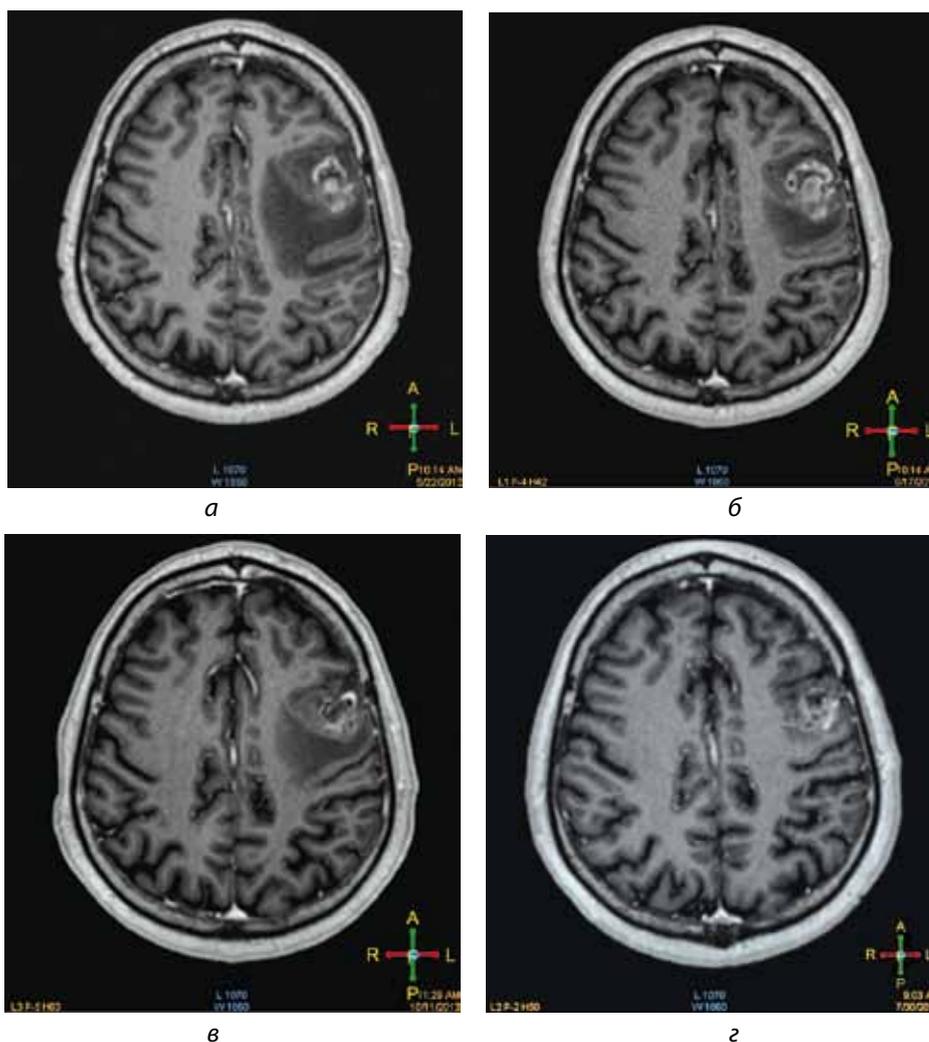
Улучшение неврологического статуса в течение 1—4 мес. или сохранение исходного состояния после СРХ наблюдалось у 28 (70 %) и 10 (25 %) пациентов соответственно, т. е. в 95 % случаев (38 пациентов) результат СРХ был положительным. Однако у 3 пациентов (7,5 %) улучшение состояния не отмечено.



а

б

Рис. 1. Пациентка 35 лет. Рак молочной железы. МГМБР выявлен в левой гемисфере мозжечка через 12 мес. после удаления первичной опухоли. МРТ до СРХ (а). Пациентку беспокоили головокружение, головная боль и общая слабость. На метастаз объемом 10,032 см³ доза облучения составила 13,6 Гр на 100 % очага. Через 6 нед. (1,5 мес.) после СРХ объем метастаза резко уменьшился (до 1,176 см³), зона отека не визуализируется (б). Головокружение, головная боль и общая слабость исчезли. Индекс по шкале Карновски — 100 (частичный ответ на СРХ)



а

б

в

z

Рис. 2. Пациент 36 лет. Рак легкого. Динамика МРТ до СРХ (а), через 2 мес. (б), через 4 (в) и 6 мес. (z). Признаки локального и дистанционного контроля (частичный ответ на СРХ)

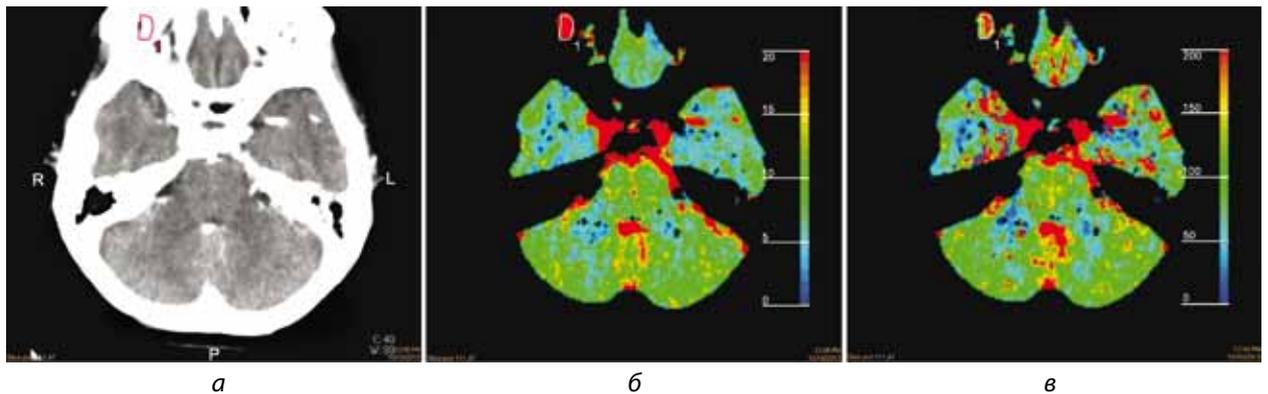


Рис. 3. Пациентка 42 лет. Состояние после удаления рака молочной железы и СРХ метастаза правой височной области. Признаки дистанционного рецидива метастаза (по данным КТ-перфузии) в крышу правой орбиты. Во время КТ метастаз в крыше правой орбиты не визуализируется (а). По данным КТ-перфузии, в проекции крыши орбиты справа четко прослеживается очаг с повышенным объемом кровотока (б) и усиленным линейным кровотоком (в)

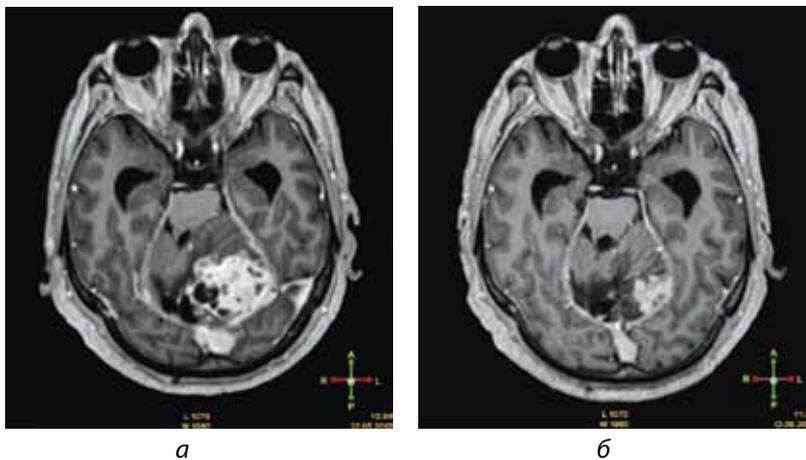


Рис. 4. Пациент 60 лет. Состояние после удаления гипернефroidной карциномы (2007 г.). Метастаз парастволовой локализации (передне-верхне-медialные отделы левой гемисферы мозжечка), гигантских размеров (до 50 см³). Проведена ГСРТ — СОД 30 Гр, 10 фракций по 3 Гр; очаг уменьшился до 2,943 см³. МРТ метастаза до ГСРТ (а) и после, через 12 мес. (б). Состояние пациента через 24 мес. после ГСРТ удовлетворительное, индекс по шкале Карновски — 70 (частичный ответ)

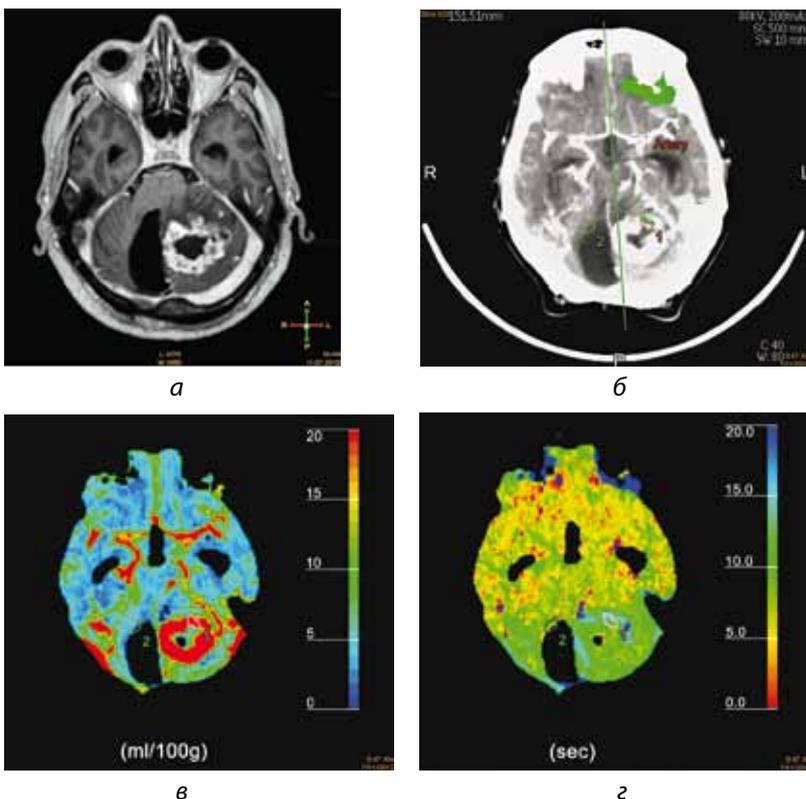
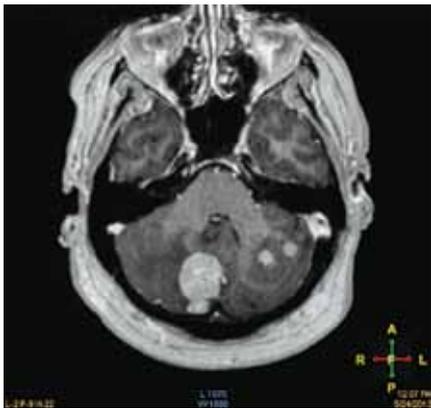
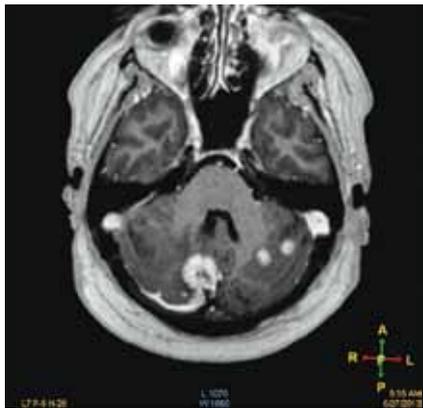


Рис. 5. Этот же пациент. Данные МРТ (а), КТ (б) и КТ-перфузии (в, г) через 6 мес. после ГСРТ



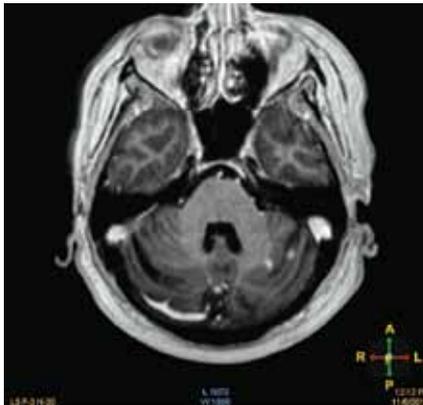
а



б

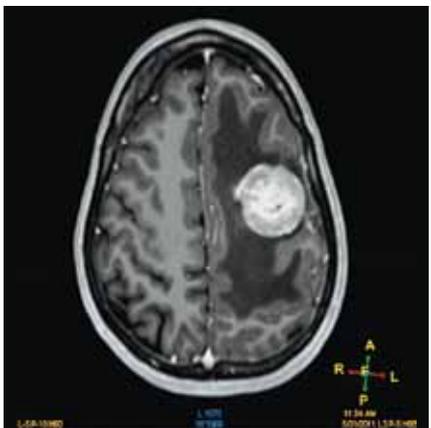


в

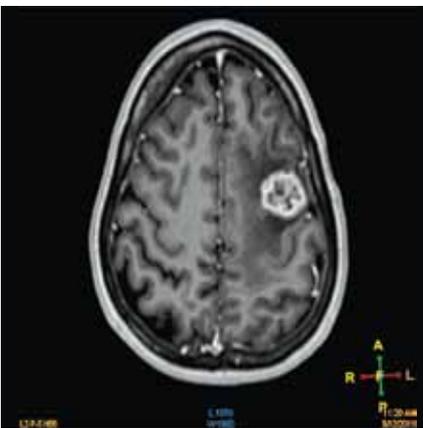


г

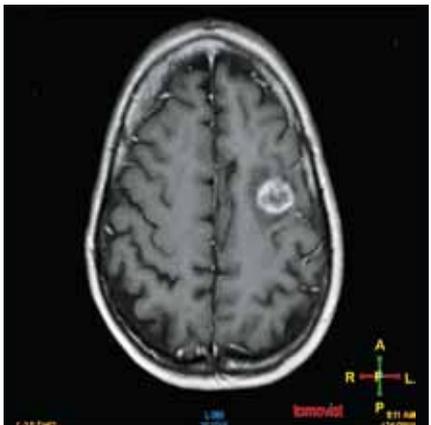
Рис. 6. Пациентка 58 лет. Рак молочной железы. Множественные метастазы в заднюю черепную ямку (а). МГМБР расположен в медиальном отделе правой гемисферы мозжечка (объем до 14,025 см³). Проведена СРХ, на 100 % объема очага доза составила 14 Гр. Через 1,5 месяца после СРХ на МРТ определяется уменьшение объема очага до 7,404 см³ (б), через 3 мес. — до 2,200 см³ (в), через 6 мес. метастаз не визуализируется (г). Жалоб в настоящее время пациентка не предъявляет (полный ответ на СРХ)



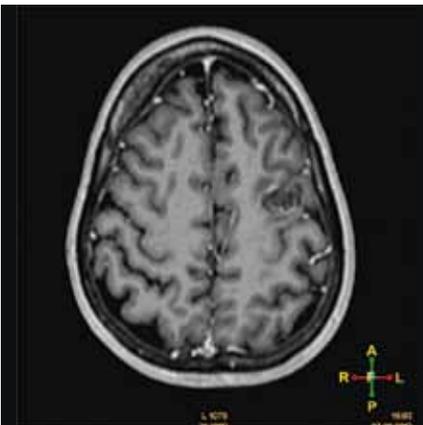
а



б



в



г

Рис. 7. Пациентка 42 лет. Состояние после удаления рака молочной железы (2004 г.). Метастаз левой задне-лобно-теменной области, объемом до 20 см³. Проведена СРХ (12,8 Гр на 100 % объема опухоли). МРТ до СРХ (а), через 4 мес. после СРХ (б), через 7 (в) и 13 мес. (г). МР-признаки локального и дистанционного контроля роста опухоли (полный ответ на СРХ)

В общей сложности умерло 22 пациента (55 %), живы 18 (45 %) пациентов.

После первичной хирургической операции СРХ проводилась в 22 случаях (55 %), в 18 наблюдениях (45 %) ей предшествовало тотальное облучение головного мозга. По причине дистанционного либо локального рецидива 14 пациентам (35 %) СРХ выполняли дважды, а 2 пациентам (5 %) — трижды.

В 4 случаях (10 %) вследствие наличия множественных метастазов (количеством от 4 и более) после СРХ в течение 6—15 мес. проводили тотальное облучение головного мозга.

Хирургическое удаление метастазов головного мозга большого размера признано единственным эффективным методом лечения, особенно для солитарных метастазов [1]. Однако операция на крупных метастазах может привести к повышению риска лептоменингеального распространения опухоли в 2,6 раза, в результате чего средняя продолжительность жизни сокращается на 2,8 месяца [2].

Радиохирургия метастазов головного мозга имеет несколько преимуществ по сравнению с традиционной хирургией. Прежде всего — это возможность доступа к любой структуре головного мозга и лечение множественных поражений однофракционно [7].

Одним из основных недостатков СРХ является ограничение данного метода лечения в зависимости от размера опухоли, больших опухолей, как правило, с максимальным диаметром > 3 см (или объемом 14 см³), чаще связывают с развитием радиационного некроза здоровых тканей мозга и с большим количеством локальных рецидивов [5; 7].

До сих пор не были проведены исследования, направленные на определение эффективности

и/или безопасности однофракционной СРХ при МГМБР. Согласно протоколу RTOG, доза 15 Гр является переносимой для опухолей головного мозга с приблизительным объемом 14—33 см³ и уровнем радиационного некроза 14 %. Тем не менее, эта доза кажется слишком высокой для использования ее при метастазах, объем которых варьирует от 20 до 30 см³.

В своем исследовании мы снизили радиохирургические дозы, рекомендуемые для МГМБР, с целью минимизации нейротоксических симптомов, связанных с радиацией. Средняя доза 14,1 Гр была использована однофракционно на крупный метастаз головного мозга (средний объем — 16,5 см³).

Одним из наиболее заметных результатов данного исследования является то, что доза облучения в пределах от 12 до 14,5 Гр стала значимым независимым прогностическим фактором, способным увеличить медиану выживаемости пациентов с МГМБР, улучшить неврологический статус и снизить вероятность развития радиационного некроза, которые также зависят от рекомендуемой лечебной дозы.

Выводы

Стереотаксическая радиохирургия с использованием средней дозы облучения 14,1 Гр на 100 % объема очага — эффективный и безопасный метод лечения метастазов головного мозга больших размеров (макроскопический объем метастаза составлял > 10 см³, или > 2,7—3,0 см в диаметре), что создает предпосылки для пересмотра более высоких доз облучения при лечении данной патологии в связи с высоким уровнем излучения и токсичности для тканей головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain / R. A. Patchell [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 494—500.
2. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis / D. Suki [et al.] // *Neurosurgery.* — 2009. — Vol. 64. — P. 664—666.
3. Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain / L. Leksell // *Acta Chir. Scand.* — 1951. — Vol. 102. — P. 316—319.
4. Outcome of moderately dosed radiosurgery for limited brain metastases: Report of a single-center experience / J. Meisner [et al.] // *Strahlenther Onkol.* — 2010. — Vol. 186. — P. 76—81.
5. Prescription dose guideline based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery / A. Sahgal [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2010. — Vol. 78. — P. 605—608.
6. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis / R. Molenaar [et al.] // *Br. J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 23. — P. 170—178.
7. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases ≤ 2 cm: Implications for SRS dose and whole brain radiation therapy / M. K. Shehata [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2004. — Vol. 59. — P. 87—93.
8. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases / M. P. Mehta [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2005. — Vol. 63. — P. 37—46.
9. Thirty years' experience with gamma knife surgery for metastases to the brain / B. Karlsson [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2009. — Vol. 111. — P. 449—457.
10. 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 / D.W. Andrews [et al.] // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363. — P. 1665—1672.

РЕЗЮМЕ

РАДІОХІРУРГІЧНЕ
ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАЗІВ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ
ВЕЛИКИХ РОЗМІРІВ

Є. Г. Педаченко, А. Б. Грязов

Це перший звіт про результати лікування пацієнтів з метастазами головного мозку великих розмірів ($> 10 \text{ см}^3$) за допомогою стереотаксичної радіохірургії. Середній об'єм пухлини становив $16,5 \text{ см}^3$, а середня доза опромінення — $14,1 \text{ Гр}$. Загальна середня тривалість життя сягала $13,1$ місяця, а виживаність більше 1 року — $55,0 \%$. Поліпшення неврологічного статусу впродовж $1\text{—}4$ міс. або збереження початкового стану після СРХ спостерігалось у $28 (70,0 \%)$ і $10 (25,0 \%)$ пацієнтів відповідно. Проте високий рівень постпроменеви́х токсичних ускладнень ($20,0 \%$) потребує перегляду фактичної схеми опромінення метастазів головного мозку великих розмірів у найближчому майбутньому.

Ключові слова: метастази головного мозку великих розмірів, стереотаксична радіохірургія, хірургічне втручання, загальна середня тривалість життя.

РАДІОХІРУРГИЧЕСКОЕ
ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ
ГОЛОВНОГО МОЗГА
БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Е. Г. Педаченко, А. Б. Грязов

Это первый отчет о результатах лечения пациентов с метастазами головного мозга больших размеров ($> 10 \text{ см}^3$) посредством стереотаксической радиохирургии. Средний объем опухоли составил $16,5 \text{ см}^3$, а средняя доза облучения — $14,1 \text{ Гр}$. Общая средняя продолжительность жизни достигала $13,1$ месяца, а выживаемость более 1 года — 55% . Улучшение неврологического статуса в течение $1\text{—}4$ мес. или сохранение исходного состояния после СРХ наблюдалось у $28 (70 \%)$ и $10 (25 \%)$ пациентов соответственно. Однако высокий уровень постлучевых токсических осложнений (20%) требует пересмотра фактической схемы облучения метастазов головного мозга больших размеров в ближайшем будущем.

Ключевые слова: метастазы головного мозга больших размеров, стереотаксическая радиохирургия, хирургическая операция, средняя продолжительность жизни.

RADIOSURGICAL
TREATMENT OF LARGE
BRAIN METASTASES

E. G. Pedachenko, A. B. Gryazov

This is the first report of the results of patients with large brain metastases ($> 10 \text{ cm}^3$) treated by stereotactic radiosurgery. The mean tumor volume was 16.5 cm^3 , and the mean marginal dose prescribed was $14,1 \text{ Gy}$. The median survival time from radiosurgery was $13,1$ months, and the 1-year survival rate was 55.0% . Functional improvement within $1\text{—}4$ months or the maintenance of the initial status was observed in $28 (70,0 \%)$ and $10 (25,0 \%)$ patients after radiosurgery, respectively. However, the rate of unacceptable radiation-related toxicities was so high ($20,0 \%$) that the present dosing scheme for large brain metastases should be re-evaluated in the near future.

Keywords: large brain metastases, stereotactic radiosurgery, surgery, average life.