

Оригинальная статья = Original article = Оригінальна стаття

УДК 615.849:616-089:616.831-006:616-006-033.2

Особенности стереотаксического радиохирургического лечения больших метастатических очагов в головном мозге с использованием гипоксических радиосенсибилизаторов

Грязов А.Б.

Отделение радионейрохирургии,
Институт нейрохирургии им. акад.
А.П. Ромоданова НАМН Украины,
Киев, Украина

Поступила в редакцию 07.09.15.
Принята к публикации 27.01.16.

Адрес для переписки:

Грязов Андрей Борисович,
Отделение радионейрохирургии,
Институт нейрохирургии им. акад.
А.П. Ромоданова, ул. Платона
Майбороды, 32, Киев, Украина,
04050, e-mail: gran1961@mail.ru

Цель. Оценка эффективности радиохирургического лечения арезектабельных больших метастазов в головном мозге (ГМ) с использованием гипоксических радиосенсибилизаторов, определение связи между ранним уменьшением объема опухоли, показателями контроля ее роста и показателями выживаемости.

Материалы и методы. Обследованы 107 пациентов (173 очага) с большими (объемом 10 см³ и более) метастазами в ГМ. У 77 пациентов (основная группа) использовали радиосенсибилизаторы, у 30 (контрольная группа) — не использовали. У 40 пациентов основной группы (66 очагов) в качестве радиосенсибилизатора применяли метронидазол (М+), у 37 (60 очагов) — ниморазол (Н+).

Объем метастазов от 10 до 60 см³, в среднем 20 см³. Стереотаксическую хирургию (СРХ) в одну фракцию проводили в дозе от 10 до 18 Гр, в среднем 14 Гр, в несколько фракций (3–5, в среднем 4) в дозе от 21 до 40 Гр, в среднем 26,5 Гр.

В исследование включали только тех пациентов, которым, как минимум, проведено одно обязательное МРТ исследование через 1 нед после СРХ, с дальнейшим наблюдением через 1,5 и 3 мес.

Результаты. В основной группе объем метастазов значительно уменьшился уже через 1 нед после СРХ, уменьшились масс-эффект и выраженность неврологических симптомов, признаки локального рецидива в период наблюдения отсутствовали, в контрольной группе раннее уменьшение объема опухоли не отмечено (отношение риска — ОР=0,424; 95% доверительный интервал — ДИ 0,203–0,935; p=0,003). К другим ковариатам, значительно связанным с локальным контролем роста и показателями выживаемости, отнесено использование радиосенсибилизации (соответственно p=0,0008 и p=0,0001).

Выводы. Раннее уменьшение объема арезектабельных метастазов в ГМ после СРХ с применением гипоксических радиосенсибилизаторов способствовало быстрому уменьшению масс-эффекта и выраженности неврологических симптомов, а также являлось предиктором контроля роста опухоли и продолжительности жизни пациентов при наличии больших метастазов в ГМ.

Ключевые слова: большие метастазы в головном мозге; радиохирургия; гипоксические радиосенсибилизаторы; ранний ответ на лечение; локальный контроль; показатели выживаемости.

Украинский нейрохирургический журнал. — 2016. — №1. — С.50-60.

Features stereotactic radiosurgical treatment large brain metastatic lesions of the brain with hypoxic radiosensitizers

Andrey Gryazov

Department of Radioneurosurgery,
Romodanov Neurosurgery Institute,
Kiev, Ukraine

Received, September 7, 2015.

Accepted, January 27, 2016.

Address for correspondence:

Andrey Gryazov, Department of
Radioneurosurgery, Romodanov
Neurosurgery Institute, 32 Platona
Mayborody St., Kiev, Ukraine, 04050,
e-mail: gran1961@mail.ru

Objective: Follow the dynamics of early reduction of tumor volume after stereotactic radiosurgery using hypoxic radiosensitizers and without radiosensitization, a comparison of these data with predictor of prolonged local control and median follow-up.

Materials and methods: 107 patients (173 lesions) with large brain metastases ($\geq 10\text{cm}^3$) accounted for the main and control group of our research. Of these, the basic group (with radiosensitizers) 77 included, in the control group — 30 patients. Of the 77 patients, 40 patients (66 lesions) was used as a radiosensitizer metronidazole (M+), 37 (60 lesions) — nimorazol (H+).

The average volume of metastases was 20.0cm³ (range 10–60.0cm³). SRS in one fraction to the average dose of 14 Gy (range 10–18 Gy), conducted an average of 4 fractions (range 3–5 fractions), with a mean dose of 26.5 Gy (range 21–40 Gy).

Are taken into account only those patients who have at least passed the first compulsory MRI investigation a week after the SRS, with a further observation of 1.5 and 3 months.

Results: During the term of supervision in metastases which considerably diminished in a volume already in a week after SRS, the signs of local control and median follow-up, unlike a control group, without of radiosensitizers at which it was not marked early and rapid reduction of tumour ($r = .003$, $OR = 0.424$; 95% confidence interval, 0.203-0.935), also in a group with radiosensitization the indexes of survivability were higher (19.0 months against 10.0, 95% [CI], 12.876-22.124 and 7.330-12.670, $p=0.0008$ and $p=0.0001$, respectively).

Conclusions: Early reduction large brain metastases week after radiosurgery using hypoxic radiosensitizers may be a predictor of long-term local tumor control.

Key words: large brain metastases; radiosurgery; hypoxic radiosensitizers; early response to treatment; local control; survival.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2016;(1):50-60.

Особливості стереотаксичного радіохірургічного лікування великих метастазів у головному мозку з використанням гіпоксичних радіосенсибілізаторів

Грязов А.Б.

Відділення радіонейрохірургії,
Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.
Ромоданова НАМН України, Київ,
Україна

Надійшла до редакції 07.09.15.
Прийнята до публікації 27.01.16.

Адреса для листування:

Грязов Андрій Борисович,
Відділення радіонейрохірургії,
Інститут нейрохірургії ім. акад.
А.П. Ромоданова, вул. Платона
Майбороди, 32, Київ, Україна,
04050, e-mail: gran1961@mail.ru

Мета. Оцінка ефективності радіохірургічного лікування арезектабельних великих метастазів у головному мозку (ГМ) з використанням гіпоксичних радіо сенсибілізаторів, встановлення зв'язку між раннім зменшенням об'єму пухлини, показниками її локального росту та показниками виживання.

Матеріали і методи. Обстежені 107 пацієнтів (173 вогнища) з великими (об'ємом 10 см³ і більше) метастазами у ГМ. У 77 хворих (основна група) застосовували радіосенсибілізатори, у 30 (контрольна група) — не використовували. У 40 пацієнтів основної групи (66 вогнищ) як радіосенсибілізатори застосовували метронідазол (М+), у 37 (60 вогнищ) — німоразол (Н+).

Об'єм метастазів від 10 до 60 см³, у середньому 20 см³. Стереотаксичну радіохірургію (СРХ) в одну фракцію проводили в дозі від 10 до 18 Гр, у середньому 14 Гр, в кілька фракцій — (3–5, у середньому 4) — від 21 до 40 Гр, у середньому 26,5 Гр.

У дослідження включали тільки тих пацієнтів, яким, як мінімум, проводили одне обов'язкове МРТ дослідження через 1 тиждень після СРХ, з подальшим спостереженням через 1,5 і 3 міс.

Результати. В основній групі об'єм метастазів значно зменшувався вже через 1 тиждень після СРХ, ознак локального рецидиву пухлини не було, у контрольній групі не спостерігали раннього і швидкого зменшення пухлини (відношення ризику $VR=0,424$; 95% довірчий інтервал — ДІ 0,203–0,935; $p=0,003$). Іншими коваріатами, що значно впливали на локальний контроль росту пухлини та показники виживання, вважали використання радіосенсибілізації (відповідно 19 і 10 міс, 95% ДІ 12,876–2,124 і 7,330–12,670, $p=0,0008$ та $p=0,0001$).

Висновки. Раннє зменшення об'єму великих арезектабельних метастазів у ГМ вже через 1 тиждень після СРХ з застосуванням гіпоксичних радіосенсибілізаторів може бути предиктором тривалого контролю росту пухлини.

Ключові слова: великі метастази в головному мозку; радіохірургія; гіпоксичні радіосенсибілізатори; рання відповідь на лікування; локальний контроль; показники виживання.

Український нейрохірургічний журнал. — 2016. — №1. — С.50-60.

Вступление. По данным статистики, в США ежегодно у 170 000–200 000 пациентов выявляют метастазы рака в ГМ, что составляет 20–40%, в 20% наблюдений они являются причиной смерти больных [1]. Соответствующие данные по Украине отсутствуют.

Метастазы в ГМ особенно часто возникают при немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ), которые составляют от 18 до 64% всех метастазов в ГМ [2].

В целом, прогноз для пациентов при возникновении метастазов в ГМ неблагоприятный, он зависит от гистологического типа опухоли, числа очагов, дозы

облучения, возраста пациентов, качества их жизни, которое оценивают по индексу Карновски (ИК) [3–6]; также большое значение для прогноза успешности лечения имеют объем опухоли [7] и ее радиорезистентность [8].

Важным фактором в лечении метастазов в ГМ является поиск новых возможностей СРХ, в том числе с использованием гипоксических радиосенсибилизаторов, к которым относят ниморазол и метронидазол [9]. Раньше исследовали их роль только при проведении облучения всего ГМ [9], их влияние на метастазы в ГМ при проведении СРХ с подведением большой агрессивной радиохирургической дозы на метастатический очаг не изучено.

Кроме того, в мировой литературе недостаточно работ, в которых оценен ранний ответ на СРХ при наличии метастазов в ГМ. Отмечена частичная ремиссия в течение 30 сут после СРХ у пациентов при наличии метастазов в ГМ НМКРЛ, рака груди, меланомы, почечноклеточной карциномы [10].

Изучен ранний ответ после СРХ метастазов почечноклеточной карциномы [11], рассмотрены результаты СРХ в течение 1 мес с оценкой раннего ответа, что являлось в дальнейшем предиктором успешности лечения (медиана выживания 18 мес, при отсутствии раннего ответа — 9 мес). По данным многофакторного анализа, единственным независимым прогностическим фактором для определения медианы выживаемости ($p=0,037$, $OR=0,447$, $95\% DI=0,209-0,953$) был именно ранний ответ на СРХ [11]. Оценен ранний ответ в течение 6–12 нед после СРХ при метастазах в ГМ как предиктор успешности лечения [12].

Материалы и методы исследования. В период с 2010 по 2015 г. в отделении радионейрохирургии проведена СРХ с использованием линейного ускорителя "Varian Trilogy® System" (Varian Medical Systems, США) у 107 пациентов (173 очага) по поводу больших (объемом 10 см³ и больше) метастазов в ГМ. У 77 пациентов (126 очагов) основной группы использовали радиосенсибилизацию, у 30 (47 очагов) контрольной группы — не использовали. У 40 больных основной группы в качестве радиосенсибилизатора применяли метронидазол (М+), у 37 — ниморазол (Н+). Возраст больных от 28 до 78 лет, в среднем 53 года. Мужчин было 65 (60,7%), женщин — 42 (39,2%).

ИК составил в среднем 70 баллов.

Объем метастазов от 10 до 16 см³, в среднем 20 см³. СРХ в одну фракцию проводили в дозе от 10 до 18 Гр, в среднем 14 Гр, в несколько фракций (3–5, в среднем 4) — в дозе от 21 до 40 Гр, в среднем 26,5 Гр.

Первичными опухолями, которые обусловили возникновение метастазов в ГМ, были НМКРЛ — у 35 (32,7%) больных, меланома кожи — у 25 (23,3%), рак грудной железы — у 23 (21,4%) (табл. 1).

Большие метастазы чаще локализовались в теменных долях ГМ и полушариях мозжечка (табл. 2).

Из клинических проявлений чаще всего наблюдали слабость, головную боль, атаксию, нарушения зрения (табл. 3).

СРХ проводили с использованием доз в соответствии с протоколом 90–05, рекомендованным Онкологической Группой Радиационной Терапии (RTOG). Дозу снижали, если объем метастаза превышал 14 см³, или когда патологический очаг локализо-

вался в стволе или других функционально значимых зонах ГМ.

В зависимости от объема метастаза назначали такие дозы (табл. 4).

Максимальный объем, при котором проводили СРХ в одну фракцию, составил 33,022 см³, доза облучения при этом составила 12 Гр на 100% объема метастаза.

Максимальный объем очага в наших наблюдениях составил 60,043 см³ (линейные размеры очага 5,53×4,23×4 см). Больной проведена мультифракционная СРХ в 4 фракции по 6,5 Гр (суммарная очаговая доза 26 Гр), с использованием радиосенсибилизатора.

Таблица 1. Первичные опухоли с метастазами в ГМ больших размеров

Первичная опухоль	Число пациентов
НМКРЛ	35
Меланома кожи	25
Рак грудной железы	23
Почечноклеточная карцинома	12
Рак шейки матки	5
Колоректальный рак	4
Аденокарцинома желудка	2
Рак щитовидной железы	1

Таблица 2. Локализация метастатических очагов в ГМ

Локализация	Число наблюдений	
	абс.	%
Теменная доля ГМ	57	32,9
Мозжечок	34	19,6
Лобная доля ГМ	32	18,4
Затылочная доля ГМ	16	9,2
Височная доля ГМ	14	8
Подкорковые ядра	7	4
Ствол ГМ	4	2,3
Срединные структуры ГМ	3	1,7
Другая	6	3,4

Таблица 3. Клинические симптомы при наличии больших метастазов в ГМ

Симптомы	Число наблюдений	
	абс.	%
Слабость	68	66,6
Головная боль	67	65,8
Атаксия	32	31,3
Нарушения зрения	20	19,6
Двигательные нарушения	20	19,6
Другие	20	19,6

Таблица 4. Величина дозы в зависимости от объема опухоли

Объем опухоли, см ³	Средняя доза при СРХ в одну фракцию, Гр	Средняя доза при СРХ в несколько фракций, Гр (среднее число фракций)
От 10 до 20	14,5	—
От 20 до 30	12	—
От 30 до 40	—*	24 (3)
Более 40	—	26,5 (4)

Примечание. * — при объеме более 30 см³ только одному пациенту назначена доза 12 Гр за одну фракцию (при этом использовали метронидазол), у остальных — СРХ проведена в несколько фракций.

Таблиця 5. Характеристика ефективності СРХ великих метастазів в ГМ в основній і контрольній групах через 1 нед і показателі контролю росту опухолі і виживаємості в середньосроковому періоді

Показатель	Величина показателя в группах						
	основной				контрольной		
	Пациенты (n=77) абс. (%)		Очаги (n=126) абс. (%)		Пациенты (n=30)	Очаги (n=47)	
	М+ (n=40)	Н+ (n=37)	М+ (n=66)	Н+ (n=60)			
Ранний (через 1 нед после СРХ) ответ	71 (92,2)		93 (73,8)		2 (6,6)	3 (6,3)	
	37 (92,5)	34 (91,8)	51 (77,2)	42 (70,0)			
Уменьшение зоны отека (через 1 нед после СРХ)	57 (74,0)		80 (63,4)		8 (26,6)	10 (30,0)	
	32 (80,0)	25 (67,5)	42 (63,6)	40 (66,6)			
Уменьшение выраженности неврологических симптомов (через 1 нед после СРХ)	71 (92,2)		—		6 (20,0)		
	37 (92,5)	34 (80,9)	—	—			
Локальный рост опухоли (через 12 мес)	74 (96,1)		—		26 (86,6)		
	38 (95,0)	36 (97,2)	—	—			
Средняя продолжительность жизни, мес	12,75		—		8,0		
	12,0	13,5	—	—			
Постлучевые реакции, количество очагов, абс., (%)	ТРР	ПП	РН		ТРР	ПП	РН
	24 (19,0)	12 (9,5)	7 (5,5)		8 (17,0)	7 (14,8)	2 (4,2)

Примечание. ТРР — транзиторная радиационная реакция; ПП — псевдопрогрессия; РН — радионекроз.

Результаты лечения по данным МРТ оценивали по 4 категориям.

1. Полная ремиссия, исчезновение метастазов.
2. Частичная ремиссия, уменьшение размеров (объема) опухоли более чем на 25%.
3. Прогрессия процесса, увеличение размера (объема) опухоли более чем на 25%.
4. Стабилизация процесса, увеличение или уменьшение опухоли менее чем на 25%.

Локальный контроль считали эффективным при полной, частичной ремиссии или стабилизации процесса; неэффективным — при прогрессии опухоли, трактовали как локальный рецидив, за исключением наблюдений псевдопрогрессии. Прогрессию заболевания и псевдопрогрессию/радионекроз различали по данным волюметрии, диффузионных и перфузионных исследований, при необходимости — использовали методы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), в наиболее сложных ситуациях (с клиническими проявлениями) — по данным стереотаксической биопсии или хирургической резекции. Отсутствие новых метастазов вне зоны лечения определяли как дистанционный контроль роста опухоли, их наличие — как дистанционный рецидив.

Показатели общей выживаемости определяли как продолжительность периода между проведением СРХ и смертью больного.

Признаки раннего ответа опухоли на лечение оценивали по данным волюметрии (измерения объема опухоли).

Для точности динамического наблюдения линейные размеры очага преобразовывали в объем опухоли, который вычисляли по формуле: (длина×ширина×высота)/2. Такой способ использовал врач-рентгенолог при проведении МРТ, более точный объем в наших наблюдениях параллельно устанавливал лучевой терапевт на станции BrainLab путем определения контура опухоли по ее наружному краю.

Мы оценивали ранний ответ на лечение как полную или частичную ремиссию опухоли через 1 нед после СРХ по данным МРТ.

Результаты и их обсуждение. По результатам исследований в основной группе признаки раннего ответа наблюдали у 71 (92,2%) пациента в 93 (73,8%) очагах.

Уменьшение зоны отека отмечено у 57 (74%) пациентов в 80 (63,4%) очагах; выраженности неврологических симптомов — у 71 (92,2%); в контрольной группе показатели были значительно ниже (**табл. 5**).

Признаки раннего ответа в контрольной группе выявлены только у 6,6% пациентов (в 6,3% очагов), чаще опухоль уменьшалась в сроки от 1,5 до 6 мес после СРХ (**рис. 1**).

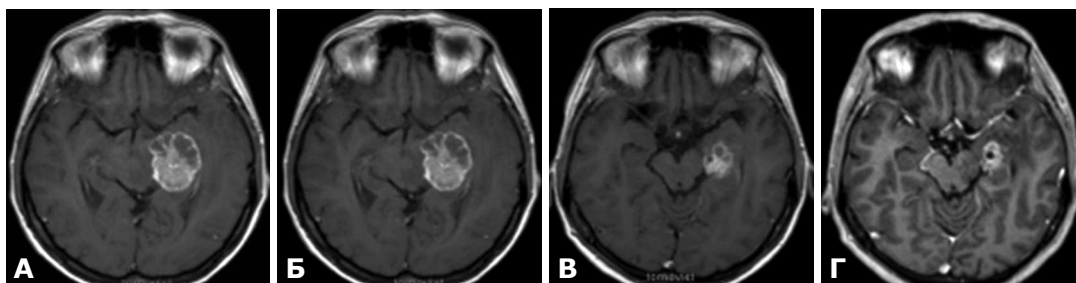


Рис. 1. МРТ. Пациентка 43 лет. Солитарный метастаз рака грудной железы. Проведена СРХ в дозе 18 Гр на 98,8% объема опухоли (13,3 см³). А — до СРХ; Б — через 1 нед; В — через 6 мес; Г — через 9 мес после СРХ. Через 1 нед объем очага уменьшился на 5,2%, через 6 мес — на 68,9%, через 9 мес — на 84,2% (частичный ответ).

В основной группе ранний ответ при использовании М+ отмечен у 92,5% пациентов (в 77,2% очагов). Необходимость хирургического удаления большинства опухолей обусловлена высоким риском нарушения витальных функций и послеоперационной летальностью (рис. 2).

В основной группе при использовании Н+ ранний ответ достигнут у 91,8% пациентов (в 70% очагов) (рис. 3).

Уменьшение зоны отека при использовании М+ наблюдали у 80% пациентов (в 63,6% очагов), Н+ — у 67,5% пациентов (в 66,6% очагов). В контрольной группе уменьшение зоны отека наблюдали у 26,6% пациентов (в 30% очагов).

Регрессия неврологических симптомов в основной группе отмечена у 92,2% пациентов, в том числе при использовании М+ — у 92,5%, Н+ — у 80,9%, в контрольной группе — у 20% пациентов.

Локальный контроль роста опухоли в основной группе через 12 мес достигнут у 96,1% пациентов, в том числе при использовании М+ и Н+ — соответственно у 95 и 97,2% (рис. 4).

В контрольной группе локальный контроль роста опухоли достигнут у 86,6% пациентов.

Продолжительность жизни составила в основной группе в среднем 12,5 мес, в подгруппах М+ и

Н+ — соответственно 12 и 13,5 мес, в контрольной группе — 8 мес.

Транзиторная радиационная реакция в основной группе отмечена в период от 2 до 4 нед в общей сложности в 24 (19%) очагах у 8 (10%) пациентов, без клинических проявлений.

Псевдопрогрессию наблюдали в сроки от 2 до 6 мес у 9 (11,6%) пациентов в 12 (9,5%) очагах, у 7 пациентов ее течение бессимптомное. В каждом наблюдении псевдопрогрессию следовало дифференцировать от истинной прогрессии (рис. 5).

Радионекроз в основной группе после СРХ возник в сроки от 8 до 36 мес (медиана 12 мес) у 7 (9%) пациентов в 7 (5,5%) очагах. У 4 из них клинические проявления отсутствовали, у 3 — были выражены. При локализации очагов в правой лобной и левой теменной долях отмечали значительное увеличение их объема, выраженную зону отека, появление компрессионно-дислокационного синдрома; при локализации в мозжечке — выраженные стато-координаторные нарушения, тошноту, рвоту, головную боль. У 2 больных очаги радионекроза удалены хирургическим путем, у 1 — выполнена ликворошунтирующая операция, назначена противоотечная терапия.

Признаки локального рецидива в основной группе выявлены у 3 (3,8%) больных. У 2 из них осуществле-

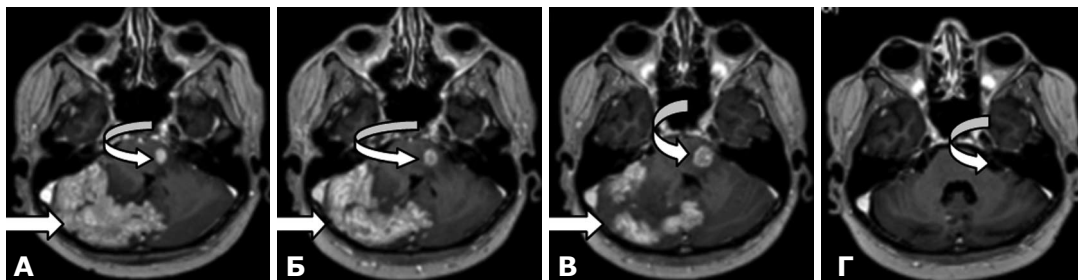


Рис. 2. МРТ. Пациентка 36 лет. Множественные метастазы рака грудной железы (12 очагов), гигантский метастаз в правом полушарии мозжечка (объемом 60см³) (прямая стрелка). Основная группа. Проведено лечение в три фракции по 7 Гр. А — до СРХ; В — через 1 нед после СРХ; В — через 3 нед; Г — через 4 нед. Уменьшение гигантского метастаза определяли уже через 1 нед на 28,8%. В маленьком метастазе в стволе ГМ в течение 2–3 нед после СРХ отмечен транзиторный радиационный эффект, объем очага увеличился на 64,2% исходного (изогнутая стрелка) и почти полностью исчез через 4 нед. Полное устранение гигантского очага в правом полушарии мозжечка наблюдали через 4 нед после СРХ. В целом полный ответ отмечен в 10 очагах из 12. В Отмечено значительное улучшение клинического статуса (до СРХ выявляли выраженные стато-координаторные расстройства, зрительные и речевые нарушения, функциональную зависимость), через 1 нед после СРХ отмечен значительный регресс неврологических симптомов, ИК увеличился с 60 до 80 баллов.

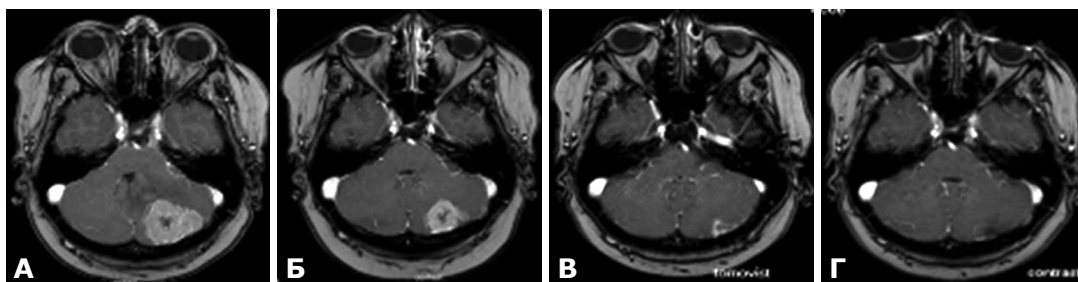


Рис. 3. МРТ. Пациентка 42 лет. Солитарный метастаз рака грудной железы в левом полушарии мозжечка. Основная группа. А — до СРХ; Б — через 1 нед после СРХ Н+; В — через 12 нед; Г — через 12 мес. Уже через 1 нед отмечено уменьшение исходного объема метастаза на 50,9%. Через 12 нед — полный ответ (сохранился небольшой участок рубцовой ткани); через 12 мес — на месте опухоли небольшое локальное расширение субарахноидального пространства. До СРХ ИК составлял 60 баллов (выраженные стато-координаторные нарушения, головная боль). Через 1 нед неврологические симптомы регрессировали. ИК увеличился с 70 до 90 баллов.

на повторная СРХ, у 1 — хирургическая резекция с гистологическим подтверждением диагноза.

Транзиторная радиационная реакция в контрольной группе выявлена в сроки от 3 до 5 нед в 8 (17%) очагах у 4 (13,3%) пациентов без клинических симптомов, псевдопрогрессия — в сроки от 3 до 5 мес в 7 (14,8%) очагах у 5 (16,6%) пациентов, у одного из них — при локализации очага в области прецентральной извилины возникли двигательные нарушения и судорожный синдром, пациенту назначена противоотечная терапия и противосудорожные препараты.

Радионекроз в контрольной группе возник в сроки от 9 до 13 мес после СРХ у 2 (6,6%) пациентов в 2 (4,2%) очагах при их локализации в левой лобной доле ГМ и правом полушарии мозжечка. Он сопровождался значительным увеличением объема очагов, появлением выраженной зоны отека, компрессионно-дислокационного синдрома.

У одного пациента проведена хирургическая резекция (с гистологическим подтверждением диагноза радионекроза), у одного — противоотечная терапия (рис. 6).

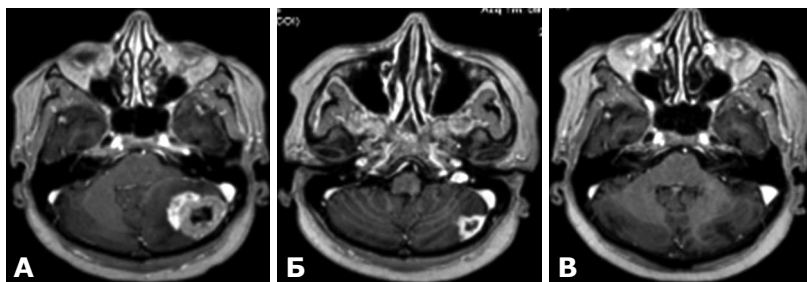


Рис. 4. МРТ. Пациентка 53 лет. Солитарный метастаз НМКРЛ в левом полушарии мозжечка. Основная группа (M+). А — до СРХ; Б — через 3 нед после СРХ; В — через 12 мес. Через 1 нед объем метастаза уменьшился на 32%, через 3 нед — на 70,3%, через 12 мес — очаг по данным МРТ не визуализировался. Значительное улучшение неврологического статуса достигнуто уже через 1 нед после СРХ (исчезли головокружение, тошнота, атаксия). ИК увеличился с 70 до 90 баллов. Пациентка жива. Продолжительность жизни и безрецидивного периода составляют 24 мес.

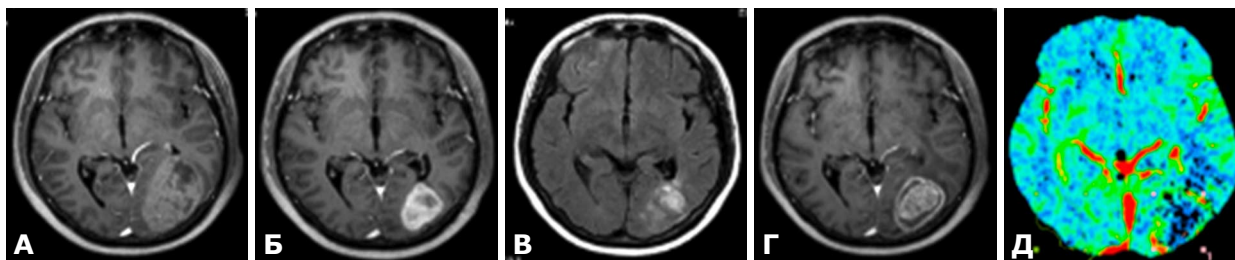


Рис. 5. МРТ. Больная 59 лет. Солитарный метастаз рака шейки матки. А — до СРХ; Б — через 1 нед после СРХ М+ (4 фракции по 6,5 Гр); В — через 12 нед; Г — через 6 мес; Д — карты объема кровотока ГМ по данным КТ-перфузии. Через 1 нед после СРХ объем метастаза уменьшился с 57,87 до 37,15 см³, т.е. на 35,8%; через 12 нед — на 86,4%, через 6 мес — увеличился на 35% по сравнению с предыдущим (рецидив?). Отсутствие локального рецидива опухоли подтверждено данными МСКТ-перфузии; показатели гипоперфузии в зоне леченого очага.

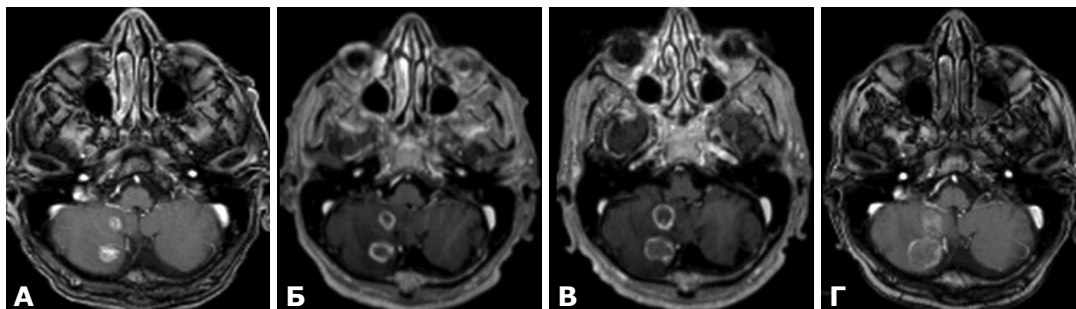


Рис. 6. МРТ. Пациент 71 года. Контрольная группа. Единичные метастазы (2 очага) НМКРЛ в правом полушарии мозжечка. На объем очагов 1,15 и 0,77 см³ подана доза по 20 Гр на 99,9% опухоли. А — до СРХ; Б — через 6 мес; В — через 8 мес; Г — через 10 мес после СРХ. Увеличение очагов выявлено через 6 мес после СРХ, максимально — через 10 мес, очаг, расположенный больше кпереди, увеличилось на 98,5%, кзади — на 149%. У больного через 6 мес после СРХ возобновились жалобы на слабость, шаткость при ходьбе, головную боль, головокружение. Проведена противоотечная терапия. Состояние больного улучшилось. Несмотря на дальнейшее увеличение (до 10 мес) объема очагов, клинические проявления отсутствовали. Процесс стабилизировался.

Признаки локального рецидива в контрольной группе выявлены у 4 (13,3%) пациентов. У 2 из них повторно проведена СРХ, у 2, при сочетании с дистанционным рецидивом, облучение всего ГМ.

Радиохирургическое лечение с применением радиосенсибилизации в целом обеспечило более высокие показатели контроля роста опухоли по сравнению с таковыми в контрольной группе в сроки наблюдения до 12 мес (соответственно 96,1 и 86,6%), а также показатели выживаемости, которые при использовании Н+ составляли 13,5 мес, М+ — 12 мес, в среднем 12,75 мес; в контрольной группе — 8 мес, сочетая таким образом краткосрочную эффективность лечения вследствие быстрого устранения масс-эффекта (аналога частичной хирургической резекции), и среднесрочную — в течение периода наблюдения.

Статистический анализ.

Регрессионные логистические модели местного контроля составлены по каждому очагу. Ковариаты в основной группе, связанные с локальным контролем роста опухоли, зависели от раннего изменения объема опухоли через 1 нед после СРХ ($p=0,003$) и медианы выживаемости ($p=0,001$) (рис. 7).

Отмечены более высокие показатели выживаемости пациентов в группе при раннем ответе (уменьшении) опухоли на лечение (Reduce); менее высокие — при увеличении опухоли после лечения (Increased); наименьшие — при стабильном состоянии очагов после лечения (Stable).

К другим ковариатам, значительно связанным с локальным контролем роста опухоли и медианой выживаемости, отнесено использование радиосенсибилизаторов ($p=0,0001$), показатели которого значительно превысили показатели выживаемости в контрольной группе (рис. 8), а также контроль первичного заболевания ($p=0,001$) (рис. 9).

По данным исследования, значительное уменьшение объема опухоли через 1 нед после проведения одно/мультифракционной СРХ с использованием гипоксических радиосенсибилизаторов обусловлено как краткосрочной эффективностью лечения, сопоставимого с хирургической резекцией опухоли, так и долгосрочным подавлением роста опухоли.

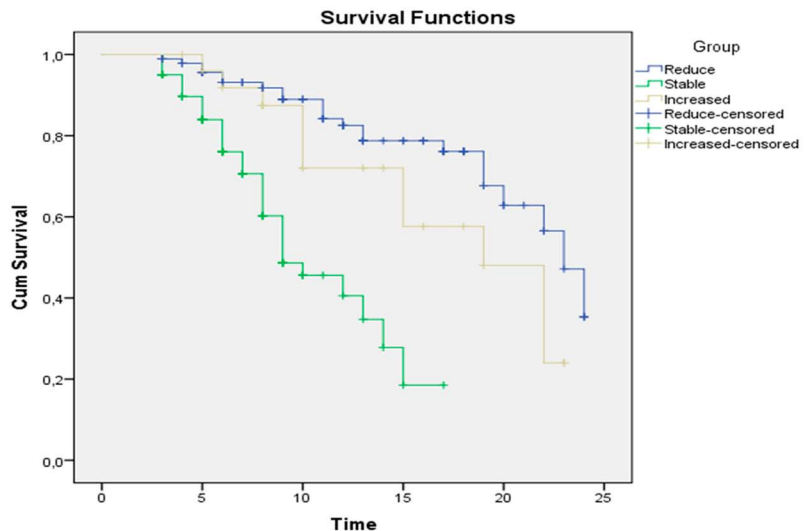


Рис. 7. Оценка показателей выживаемости по Каплану – Мейеру в зависимости от раннего (до 1 нед) уменьшения объема опухоли.

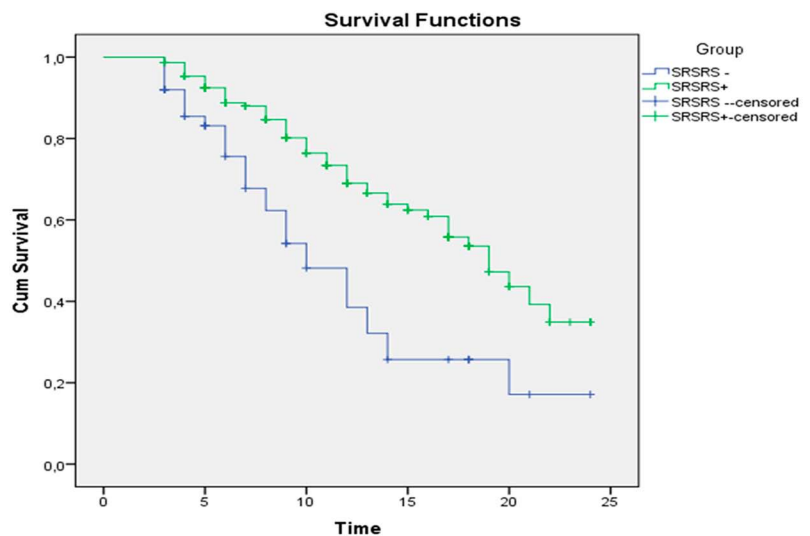


Рис. 8. Оценка показателей выживаемости по Каплану – Мейеру в зависимости от применения радиосенсибилизаторов.

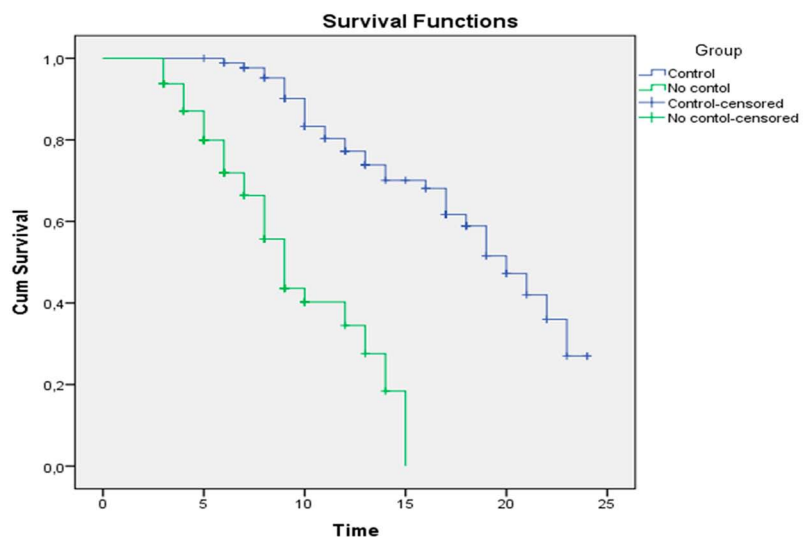


Рис. 9. Оценка показателей выживаемости по Каплану–Мейеру в зависимости от контроля первичной опухоли.

Показатели выживаемости статистически значимо зависели от значительного уменьшения объема опухолевого очага уже в течение 1 нед после СРХ и использования радиосенсибилизаторов, также статистически значимыми были более высокие показатели выживаемости в зависимости от контроля первичной опухоли.

Актуальность и значимость нашим наблюдениям придавало большое число пациентов, у которых выявлялись метастазы в ГМ, не только большие, но и гигантские (объемом более 40 см³), результаты лечения которых вполне обнадеживающие. По данным литературы, показатели выживаемости при объеме опухоли более 26 см³ составили 3,1 мес (95% ДИ 1,376–4,824), менее 26 см³ — 9,8 мес (95% ДИ 6,515–13,09) [13]. В нашем наблюдении показатели выживаемости при объеме опухоли 40 см³ и больше составили в среднем 8 мес (95% ДИ 3,207–16,230, $p=0,002$). В целом, результаты свидетельствуют, что раннее и быстрое уменьшение объема опухоли связано с последующим локальным контролем, и совпадает с результатами других авторов [10–12]. С тем исключением, что мы уменьшили период МРТ-контроля после СРХ до 1 нед и определили, что этот период оптимальный для достижения раннего и быстрого ответа. Исследователи установили, что через 9 сут после мультифракционной СРХ объем метастаза меланомы уменьшился на 31%, что авторы использовали для коррекции облучения (уменьшения общей дозы на 21% и уменьшения нагрузки на хиазму) и определили как метод «адаптивной радиохирургии» [14]. Мы в подобной ситуации, наблюдая значительное уменьшение объема метастаза меланомы кожи через 3 фракции, также осуществили коррекцию облучения с уменьшением дозы на область левого зрительного нерва и хиазмы (**рис. 10**).

Впрочем, отличием нашего исследования является еще и применение гипоксических радиосенсибилизаторов, основную мишень которых при СРХ представляют гипоксически-некротические участки опухоли. По данным литературы, показатели выживаемости пациентов при наличии в очагах некроза составляли в среднем 5,4 мес (без такового — 7,2 мес), хотя значимая роль некроза как прогностического фактора отмечена только при объеме опухоли менее 3,5 см³ ($p=0,03$) [15]. В нашем исследовании в некоторых наблюдениях отмечали опухоли с гипоксически-некротической составляющей, что, возможно, также повлияло на эффективность СРХ и потенцировало ранний ответ на лечение уже в течение 1 нед (**рис. 11**).

Однако солидные опухоли, в том числе радиорезистентные, также реагировали на СРХ достаточно быстро (**рис. 12**).

В целом, предполагаем, что период для МРТ-контроля через 1 нед после СРХ является оптимальным и обоснованным как для оценки степени уменьшения объема опухоли, так и в качестве предиктора успешности лечения.

Тем не менее, несмотря на позитивные результаты СРХ больших метастазов в ГМ, их лечение является сложной задачей как открытой хирургии, так и СРХ, требует поиска новых возможностей и разработки новых радиохирургических методик.

Одним из возможных путей является использование СРХ в несколько сессий, эффективность которого доказана в исследованиях [16]. Мы также использовали эту методику в наиболее сложных ситуациях. Так, при СРХ большого (объем 35,8 см³) метастаза аденокарциномы шейки матки у женщины 70 лет достигнут хороший результат, объем опухоли умень-

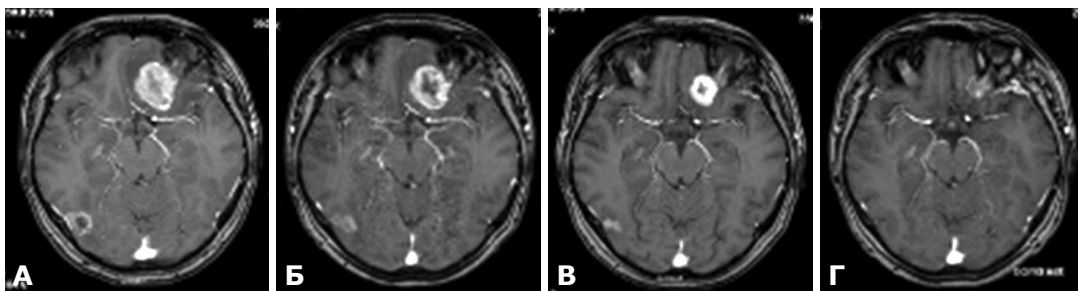


Рис. 10. МРТ. Больная 37 лет. Основная группа (Н+). Множественные метастазы в ГМ меланомы кожи. Проведена СРХ в несколько фракций, начальная доза 8 Гр, ее уменьшение после третьей фракции до 6,5 Гр. А — до СРХ; Б — через 3 сут после СРХ; В — через 6 нед; Г — через 6 мес. Значительное уменьшение объема метастазов через 3 сут после начала радиохирургического лечения позволило использовать «адаптивную радиохирургию» (уменьшить дозу облучения, лучевую нагрузку на левый зрительный нерв и хиазму). Полный ответ через 6 мес.

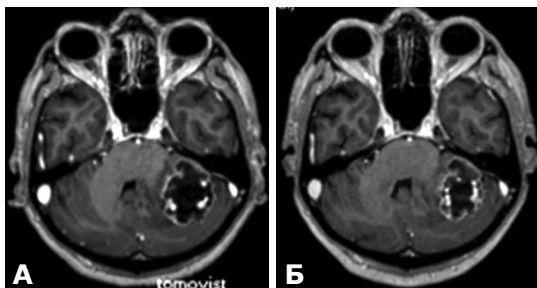


Рис. 11. МРТ. Пациент 52 лет. Солитарный метастаз НМКРЛ в левом полушарии мозжечка. Основная группа (М+). А — до СРХ; Б — через 7 сут. Объем опухоли уменьшился на 37%, в основном ее некротически-гипоксической составляющей. Признаки уменьшения отека и выраженности неврологических симптомов (через 1 нед после СРХ исчезли стато-координаторные нарушения, головная боль, слабость). ИК увеличился с 70 до 90 баллов.

шился на 51,2% исходного через 1 нед после первой и на 90,6% — после второй сессии (**рис. 13**).

Сложной проблемой при СРХ метастазов в ГМ является дифференциальная диагностика локальных рецидивов опухоли и постлучевых изменений (псевдопрогрессия, радионекроз), решить которую позволяют новые диагностические возможности МРТ, в частности, перфузионные исследования — динамически-восприимчивая (DSC) перфузия и перфузия на основе артериальной спин-маркировки (PASL) (**рис. 14, 15**).

Кроме того, при оценке СРХ суммируют многие составляющие, в том числе применение химиотерапии и радиосенсибилизаторов (как в наших исследованиях), которые, в частности, могут обусловить такой феномен, как псевдоответ, что следует учитывать при анализе результатов лечения (**рис. 16**).

При этом наиболее показательным фактором успешности лечения является динамика процесса по данным МРТ (**рис. 17**).

Практическое значение полученных результатов. Методика радиохирургического лечения ар-

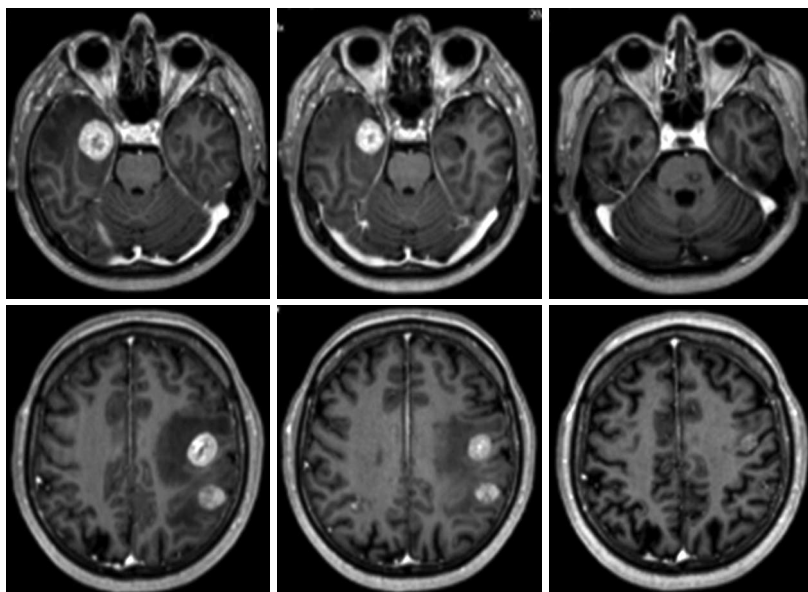


Рис. 12. МРТ. Пациент 46 лет. Множественные метастазы почечноклеточной карциномы (8 очагов). Основная группа (Н+). До СРХ — левая колонка; через 1 нед после СРХ — средняя колонка; через 12 нед — правая колонка. Уменьшение объема всех очагов в среднем на 58,2%. Полный регресс метастатических очагов через 12 нед после СРХ. ИК увеличился с 70 до 100 баллов.

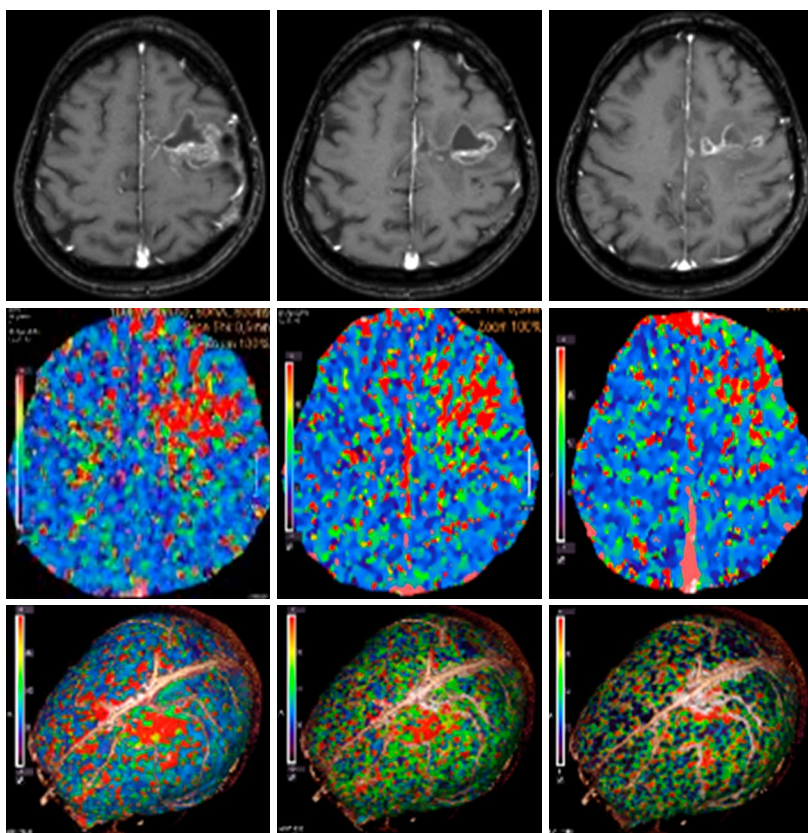


Рис. 13. Пациентка 70 лет. Солитарный метастаз аденокарциномы шейки матки. Исходный объем 35,8 см³. Проведена СРХ в две сессии. МРТ постконтрастная Т1ВИ — верхний ряд; МДКТ-перфузия — средний и нижний ряды; до СРХ — левая колонка, через 1 нед после первой сессии — средняя колонка, через 1 неделю после второй сессии — правая колонка.

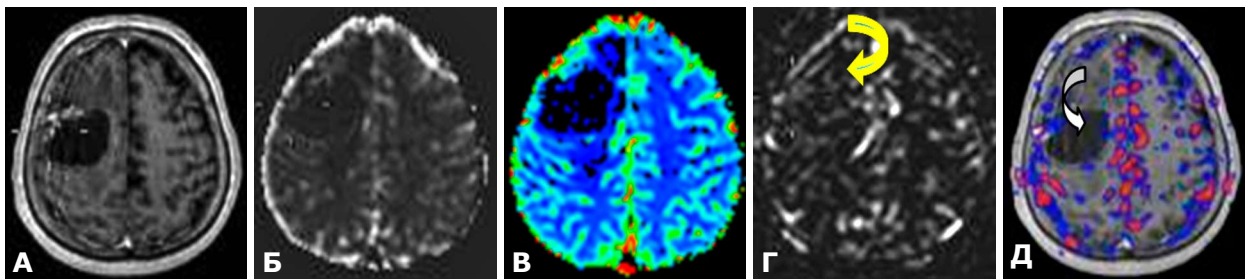


Рис. 14. Пациент, у которого обнаружен солитарный метастаз НМКРЛ в правой лобно-теменной области. Контрольная группа. Безрецидивный период после СРХ составил 52 мес. В 2015 г. на фоне рубцово-атрофических постлучевых изменений возникла и стала увеличиваться киста. Возобновились эпилептические приступы, появилась слабость в левых конечностях. А — МРТ п/к Т1ВИ; Б, В — черно-белые и цветные карты DSC; Г — карты PASL; Д — наложенные PASL изображения на п/к Т1ВИ. По картам PASL найден предположительный участок «живой» опухолевой ткани с неангиогенезом (желтая и белая стрелки), однако показатели rTPmax 1,2 и rTPmean 0,7 мл / 100 г в 1 мин свидетельствовали о наличии радионекроза. По данным карт PASL получены координаты очага, по которым проведена навигационная биопсия, получен биопунктат, затем очаг с кистой резецирован. По данным гистологического исследования подтверждено наличие постлучевого очага коагуляционного некроза с кистой, без признаков рецидива опухоли.

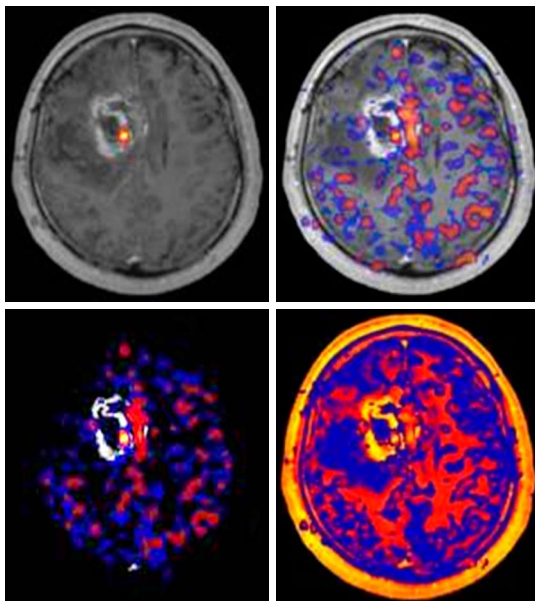


Рис. 15. МРТ. Пациент 62 лет. Метастаз НМКРЛ в правой задне-лобно-теменной области. Основная группа (Н+). На объем 11,2 см³ подана доза 14,5 Гр на 99,9% площади очага. Через 1 нед после СРХ объем метастаза уменьшился на 30,6%, показатели ADC увеличились с $0,9 \pm 0,00$ до $1,1 \pm 0,00$. Показатели перфузии через 3 мес после СРХ уменьшились (CBV — с 1,56 до 0,33 мл/100 г, CBF — с 2,20 до 1,24 мл/100 г в 1 мин). Начиная с 22-го месяца после СРХ, объем очага стал увеличиваться, через 24 мес — на 103%. Верхний ряд — наложение PASL на п/к Т1ВИ; нижний ряд — наложение цветных карт PASL на Т1ВИ. Четко определяются некротический центр метастаза и окружающая его зона накопления контрастного вещества (постлучевые изменения), на фоне которой по данным PASL четко визуализируется очаг гиперперфузии в медиальном отделе очага с высокими показателями скорости кровотока (в среднем до 1,54, максимальный — до 3,22 мл/100 г в 1 мин), который, вероятно, обусловлен рецидивом опухоли. По данным карт PASL получены координаты участка рецидива, проведена стереотаксическая биопсия. По данным гистологического исследования подтвержден рецидив метастаза. Проведена повторная СРХ на очаг рецидива опухоли с использованием при планировании СРХ карт PASL.

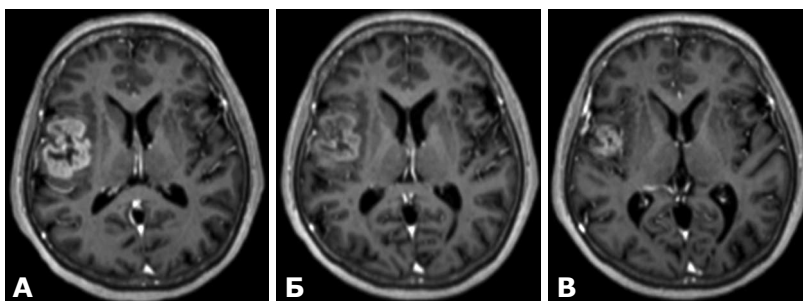


Рис. 16. МРТ. Пациентка 66 лет. Солитарный метастаз НМКРЛ в правой височной доле ГМ. Основная группа (М+). Проведена СРХ в три фракции по 8 Гр. А — до СРХ; Б — через 3 сут; В — через 7 сут. На 3-и сутки лечения опухоль практически не накапливает контрастное вещество (псевдоответ). Через 1 нед после СРХ опухоль вновь накапливает контрастное вещество, ее объем уменьшился на 65,5%.

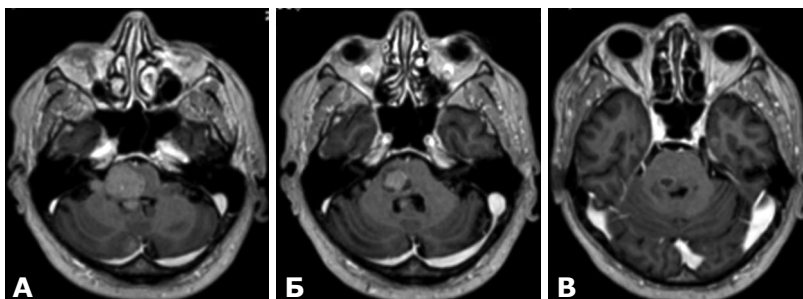


Рис. 17. МРТ. Пациентка, у которой обнаружены единичные метастазы рака грудной железы, в том числе в стволе ГМ. Основная группа (Н+). Проведена СРХ в три фракции по 7 Гр. А — до СРХ; Б — через 1 нед; В — через 12 нед после СРХ. Уменьшение очага через 1 нед после СРХ на 53,5%. Полный ответ через 12 нед.

зектабельных метастазов с использованием гипоксических радиосенсибилизаторов, с учетом результатов исследования, рекомендована для практического применения в радиохирургических клиниках и отделениях, особенно в ситуациях, когда хирургическое удаление метастазов сопряжено с высоким риском возникновения послеоперационных осложнений, при локализации метастазов в функционально важных зонах ГМ, если проведение СРХ без радиосенсибилизации не обеспечит быстрое уменьшение масс-эффекта и стабилизацию состояния больного.

Выводы. 1. Раннее уменьшение объема опухоли и масс-эффекта, сопоставимое с таковым после частичной хирургической резекции опухоли, а также уменьшение выраженности неврологических симптомов после проведения СРХ с использованием гипоксических радиосенсибилизаторов обусловлено более ранним ответом опухоли на облучение при применении радиосенсибилизаторов.

2. В среднесрочной перспективе раннее уменьшение объема резектабельных метастазов в ГМ после СРХ с применением гипоксических радиосенсибилизаторов является предиктором контроля роста опухоли и продолжительности жизни пациентов при наличии больших метастазов в ГМ.

References

- Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev.* 2003 Dec;29(6):533-40. doi:10.1016/s0305-7372(03)00105-1. PMID:14585263.
- Fox BD, Cheung VJ, Patel AJ, Suki D, Rao G. Epidemiology of metastatic tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2011 Jan;22(1):1-6. doi:10.1016/j.nec.2010.08.007. PMID:21109143.
- Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, Luo X, Suh J, Roberge D, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih H, Kirkpatrick J, Schwab A, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely J, Sperduto CM, Mehta M. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Jul 1;77(3):655-61. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.025. PMID:19942357.
- Molenaar R, Wiggeraad R, Verbeek-de Kanter A, Walchenbach R, Vecht C. Relationship between volume, dose and local control in stereotactic radiosurgery of brain metastasis. *Br J Neurosurg.* 2009 Apr;23(2):170-8. doi:10.1080/02688690902755613. PMID:19306173.
- Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, Sneed PK, Chao ST, Weil RJ, Suh J, Bhatt A, Jensen AW, Brown PD, Shih HA, Kirkpatrick J, Gaspar LE, Fiveash JB, Chiang V, Knisely JP, Sperduto CM, Lin N, Mehta M. Effect of tumor subtype on survival and the graded prognostic assessment for patients with breast cancer and brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):2111-7. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.02.027. PMID:21497451.
- Breneman JC, Steinmetz R, Smith A, Lamba M, Warnick RE. Frameless image-guided intracranial stereotactic radiosurgery: clinical outcomes for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jul 1;74(3):702-6. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.11.015. PMID:19231101.
- Lee CC, Yen CP, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan J. Large intracranial metastatic tumors treated by Gamma Knife surgery: outcomes and prognostic factors. *J Neurosurg.* 2014 Jan;120(1):52-9. doi:10.3171/2013.9.JNS131163. PMID:24160478.
- Brown PD, Brown CA, Pollock BE, Gorman DA, Foote RL. Stereotactic radiosurgery for patients with "radioresistant" brain metastases. *Neurosurgery.* 2008 Feb;62 Suppl 2:790-801. doi:10.1227/01.neu.0000316283.45242.e1. PMID:18596426.
- Viani GA, Manta GB, Fonseca EC, De Fendi LI, Afonso SL, Stefano EJ. Whole brain radiotherapy with radiosensitizer for brain metastases. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009 Jan 6;28:1-15. doi:10.1186/1756-9966-28-1. PMID:19126230.
- Da Silva AN, Nagayama K, Schlesinger D, Sheehan JP. Early brain tumor metastasis reduction following Gamma Knife surgery. *J Neurosurg.* 2009 Mar;110(3):547-52. doi:10.3171/2008.4.17537. PMID:18821832.
- Kim WH, Kim DG, Han JH, Paek SH, Chung HT, Park CK, Kim CY, Kim YH, Kim JW, Jung HW. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):1749-55. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.03.044. PMID:21640509.
- Sharpton SR, Oermann EK, Moore DT, Schreiber E, Hoffman R, Morris DE, Ewend MG. The volumetric response of brain metastases after stereotactic radiosurgery and its post-treatment implications. *Neurosurgery.* 2014 Jan;74(1):9-16. doi:10.1227/NEU.0000000000000190. PMID:24077581.
- Han JH, Kim DG, Kim CY, Chung HT, Jung HW. Stereotactic radiosurgery for large brain metastases. *Prog Neurol Surg.* 2012;25:248-60. doi:10.1159/000331198. PMID:22236686.
- Zada G, Yu C, Pagnini PG, Khalessi AA, Zelman V, Apuzzo ML. Early decreased tumor volume following fractionated Gamma Knife Radiosurgery for metastatic melanoma and the role of «adaptive radiosurgery»: case report. *Neurosurgery.* 2010 Aug;67(2):E512-3. doi:10.1227/01.NEU.0000371984.18490.55. PMID:20644382.
- Martens K, Meyners T, Rades D, Tronnier V, Bonsanto MM, Petersen D, Dunst J, Dellas K. The prognostic value of tumor necrosis in patients undergoing stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Radiat Oncol.* 2013 Jul 3;8:162. doi:10.1186/1748-717X-8-162. PMID:23822663.
- Yomo S, Hayashi M. A minimally invasive treatment option for large metastatic brain tumors: long-term results of two-session Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Radiat Oncol.* 2014 Jun 10;9:132. doi:10.1186/1748-717X-9-132. PMID:24917309.