

## РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина, А.В. Голанов, С.М. Банов  
НИИ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко, Москва*

*Данная работа посвящена анализу современных методов стереотаксической лучевой терапии метастазов в головной мозг (МГМ). Фракционированное облучение всего головного мозга (ОВГМ) пока является стандартным методом лечения МГМ, но обеспечивает ограниченный локальный контроль и, как следствие, неудовлетворительные клинические результаты. Развитие стереотаксических методик облучения с использованием аппаратов Гамма-Нож, КиберНож и др. существенно изменило результаты лечения пациентов с МГМ, что позволило сформулировать новые принципы проведения лучевой терапии у этой группы больных. Стереотаксическое облучение МГМ в режимах радиохирургии и гипофракционирования обеспечивает стабильные результаты с воспроизводимым локальным контролем опухоли как в случае одиночных, так и в случае множественных МГМ, позволяет избежать ухудшения когнитивных функций. Кроме того, небольшая продолжительность курса СЛТ позволяет проводить системное лечение в запланированном объеме. В работе приводятся наиболее используемые режимы фракционирования и дозы, проводится анализ результатов радиохирургического и гипофракционированного облучения с акцентом на выживаемость и локальный контроль.*

### **Введение**

Метастазы в головной мозг злокачественных опухолей (МГМ) – наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. Прогноз выживаемости для этих пациен-

тов при сочетании оптимальных лечебных опций в среднем составляет 8–12 мес [1].

Основными методами лечения МГМ являются лучевой и хирургический. Системная лекарственная терапия, учитывая особенности кровоснабжения головного мозга, носит дополнительный характер.

В ряде случаев в качестве первой линии терапии церебральных метастазов стали рассматривать стереотаксическую лучевую терапию как важнейший инструмент локального контроля [2].

Стандартные курсы конвенциональной лучевой терапии при облучении всего головного мозга являются более длительными из-за низких разовых очаговых доз, что приводит к откладыванию начала системного лечения. Величина суммарной очаговой дозы не должна превышать уровня толерантности тканей мозга, поэтому с помощью этой методики сложно контролировать рост быстро пролиферирующих опухолей.

### **Эпидемиология и патогенез**

МГМ встречаются в 10 раз чаще, чем все первичные опухоли головного мозга. Различные авторы показывают, что симптоматическое вторичное поражение головного мозга выявляется у 8–10 % от всех онкологических больных. В результате улучшения диагностики и увеличению времени жизни благодаря успехам лечения пациентов, страдающих раком, частота встречаемости МГМ имеет тенденцию к росту [3].

Источником МГМ у взрослых чаще всего (в 40 % случаев) является рак легких, рак молочной железы (10–20 %), рак почки (5–7 %), меланома (от 3 до 15 % в разных странах, в Европе около 10 %) и рак желудочно-кишечного тракта (4–6 %), рак матки (5 %). В 5 % случаев при появлении МГМ первичный очаг не выявляется [1].

Наиболее высокий метастатический потенциал имеет меланома и мелкоклеточный рак легкого. Метастазы в головной мозг ко второму году наблюдения развиваются у 80 % пациентов на фоне экстракраниальной диссеминации процесса. Метастазы меланомы имеют худший прогноз опухолевого контроля и выживаемости.

Приблизительно в 37–50 % всех случаев метастатическое поражение головного мозга проявляется в виде солитарного очага, в 50–63 % случаев метастазы имеют множественный характер.

Мозг – это уникальный орган-“мишень”, который характеризуется наличием гематоэнцефалического барьера и недостатком лимфатического дренажа. Развитие МГМ происходит вследствие гематогенной диссеминации опухолевых клеток из первичного очага, с последующей фиксацией на эндотелии микрососудистого русла, проникновением в паренхиму мозга, что сопровождается неангиогенезом и пролиферацией в ответ на выделяемые факторы роста.

Высокое содержание хлорида в межклеточной жидкости препятствует образованию клонов из клеток эпителиального происхождения. Вероятно, что особая среда мозга привлекает клетки нейроэпителиального происхождения, такие как мелкие клетки рака легкого или меланомы. Это объясняет различия во встречаемости метастазов в головной мозг при разных первичных опухолях. Клетки метастатической меланомы тропны к ткани мозга, так как меланоциты и клетки нейронных субпопуляций имеют общий эмбриогенез, что обуславливает высокую частоту развития МГМ [4–6].

Интракраниальные метастазы могут локализоваться в разных анатомических образованиях мозга [7, 8]. По данным Patchell R.A. и Tibbs P.A. (1998), супратенториальные метастазы составляют 80–85 %, метастазы в мозжечок – 10–15 %, в ствол мозга – 3–5 %, поражение мозговых оболочек – 1–2 %. Такое распределение, вероятно, зависит от кровоснабжения. Чаще

опухолевые клетки фиксируются на эндотелии капилляров в области перехода серого и белого вещества головного мозга [1, 9, 10].

Злокачественные эпителиальные опухоли и саркомы чаще метастазируют интрапаренхиматозно. МГМ при лейкозах преимущественно поражают мягкие мозговые оболочки, аденокарцинома молочной железы имеет тенденцию к метастазированию как в мозговые оболочки, так и в ткань мозга. Для карциномы предстательной железы наиболее распространенным является непосредственное поражение костей черепа, что приводит к развитию субдуральных поражений.

Прорастая через твердую мозговую оболочку, метастазы могут врастать и дислоцировать ткань головного и спинного мозга [8, 11–13].

## Диагностика и визуализация

Основанием заподозрить метастатическое поражение головного мозга у онкологического больного является появление неврологической симптоматики. Основными клиническими проявлениями метастазирования в головной мозг являются головная боль, неврологический дефицит и эпилептические приступы. Нейропсихологические тестирования выявляет когнитивные нарушения в 65 % случаев, в основном у пациентов с множественными метастазами [4, 12, 14].

Стандартом нейровизуализации МГМ является МР-исследование после контрастирования препаратами гадолиния. Обычно метастазы выглядят как очаги повышенного сигнала как в  $T_1$  после контрастного усиления, так и  $T_2$  режимах МРТ.

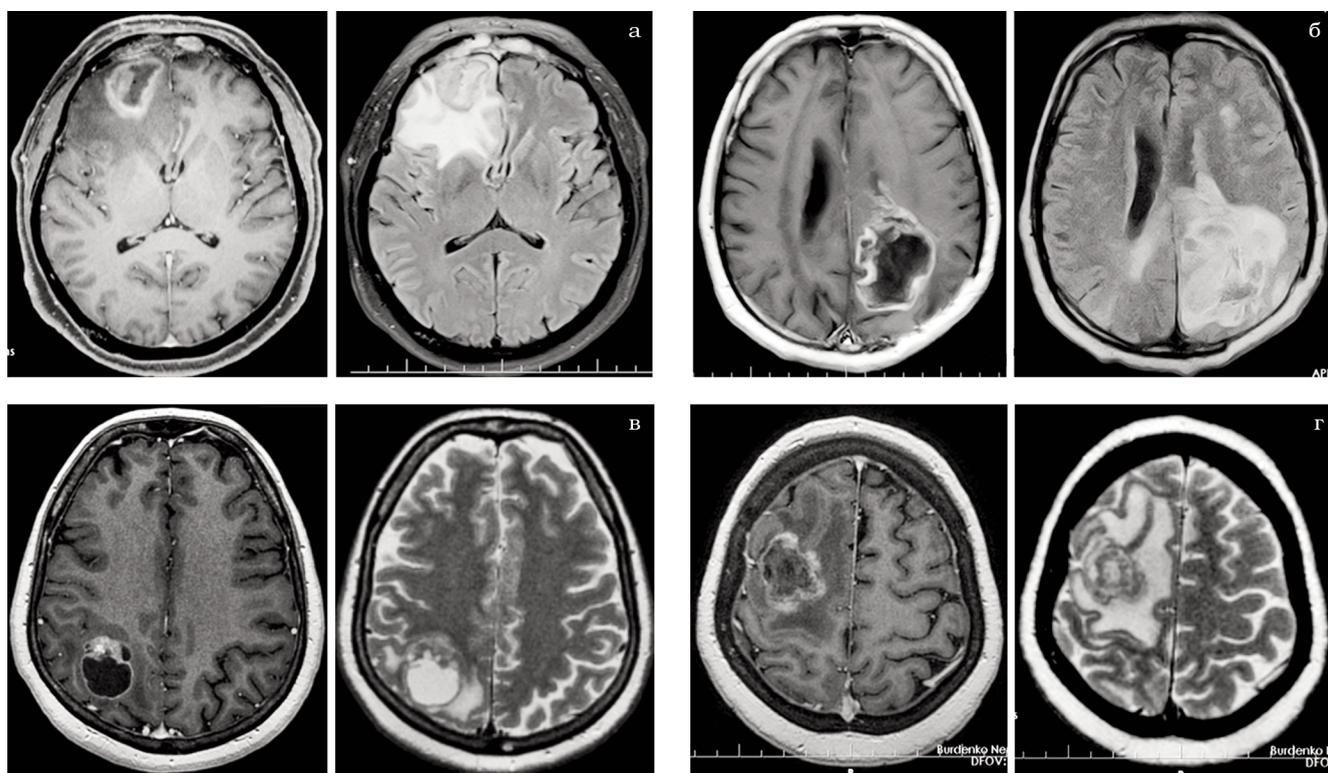
Следует подчеркнуть, что методом МРТ можно выявлять опухолевые очаги, не визуализируемые при КТ, в особенности при множественных метастазах или при метастатическом поражении оболочек (рис. 1). Внутримозговые метастазы имеют чаще округлую форму, нередко с зоной некроза внутри, обычно хорошо отграниченные от мозгового вещества. МГМ меланомы, рака почки и хориокарциномы нередко проявляются кровоизлияниями внутрь метастатического очага. Часто вокруг МГМ наблюдается перитуморозный отек, иногда резко выраженный даже при небольших метастатических узлах.



**Рис. 1.** Метастазы рака молочной железы в головной мозг: а – КТ головного мозга; б – МРТ в режиме  $T_1$  с контрастным усилением; в – МРТ в режиме  $T_2$  FLAIR

Наличие солитарного очага, выявленного при МРТ или КТ у больных с диссеминированным раком, не является патогномичным признаком метастатического поражения. При выявлении очага кольцевидной формы необходимо проводить дифференциальную диагностику с абсцессом, гематомой в стадии рассасывания,

очагом демиелинизации и злокачественной глиомой. При отсутствии кольцевидного накопления контраста по периферии опухоли следует исключить наличие у больного энцефалического очага, гранулемы, кровоизлияния, лучевого некроза (рис. 2) [15, 16].



**Рис. 2.** МРТ головного мозга в режимах  $T_1$  с контрастным усилением и  $T_2$ . Дифференциальный диагноз: – абсцесс (а); – глиобластома (б); метастаз рака яичников (в); лучевой некроз (г)

## Облучение всего головного мозга

Длительное время облучение всего головного мозга (ОВГМ) было основным методом лечения МГМ. В современную эпоху ОВГМ по-прежнему имеет эффективность в определенных клинических ситуациях как компонент комбинированного лечения, в случае множественных МГМ, когда проведение хирургической резекции или стереотаксического облучения не представляется возможным [17].

Стандартным режимом фракционирования считается 30 Гр за 10 фракций или, реже, 37,5 Гр за 15 фракций. При плохом прогнозе для жизни пациента наилучшим режимом является схема 20 Гр за 5 фракций [18]. Проведенные исследования не показали преимущества альтернативных режимов фракционирования при ОВГМ по сравнению с стандартным режимом фракционирования (30 Гр за 10 фракций) [19].

Причинами выбора лечебной опции ОВГМ могут являться:

- ✓ морфологическая структура опухоли (мелкоклеточный рак легкого, лимфома, лейкозы, миелома, и герминогенные опухоли);
- ✓ множественное мелкоочаговое поражение и лептоменингеальные МГМ;
- ✓ отягощенный соматический статус больного или экстракраниальная прогрессия при отсутствии резервов химиотерапии, с ожидаемой продолжительностью жизни менее 3 мес.

В этих случаях ОВГМ может привести к увеличению общей выживаемости, повышению уровня локального контроля и контроля появления новых МГМ.

В случае множественных МГМ ОВГМ в самостоятельном варианте лечения, как правило, является оптимальной лечебной опцией, так как направлено на макроскопическое и микроскопическое проявление болезни. Исследования показали улучшение клинической симптоматики у 64–83 % больных и увеличение медианы общей выживаемости с 1 мес без лечения до 3–7 мес после применения ОВГМ как самостоятельной опции [20, 21].

У онкологических больных с высоким риском развития МГМ ОВГМ может применяться профилактически на фоне полной регрессии первичного и других метастатических очагов после химиотерапии. В рандомизированном исследовании Slotman B et al. показано, что пациенты с мелкоклеточным раком легкого в группе профилактического ОВГМ имели бо-

лее низкий риск развития симптоматических метастазов в головной мозг (относительный риск 0,27; 95 % доверительный интервал (ДИ) от 0,16 до 0,44;  $p < 0,001$ ). Кумулятивный риск метастазов в головной мозг в течение одного года составил 14,6 % в группе облучения (95 % ДИ от 8,3 до 20,9) и 40,4 % в контрольной группе (95 % ДИ 32,1 до 48,6). Коэффициент 12-месячной выживаемости был 27,1 % (95 % ДИ 19,4 до 35,5) в группе облучения и 13,3 % (95 % ДИ от 8,1 до 19,9) в контрольной группе [22].

В исследовании RTOG 0214 показано снижение риска развития МГМ после профилактического ОВГМ у больных немелкоклеточным раком легкого, однако не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости. Другие исследования показали положительный эффект от ОВГМ в виде снижения коэффициента внутричерепной прогрессии, однако это не привело к статистически значимому улучшению выживаемости и не дало преимуществ с точки зрения качества жизни [23, 24].

Негативным фактором при выборе опции ОВГМ у пациентов с хорошими прогностическими признаками является недостаточный локальный контроль. ОВГМ может быть неоправданной опцией при радиорезистентных метастазах, при этом 12-месячный локальный контроль не превышает 15 % [1].

ОВГМ может ухудшить качество жизни, так как вызывает выпадение волос, нарастание усталости и увеличивает риск снижения нейрокognитивных функций, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дизадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии растет с увеличением подведенной дозы и возрастом пациента [24–26].

## Стереотаксическое облучение МГМ

Стереотаксическое облучение является неинвазивным методом подведения необходимой дозы ионизирующего излучения к объему патологического очага с высокой точностью, селективностью и минимальным облучением нормальных тканей. Контуры мишени должны определяться с использованием изображений высокого разрешения и различных модальностей. Все системы стереотаксического облучения должны обеспечивать иммобилизацию пациента, высокоточную навигацию, возможность облучения объема мишени высокими ра-

зовыми дозами с резким градиентом дозы за пределами очага.

Наиболее распространенными режимами стереотаксического облучения МГМ являются радиохирurgia и гипофракционирование. Радиохирургией (РХ) называется стереотаксическое облучение мишени, проводимое за одну фракцию. Режим, когда доза ионизирующего излучения подводится за 3–5 фракций, называется гипофракционированием (ГФ).

Показанием к проведению РХ или ГФ при МГМ является:

- ✓ одиночные (единичные) МГМ без масс-эффекта и дислокационного синдрома, с первично-верифицированным процессом;
- ✓ МГМ в недоступных для резекции участках мозга (функционально-значимых зонах);
- ✓ множественные МГМ без поражения оболочек мозга и с благоприятным прогнозом (ожидаемая продолжительность жизни более 3 мес);
- ✓ ложе опухоли удаленного единичного МГМ в послеоперационном периоде;
- ✓ проведение стереотаксического буста в сочетании с ОВГМ в случае диссеминированного поражения головного мозга на очаги свыше 1 см в диаметре;
- ✓ рецидив МГМ в зоне ранее проведенного лучевого лечения, в случае отсутствия лучевого некроза;
- ✓ повторный курс РХ в случае появления единичных дистантных МГМ;
- ✓ показанием к проведению ГФ являются МГМ свыше 2–2,5 см в диаметре или расположение очага в критических структурах головного мозга;
- ✓ при метастатических очагах основания черепа, орбиты и заднего полюса глаза также показано ГФ.

### Радиохирurgia

В последние десятилетие РХ стали рассматривать в качестве первой линии терапии церебральных метастазов. Научные данные подтверждают важную роль стереотаксического лучевого лечения в достижении локального контроля метастазов в головной мозг [2]. В целом, полагают, что применение радиохирургии может обеспечить локальный контроль приблизительно в 85–97 % случаев мозговых поражений размерами до 2 см в диаметре, без масс-эффекта [27, 28].

Эффективность лечения зависит от радиобиологических особенностей первичного

очага. Основные исследования в клинической радиобиологии посвящены оптимизации дозы и режимов фракционирования для различных опухолей, которые индивидуализируются в зависимости от кинетических характеристик клетки, молекулярной биологии и клиники. В целом проведение РХ или ГФ наиболее эффективно для опухолей с низким  $\alpha/\beta$ -отношением или быстрым опухолевым ростом [29]. Хотя, необходимо иметь ввиду, что реакция ткани на облучение в режиме РХ и ГФ плохо описывается линейно-квадратичной моделью.

В ретроспективном исследовании, проведенном на базе отделения радиологии и радиохирургии НИИ нейрохирургии, был оценен локальный контроль после проведения РХ на аппарате “Гамма-нож” внутримозговых метастазов у 395 пациентов. Продолженный рост МГМ был выявлен у 82 больных (20,7 %): при раке молочной железы, раке почки, немелкоклеточном раке легкого, меланоме, колоректальном раке в 13,5, 17,3, 18,9, 28,7 и 36 % случаев соответственно. Медиана развития рецидива составила 9,7, 10,7, 9,3, 4,9, 7,7 мес соответственно [30].

### Гипофракционирование

В ряде исследований церебральных метастазов, получивших стереотаксическое облучение в режиме ГФ, демонстрируются хорошие результаты по опухолевому контролю и токсичности даже при поражениях свыше 3–5 см<sup>3</sup> (не подходящих для РХ в связи с большим риском лучевого некроза) и/или расположенных в непосредственной близости от критических структур ЦНС [5, 31–38]. Последние ретроспективные исследования продемонстрировали сопоставимый контроль опухоли и неврологической токсичности при ГФ по сравнению с РХ, даже несмотря на то, что группу ГФ составили пациенты с опухолями большего объема или неблагоприятной локализацией [34, 39–41].

В исследовании Ernst-Stecken et al. 2006 г., анализировался 51 пациент (с 72 метастазами в головной мозг), которые не подходили для проведения РХ (из-за объема >3 см<sup>3</sup> или близости критических структур). Риск развития лучевого некроза значительно увеличивался при облучении более 23 см<sup>3</sup> нормальной ткани мозга, дозой 4 Гр за фракцию (более 5 фракций) и составил 70 % против 14 % для лиц с  $V_{4гр} < 23 \text{ см}^3$  ( $p=0,001$ ) [32]. A. Fahrig et al., продолжая исследование этой же группы, в 2007 г.

опубликовал результаты лечения 150 пациентов с 228 метастазами в головной мозг. Было выявлено что  $RTV > 17 \text{ см}^3$  (диаметр  $> 3,2 \text{ см}$ ) приводит к росту неврологической токсичности. Увеличение числа фракций (5×6–7 Гр по сравнению с 7×5 Гр по сравнению с 10×4 Гр) снизило риск токсичности (22, 7 и 0 % соответственно), хотя менее продолжительные схемы были связаны с лучшим ответом опухоли [33].

Проспективные исследования по стереотаксическому облучению в режиме ГФ проведены у больных с метастазами в головной мозг, которые были потенциально подходящими для проведения радиохирургии [31, 35, 36]. Очевидных преимуществ ГФ по сравнению с РХ у этих пациентов не было выявлено [42]. Режим ГФ при стереотаксической лучевой терапии имеет преимущество при облучении объемов свыше  $5 \text{ см}^3$  [43–46].

В связи с небольшим количеством исследований по режимам ГФ, данных для построения зависимости “доза–эффект” недостаточно.

В настоящее время в НИИ нейрохирургии проводится II фаза рандомизированного одноцентрового исследования по сравнительной оценке эффективности и токсичности наиболее часто применяемых режимов ГФ при лечении МГМ. В исследование включаются пациенты с вторичным поражением головного мозга злокачественными эпителиальными опухолями и меланомой (исключая мелкоклеточный рак легкого) с очагами свыше 2 см в диаметре, которым ранее не проводилась лучевая терапия головного мозга. Исследуются режимы ГФ, эквивалентные по биологически эффективной дозе: 3 фракции × 8 Гр, 5 фракций × 6 Гр и 7 фракций × 5 Гр. Промежуточные результаты оценены на этапе включения в исследование 41 пациента. В результате рандомизации 12, 14 и 15 пациентов распределились в подгруппы и получали лечение за 3, 5 и 7 фракций соответственно. Всего у пациентов было пролечено 104 метастатических очага, из них 47 – в режимах ГФ. Максимальный диаметр мишени 28 мм в среднем (20–40 мм), объем  $9,4 \text{ см}^3$  (3,8–26,7  $\text{см}^3$ ). 19 больных получали только ГФ, для 22 человек в дополнение к ГФ проведена РХ на очаги меньшего размера.

Локальный рецидив был зарегистрирован у 7 пациентов (17 %), с медианой развития 7,4 мес. Статистического различия в подгруппах не выявлено ( $p=0,98$ ). Дистантные МГМ развились у 9 пациентов (22 %). Медиана общей выживаемости составила 6 (2–10,4) мес.

Время выживаемости без прогрессирования заболевания составило 7,8 (4–14,5) мес. Лучевой некроз был зарегистрирован в 9 случаях (22 %), по 3 случая в каждой подгруппе, который был подтвержден при КТ-перфузии. В 6 (14,6 %) случаях лучевой некроз был симптоматическим и сопровождался 2–3 степенью нейротоксичности, что потребовало длительных курсов стероидной терапии. Медиана развития лучевого некроза составила 4 (2,3–7,4) мес [15].

По предварительным результатам, все исследуемые режимы ГФ обладают приемлемой эффективностью и токсичностью, но требуют дальнейшего изучения.

### **Стереотаксическое облучение ложа удаленного МГМ**

Еще одним очень важным направлением применения стереотаксического облучения МГМ является облучение ложа удаленной опухоли головного мозга. Локальный рецидив МГМ в поле хирургической резекции возникает у 46–58 % пациентов, и для лечения рецидива применяются различные варианты лучевой терапии. Несмотря на развитие техники, по литературным данным облучение всего головного мозга до сих пор является стандартом в послеоперационном периоде. Адьювантная стереотаксическая лучевая терапия на область резекции, согласно опубликованным исследованиям и нашему опыту, может заменить профилактическое ОВГМ. При этом подведение высоких доз на небольшой объем окружающих нормальных тканей мозга вокруг ложа опухоли повышает локальный контроль и обеспечивает приемлемый уровень токсичности [44, 47, 48].

В ряде исследований подтверждена эффективность такого лечения. В исследованиях Hartford и Brennan было показано, что МГМ больше 3 см в диаметре имеют локальный контроль хуже по сравнению с очагами менее 3 см ( $p=0,008$ ). Проведение стереотаксической РХ на ложе опухоли показывает преимущество перед ОВГМ [49, 50].

Правильный подбор доз, определение оптимального режима фракционирования, время начала лучевого лечения, объем тканей, которые являются мишенью облучения, смогло увеличить локальный контроль с 70 до 85,5 % [48, 50, 51].

Стереотаксическое облучение в режиме гипофракционирования в ряде исследований рассматривается как адьювантная опция хирургического удаления МГМ. Steinmann et al.

представили ретроспективный анализ режимов гипофракционирования: 10 фракций × 4 Гр, 7 фракций × 5 Гр и 5 фракций × 6 Гр. Все режимы ГФ не вызвали у больных нейротоксичности выше класса 2 (т.е. в случаях симптоматического ухудшения здоровья пациентов госпитализации не требовалось, было достаточно лекарственной терапии). Статистическая оценка 12-мес локального контроля, контроля дистантных метастазов головного мозга и безрецидивной интракраниальной выживаемости составила 71, 57 и 43 % соответственно [51].

Подобные результаты были получены стереотаксической ЛТ в режиме 3 фракции × 8 Гр.

Послеоперационное стереотаксическое облучение является оптимальным вариантом лечения больных с единичными диагностированными метастазами в головной мозг. Выбор тактики динамического наблюдения с помощью МРТ после стереотаксической лучевой терапии и, при необходимости, проведения повторных курсов облучения, приводит к улучшению качества жизни пациентов, при этом не уменьшая (на анализе собственного материала — увеличивая) общую выживаемость по сравнению с адьювантным ОВГМ [30, 52, 53].

### **Побочные эффекты лучевой терапии**

МГМ нередко сами вызывают нейрокогнитивные нарушения и снижают качество жизни пациентов. В этом случае довольно тяжело оценить влияние облучения на дальнейшее когнитивное ухудшение, особенно у длительно живущих пациентов.

В рандомизированных исследованиях с использованием дополнительных тестов были подтверждены ранее полученные данные о негативном влиянии ОВГМ на нейрокогнитивные функции и качество жизни.

В III фазе клинического исследования EORTC отмечены более высокие показатели качества жизни у пациентов в группе наблюдения после хирургической резекции/радиохирургии в сравнении с пациентами, которым адьювантном периоде дополнительно проводилось ОВГМ. Различия были статистически и клинически значимые (по общему состоянию здоровья в течение первых 9 мес, физическое функциональному состоянию — через 8 нед, когнитивным функциям — через 12 мес, нарастанию слабости/усталости — через 8 нед) [26].

В исследовании Junko Ebi et al. 2013 г. отмечено возникновение лейкоэнцефалопатии у пациентов после проведения ОВГМ на сроках 6;

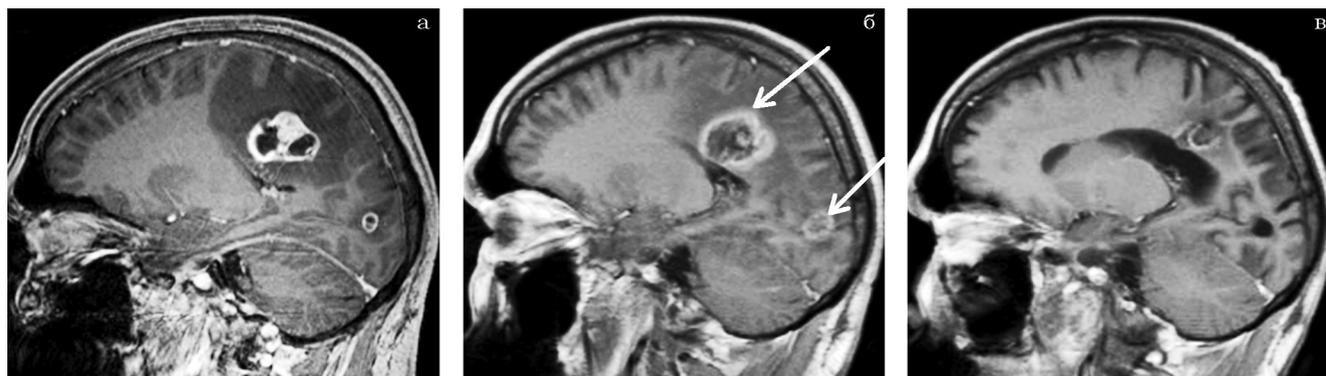
12; 24 и 36 мес в 34,4; 42,9; 66,7 и 100 % случаев соответственно. Пожилой возраст явился важным фактором риска [25].

Таким образом, ОВГМ после хирургической резекции или радиохирургического лечения ограниченного числа МГМ может негативно повлиять на качество жизни и когнитивные функции, даже если эти эффекты являются временными. Следовательно, отсутствие ОВГМ в адьювантном режиме при условии тщательного мониторинга с использованием МРТ более выгодно для сохранения качества жизни.

В общей радиационной онкологии известно, что с повышением дозы за фракцию существует большая опасность поздних осложнений со стороны нормальных тканей. Риски поздней токсичности возникают даже при использовании стереотаксической техники, которая позволяет существенно уменьшить лучевые нагрузки на здоровые ткани. Необходимо помнить, что при РХ и ГФ МГМ критическими органами являются ствол мозга, черепные нервы, улитка и даже нормальная паренхима мозга. Таким образом, оценка поздних лучевых осложнений после ГФ и РХ имеет важное значение.

Наиболее частым встречающимся осложнением является радиационный некроз. Лучевой некроз, как правило, сопровождается отеком окружающих тканей, который может оказаться либо симптоматическим, либо бессимптомным. Отек тканей также может быть следствием острой лучевой реакции в опухоли при отсутствии некроза. Частота развития симптоматического некроза зависит от локализации, объема облучения и подведенной дозы. Flickinger et al. опубликовали несколько исследований, демонстрирующих повышение риска некроза связанного с увеличением дозы и объема облученной ткани [54–56]. Эти выводы были подтверждены и другими исследователями [57–58].

В исследованиях U. Pittsburgh et al., частота постлучевых изменений по данным МРТ и симптоматического некроза после РХ заметно выше среди пациентов с локализацией МГМ в стволе головного мозга по сравнению с теми, у кого облучаемый объем был расположен в других областях головного мозга. Эти данные подтверждают, что ствол мозга более чувствителен к радиационному повреждению, чем другие отделы ЦНС. Вероятно, разница в радиочувствительности может быть обусловлена различиями репарационных возможностей, кровоснабжения тканей, или плотности глиальных клеток.



**Рис. 3.** Пациент с раком почки и МГМ. МРТ в режиме  $T_1$  с контрастным усилением: а – до лечения; б – через 6 мес (некроз); в – через 18,5 мес (полная регрессия МГМ и некроза)

Увеличение суммарной дозы и размеров опухоли коррелирует с большим риском клинически значимых перифокальных отеков после РХ. Это показано в рандомизированном исследовании RTOG 90-05, в котором изучена эскалация дозы при РХ для МГМ. Показано, что максимальными переносимыми дозами являются: 24 Гр для поражений  $<2,0$  см; 18 Гр для поражения 2,1–3,0 см, 15 Гр для поражения 3,1–4,0 см. Рандомизированное исследование RTOG 95-08 оценило 333 больных с 1–3 метастазами в группах с облучением всего головного мозга с или без РХ. Использовались дозы, рекомендуемые исследованием RTOG 90-05, фаза I. Острая лучевая токсичность 3 степени (тяжелые неврологические симптомы, требующие лечения) и 4 степени (угрожающие жизни неврологические симптомы) возникли в 3 % случаев у тех, кто получал РХ в сравнении с не получавшими. Поздняя токсичность 3–4 степени была зарегистрирована в 6 и 3 % соответственно [59, 60].

В исследовании Shehata M. и соавт. 160 пациентов с 468 метастазами до 2 см облучили радиохирургически и наблюдали от 1 до 82 мес ( $Me=7$ ). Величина дозы по краю  $<20$  Гр по сравнению с дозой  $>20$  Гр влечет за собой ухудшение локального контроля опухоли, в то время как дозы  $>20$  Гр по сравнению с дозами  $=20$  Гр не приводят к улучшению контроля опухоли, но связаны с большим риском 3–4 степени неврологической токсичности (5,9 % против 1,9 %,  $p=0,078$ ) [61].

В нескольких исследованиях выявили корреляцию между риском осложнений в головном мозге (в основном радиационный некроз) с объемом облучаемой нормальной ткани мозга дозами свыше 10–12 Гр, а также корреля-

цию между уровнем осложнений при лечении и объемом облучаемой мишени [28, 37].

На рис. 3 приведен пример развития некроза. Пациенту с раком почки и МГМ было проведено стереотаксическое облучение в режиме ГФ на аппарате “КиберНож”. Через 6 мес выявлен симптоматический некроз, подтвержденный КТ-перфузией. Через 18,5 мес после стереотаксической ЛТ полная регрессия МГМ и некроза.

## Заключение

Основным методом лечения МГМ является лучевая терапия. Длительное время ОВГМ являлось золотым стандартом лечения. Однако, в настоящее время все чаще первой линией терапии становится стереотаксическое облучение одиночных и множественных внутримозговых метастазов различных размеров и локализаций. Подведение дозы к мишени с высокой точностью и конформностью позволяет проводить и повторное облучение при возникновении локальных и дистантных рецидивов. Радиохирургическое и гипофракционированное облучение значительно сокращает продолжительность лечения, и дает возможность пациентам запланировано проводить курсы системной терапии.

Начатые проспективные исследования в НИИ нейрохирургии позволят ответить на вопросы об эквивалентности различных режимов гипофракционирования, а также о месте пред- и послеоперационного стереотаксического облучения МГМ. Это даст возможность более широко и обоснованно применять методику гипофракционирования при лечении МГМ.

### Список литературы

1. Current and Future Management of Brain Metastasis. Kim D.G., L.D. Lunsford: S. Karger AG. 2012. Vol. 25.
2. Smith M.L., Lee J.Y.K, Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastasis // *Neurosurg. Focus*. 2007. Vol. 22. № 3. E5.
3. Nabors L.B., Portnow J., Ammirati M. et al. Central nervous system cancers, version 2.2014 // *J. Nat. Comprehens.e Cancer Network*. 2014. Vol. 12. № 11. P. 1517–1523.
4. Chang E.L., Wefel J.S., Maor M.H. et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone // *Neurosurgery*. 2007. Vol. 60. № 2. P. 277–283; discussion 283–284.
5. Nathoo N., Chahlavi A., Barnett G.H., Toms S. A., Pathobiology of brain metastases // *J. Clin. Pathol*. 2005. Vol. 58. № 3. P. 237–242.
6. Kircher D.A., Silvis M.R., Cho J.H., Holmen S.L., Melanoma brain metastasis: mechanisms, models, and medicine // *Internat. J. Molec. Sci*. 2016. Vol. 17. № 9.
7. Eichler A.F., Loeffler J.S., Multidisciplinary management of brain metastases // *The Oncologist*. 2007. Vol. 12. № 7. P. 884–898.
8. Caffo O., Veccia A., Russo L., Galligioni E. Brain metastases from prostate cancer: an emerging clinical problem with implications for the future therapeutic scenario // *Future oncol. (London, England)*. 2012. Vol. 8. № 12. P. 1585–1595.
9. Patchell R.A., Tibbs P.A., Regine W.F. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial // *JAMA*. 1998. Vol. 280. № 17. P. 1485–1489.
10. Метастатические опухоли головного мозга. / Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Сафаров Б.И., Мацко Д.Е., 2010.
11. Salvati M., Frati A., Russo N., Brogna C. et al. Brain metastasis from prostate cancer. Report of 13 cases and critical analysis of the literature // *J. Experim. & Clin. Cancer Res*. 2005. Vol. 24. № 2. P. 203–207.
12. Moskvina E.A., Naskhletashvili D.R., Bekyashev A.Kh. et al. A clinical case of combined treatment of a patient with breast cancer and metastases to the brain and meninges // *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2016. Vol. 80. № 1. P. 83–87.
13. Tremont-Lukats I.W., Bobustuc G., Lagos G.K. et al. Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience // *Cancer*. 2003. Vol. 98. № 2. P. 363–368.
14. Mehta M.P., Rodrigus P., Terhaard C.H.J. et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases // *J. Clin. Oncol*. 2003. Vol. 21. № 13. P. 2529–2536.
15. Долгушин М.Б. Нейровизуализация метастазов злокачественных опухолей в головном мозге и оценке эффективности их лечения. Дис. докт. мед. наук. Search RSL. – URL: <http://search.rsl.ru/ru/record/01005094270> (дата обращения: 06.11.2016).
16. Dolgushin M.B., Pronin I.N., Holodny E.A. et al. Use of CT perfusion to discriminate between brain metastases from different primaries // *Clinical Imaging*. 2015. Vol. 39. № 1. P. 9–14.
17. Gaspar L.E., Mehta M.P., Patchell R.A. et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline // *J. Neuro-oncol*. 2010. Vol. 96. № 1. P. 17–32.
18. Regine W.F., Scott C., Murray K., Curran W., Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04 // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001. Vol. 51. № 3. P. 711–717.
19. Tsao M.N., Lloyd N., Wong et al. Normand Laperriere, Wei Xu, Arjun Sahgal. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012. Vol. 4. CD003869.
20. Sneed P.K., Larson D.A., Wara W.M., Radiotherapy for cerebral metastases // *Neurosurg. Clin. North Amer*. 1996. Vol. 7. № 3. P. 505–515.
21. Boram Ha, Seung Yeun Chung, Yeon-Joo Kim et al. Effects of postoperative radiotherapy on leptomeningeal carcinomatosis or dural metastasis after resection of brain metastases in breast cancer patients // *Cancer Res*. 2016.
22. Slotman B., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer // *New England J. Med*. 2007. Vol. 357. № 7. P. 664–672.

23. Gore, E. RTOG 0214: a phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer // *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2005. Vol. 3. № 8. P. 625–626.
24. Kocher M., Soffiatti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 134–141.
25. Junko Ebi, Hisashi Sato, Masaru Nakajima, Fumio Shishido. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. № 5. P. 1212–1217.
26. Soffiatti R., Kocher M., Abacioglu U.M. et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 1. P. 65–72.
27. Lippitz B, Gammaknife surgery improves the treatment of intracranial tumors // *Lakartidningen*. 2004. Vol. 101. № 40. P. 3078–3080.
28. Torrens M., Chung C., Hyun-Tai Chung et al. Standardization of terminology in stereotactic radiosurgery: Report from the Standardization Committee of the International Leksell Gamma Knife Society: special topic // *J. Neurosurg.* 2014. 121 Suppl. P. 2–15.
29. Halperin E.C., Perez C.A. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. – Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2013. xxviii, 1907.
30. Голанов А.В., Банов СМ., Ильялов С.А. и соавт. Прогностические факторы радиохирургического лечения метастазов в головной мозг рака молочной железы // *Злокачественные опухоли*. 2014. Т. 3, № 10, С. 231–232.
31. Hidefumi Aoyama, Hiroki Shirato, Rikiya Onimaru et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56. № 3. P. 793–800.
32. Ernst-Stecken A., Ganslandt O., Lambrecht U. et al. Phase II trial of hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases: results and toxicity // *Radiother. Oncol.* 2006. Vol. 81. № 1. P. 18–24.
33. Fahrig A., Ganslandt O., Lambrecht U. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases—results from three different dose concepts // *Strahlentherapie und Onkologie*. 2007. Vol. 183. № 11. P. 625–630.
34. Yeon-Joo Kim, Kwan Ho Cho, Joo-Young Kim et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81. № 2. P. 483–489.
35. Kwon A.K., Dibiasi S.J., Wang B. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases // *Cancer*. 2009. Vol. 115. № 4. P. 890–898.
36. Manning M.A., Cardinale R.M., Benedict S.H. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 47. № 3. P. 603–608.
37. Milano M.T., Usuki K.Y., Walter K.A. et al. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated stereotactic radiotherapy: Normal tissue dose constraints of the central nervous system // *Cancer Treat. Rev.* 2011. Vol. 37. № 7. P. 567–578.
38. Nabors L.B., Portnow J., Ammirati M. et al. Central Nervous System Cancers, Version 1.2015 // *J. Nat. Comprehens. Cancer Network*. 2015. Vol. 13. № 10. P. 1191–1202.
39. Marchetti M., Milanese M., Falcone C. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain: a single-institution experience // *Neurol. Sci.* 2011. Vol. 32. № 3. P. 393–399.
40. Ashwatha Narayana, Jenghwa Chang, Kamil Yenice et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy using intensity-modulated radiotherapy in patients with one or two brain metastases // *Stereotac. Funct. Neurosurgery*. 2007. Vol. 85. № 2–3. P. 82–87.
41. Feuvret L., Vinchon S., Martin V. et al. Stereotactic radiotherapy for large solitary brain metastases // *Cancer Radiotherapie*. 2014. Vol. 18. № 2. P. 97–106.
42. Linskey M.E., Andrews D.W., Asher A.L. et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evi-

- dence-based clinical practice guideline // *J. Neuro-Oncol.* 2010. Vol. 96. № 1. P. 45–68.
43. Galkin M., Golanov A.V., Antipina N., Goralchev G. Successful CyberKnife irradiation of 1000 cc hemispherical meningioma: 6-year follow-up // *Cureus.* 2015. Vol. 7. № 11. e384.
  44. Ammirati M., Kshetry V.R., Lamki T., A prospective phase II trial of fractionated stereotactic intensity modulated radiotherapy with or without surgery in the treatment of patients with 1 to 3 newly diagnosed symptomatic brain metastases // *Neurosurgery.* 2014. Vol. 74. № 6. P. 586–594.
  45. Hiroshi K. Inoue, Hiro Sato, Yoshiyuki Suzuki et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study // *Radiat. Oncol.* (London, England). 2014. Vol. 9. № 1. P. 231.
  46. Ветлова Е.Р., Голанов А.В., Золотова С.В. и соавт. Промежуточные результаты рандомизированного исследования гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг // *Злокачественные опухоли.* 2013. Т. 2, № 6, С. 118–124.
  47. Lima L., Sharim J., Rebecca Levin-Epstein et al. Hypofractionated stereotactic radiosurgery and radiotherapy to large resection cavity of metastatic brain tumors // *World neurosurg.* 2016.
  48. Kirkpatrick J.P., Wang Z., Sampson J., Kelsey C. et al. Early results of a randomized trial to identify an optimal PTV in stereotactic radiosurgery of brain metastases // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 87. № 2. S50.
  49. Brennan C., Yang T.J., Hilden P. et al. A phase 2 trial of stereotactic radiosurgery boost after surgical resection for brain metastases // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. № 1. P. 130–136.
  50. Hartford A.C., Paravati A.J., Spire W.J. et al. Postoperative stereotactic radiosurgery without whole-brain radiation therapy for brain metastases: potential role of preoperative tumor size // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85. № 3. P. 650–655.
  51. Steinmann D., Maertens B., Janssen S. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hfSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: report of a single-centre individualized treatment approach // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 138. № 9. P. 1523–1529.
  52. Che-Chuan Wang, Scott R. Floyd, Chin-Hong Chang et al. Cyberknife hypofractionated stereotactic radiosurgery (HSRS) of resection cavity after excision of large cerebral metastasis: efficacy and safety of an 800 cGy × 3 daily fractions regimen // *J. Neuro-Oncol.* 2012. Vol. 106. № 3. P. 601–610.
  53. Ильялов С.Р. Стереотаксическая радиохирurgia внутримозговых метастазов рака с применением установки “Гамма-нож”. 2008. С. 1–30.
  54. Flickinger J.C., Lunsford L.D., Kondziolka D. Dose-volume considerations in radiosurgery // *Stereotact. Funct. Neurosurgery.* 1991. Vol. 57. № 1–2. P. 99–105.
  55. Flickinger J.C., Schell M.C., Larson D.A. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1990. Vol. 19. № 1. P. 143–148.
  56. Flickinger J.C., Steiner L. Radiosurgery and the double logistic product formula // *Radiother. Oncol.* 1990. Vol. 17. № 3. P. 229–237.
  57. Barker F.G.2<sup>nd</sup>, Surgical and radiosurgical management of brain metastases // *Surg. Clinics of North America.* 2005. Vol. 85. № 2. P. 329–345.
  58. Sharma M.S., Kondziolka D., Khan A. et al. Radiation tolerance limits of the brainstem // *Neurosurgery.* 2008. Vol. 63. № 4. P. 728–732; discussion 732–733.
  59. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 47. № 2. P. 291–298.
  60. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto C.M. 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.* 2004. Vol. 363. № 9422. P. 1665–1672.
  61. Shehata M.K., Young B., Reid B. et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases < or = 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy // *Internat. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 59. № 1. P. 87–93.