

## Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг

С.М. Банов<sup>1</sup>, А.В. Голанов<sup>2</sup>, С.Р. Ильялов<sup>1</sup>, Е.Р. Ветлова<sup>2</sup>, С.А. Маряшев<sup>1</sup>, Д.Р. Насхлеташвили<sup>3</sup>,  
И.К. Осинов<sup>1</sup>, В.В. Костюченко<sup>1</sup>, А.А. Дургарян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Центр «Гамма-нож»; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 13/5;

<sup>2</sup>ФГАУ «Национальный научно-практический центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;  
Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 13/5;

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Сергей Михайлович Банов [smbanov@gmail.com](mailto:smbanov@gmail.com)

**Цель исследования** — изучение показателей общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг и частоты интракраниальных рецидивов у них после проведения радиохирургии в самостоятельном варианте лечения.

**Материалы и методы.** Проведен анализ результатов радиохирургического лечения 579 пациентов с метастазами в головной мозг (248 мужчин и 331 женщина). Источниками метастазирования в головной мозг были: рак молочной железы (164 пациента), немелкоклеточный рак легкого (162), меланома (123), рак почки (87), колоректальный рак (43). Медианы суммарного объема метастазов, объема максимального очага, количество метастазов в головной мозг в исследуемой группе пациентов составили соответственно 5,4; 3,6 и 4 см<sup>3</sup>. Средняя краевая доза ионизирующего облучения равнялась 22 Гр (15–24 Гр). Среднее время клинического наблюдения составило 13,4 мес.

**Результаты.** Общая выживаемость пациентов на сроке 12 и 24 мес была соответственно 42,8 и 24,8 %, с медианой общей выживаемости после проведения радиохирургии 9,8 мес (95 % доверительный интервал 8,5–11,3). Локальный контроль метастатических очагов достигнут у 81,3 % пациентов. Выживаемость без развития локального рецидива на сроке 12 мес равнялась 66,7 %. Дистантные метастазы развились у 235 (52,4 %) из 449 пациентов, у которых были доступны данные радиологического наблюдения. Выживаемость без развития дистантного метастазирования на сроке 12 и 24 мес составила 41,5 и 20,9 % соответственно. По результатам многофакторного анализа, факторами прогноза более длительной общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением головного мозга были наличие метастазов рака молочной железы в головной мозг, ограниченное (4 очага и менее) метастатическое поражение головного мозга, высокий функциональный статус и отсутствие экстракраниальных метастазов. С увеличением срока выживаемости пациентов ассоциировалось проведение таргетной терапии ( $p = 0,0412$ ) и повторной радиохирургии при возникновении интракраниальных рецидивов ( $p < 0,0001$ ).

**Заключение.** Проведение радиохирургического лечения у пациентов с метастазами в головной мозг обеспечивает более высокую медиану общей выживаемости (до 9,8 мес), чем аналогичный показатель (7,1 мес) у больных I-го класса (по шкале рекурсивного парциального анализа), которые получили облучение всего головного мозга в самостоятельном варианте лечения. Повторное проведение радиохирургии в случае развития интракраниальных рецидивов и таргетная терапия обеспечивают увеличение общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг.

**Ключевые слова:** метастазы в головной мозг, радиохирургия, облучение всего головного мозга

DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-3-19-30

### Results of radiosurgical and drug treatment of patients with brain metastases

S.M. Banov<sup>1</sup>, A.V. Golanov<sup>2</sup>, S.R. Ilyalov<sup>1</sup>, E.R. Vetlova<sup>2</sup>, S.A. Maryashev<sup>1</sup>, D.R. Naskhletashvili<sup>3</sup>, I.K. Osinov<sup>1</sup>,  
V.V. Kostuchenko<sup>1</sup>, A.A. Durgaryan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gamma Knife Center; 13/5 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Burdenko National Scientific and Practical Neurosurgery Center, Ministry of Health of Russia;  
13/5 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

**The study objective** is to study overall survival and the rate of intracranial recurrences in patients with brain metastases after radiosurgery as single treatment.

**Materials and methods.** The results of radiosurgical treatment of 579 patients with brain metastases (248 men and 331 women) were analyzed. The sources of brain metastases were breast cancer (164 patients), non-small-cell lung carcinoma (162), melanoma (123), kidney cancer (87), colorectal cancer (43). Median cumulative tumor volume, maximal lesion volume, number of brain metastases in the studied patient group were 5.4 cm<sup>3</sup>, 3.6 cm<sup>3</sup>, and 4, respectively. Mean marginal dose of ionizing radiation was 22 Gy (15–24 Gy). Mean follow-up duration was 13.4 months.

**Results.** Overall survival of patients at 12 and 24 months was 42.8 and 24.8 %, respectively, with median overall survival after radiosurgery of 9.8 months (95 % confidence interval: 8.5–11.3). Local control of metastatic lesions was achieved in 81.3 % patients. Survival without local recurrence at 12 months was 66.7 %. Distant metastases developed in 235 (52.4 %) of 449 patients for whom radiological data was available. Survival without distant metastases at 12 and 24 months was 41.5 and 20.9 %, respectively. Multifactor analysis has shown that prognostic factors for long-term survival in patients with brain metastases were presence of breast cancer metastases in the brain, limited (4 lesions or less) number of brain metastases, high functional status, and absence of extracranial metastases. Increased survival duration was also associated with targeted therapy ( $p = 0.0412$ ) and repeated radiosurgery to treat intracranial recurrences ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusion.** Radiosurgical treatment of patients with brain metastases confers higher median overall survival (up to 9.8 months) than the same criterion (7.1 months) in the 1st class patients (per the recursive partitioning analysis scale) who received irradiation of the whole brain as single treatment. Repeated radiosurgery in cases of intracranial recurrences and targeted therapy confer increased overall survival of patients with brain metastases.

**Key words:** brain metastases, radiosurgery, irradiation of the whole brain

## Введение

Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) обнаруживаются у 8–10 % онкологических больных. Частота регистрации МГМ возрастает, поскольку общая выживаемость (ОВ) онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием методов диагностики и повышением качества лекарственного лечения [1]. Течение заболевания у пациентов с МГМ в большинстве случаев носит агрессивный характер. Почти у 80 % пациентов имеются множественные (5 и более) МГМ на момент постановки диагноза, и приблизительно у 10–15 % пациентов очаги локализуются в глубинных отделах головного мозга. В клинической картине этих пациентов часто присутствуют неврологическая и когнитивная дисфункции, поэтому улучшение функционального статуса и качества жизни так же важно, как и увеличение ОВ. Прогноз у пациентов с МГМ остается плохим: медиана ОВ без лечения не превышает месяца [2]. Химиотерапия имеет недостаточную эффективность из-за ограниченного проникновения большинства лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер. Хирургическое лечение, радиохирургия и облучение всего головного мозга (ОВГМ) до сих пор остаются основными методами лечения пациентов с МГМ [3, 4].

Проведение хирургического лечения быстро снижает клинические проявления масс-эффекта и обеспечивает возможность гистологического и иммуногистохимического исследований опухоли. Однако хирургическое вмешательство не всегда возможно, особенно у пациентов с низким функциональным статусом (индекс 70 и меньше по шкале Карновского) или в случае локализации МГМ в функциональных зонах мозга [5]. Стереотаксическая радиохирургия позволяет селективно облучать небольшие по объему интракраниальные очаги с минимизацией облучения окружающих нормальных тканей мозга [2, 4]. Радиохирургия становится методом выбора для лечения как одиночных, так и множественных МГМ из-за хорошего локального контроля опухо-

ли и низкого процента осложнений [6]. В сравнении с хирургическим вмешательством и ОВГМ радиохирургия обеспечивает возможность лечения пациентов с локализацией МГМ в функциональных зонах и глубинных отделах, а также при наличии множественных МГМ [7, 8].

В настоящем исследовании проведен анализ результатов радиохирургического лечения пациентов с МГМ на аппарате «Гамма-нож» в самостоятельном варианте лечения.

## Материалы и методы

### Характеристика пациентов

Всего для ретроспективного анализа были отобраны пациенты с первично выявленными МГМ, получившие только радиохирургическое лечение с 2005 по 2014 г. в ООО «Центр «Гамма-нож»». С учетом целей данного исследования в анализ не вошли пациенты, которым провели ОВГМ и/или хирургическое лечение до или после радиохирургии. В общей сложности 579 пациентов (248 мужчин и 331 женщина) были включены в анализируемую группу (табл. 1). В исследуемой популяции пациентов незначительно преобладали больные с МГМ рака молочной железы (РМЖ) и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) — 326 (56,3 %) пациентов. На момент проведения радиохирургии у 184 (31,8 %) пациентов был низкий функциональный статус (индекс не более 70 по шкале Карновского).

При топометрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 122 (21 %) пациентов визуализировался 1 МГМ, а у 251 (43,3 %) — 5 и более МГМ. В исследуемой группе у 140 пациентов проведено повторное радиохирургическое лечение в связи с развитием интракраниальных рецидивов.

На этапе радиохирургии 284 пациента получили лечение по различным схемам химио- или иммунотерапии в соответствии с биологическими характеристиками первичной опухоли. Таргетная терапия назначена 101 пациенту согласно результатам генетического ис-

Таблица 1. Характеристика включенных в анализ пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ), N = 579

Table 1. Characteristics of patients with brain metastases included in the study, N = 579

Клинический критерий Clinical criterion	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)	Клинический критерий Clinical criterion	Число пациентов, абс. (%) Number of patients, abs. (%)
Мужчины Men	248 (42,8)	Рак почки Kidney cancer	87 (15,0)
Женщины Women	331 (57,2)	Колоректальный рак Colorectal cancer	43 (7,4)
Возраст, в среднем (диапазон), лет: Age, average (range), years:	56 (22–89)	<b>Число сеансов радиохирургического лечения*</b> Number of sessions of radiosurgical treatment*	
>60	234 (40,4)	1	435 (75,1)
≤60	345 (59,6)	2	109 (18,8)
<b>Количество МГМ: Number of brain metastases:</b>		3	20 (3,4)
1	122 (21,1)	4	10 (1,7)
2–4	206 (35,6)	5	1 (0,2)
≥5	251 (43,3)	<b>Лекарственная противоопухолевая терапия на этапе проведения радиохирургии</b> Anti-tumor drug therapy at the radiosurgery stage	
Облученные МГМ Irradiated brain metastases	3233	Химиотерапия/иммунотерапия Chemotherapy/immunotherapy	284 (49,0)
<b>Суммарный объем МГМ (медиана 5,9 см³), см³ Cumulative brain metastases volume (median 5.9 cm³), cm³</b>		Таргетная терапия: Targeted therapy:	101 (17,4)
≤4	280 (48,3)	трастузумаб/лапатиниб trastuzumab/lapatinib	43
>4	299 (51,7)	гефитиниб/эрлотиниб gefitinib/erlotinib	15
<b>Функциональный статус по шкале Карновского: Karnofsky performance status scale:</b>		кризотиниб crizotinib	1
≤70	184 (31,8)	ниволумаб (при немелкоклеточном раке легкого) nivolumab (for non-small-cell lung carcinoma)	1
≥80	395 (68,2)	вемурафениб/дабрафениб vemurafenib/dabrafenib	12
<b>Объем максимального очага, см³ Maximal lesion volume, cm³</b>		ипилимумаб ipilimumab	2
≤5	306 (52,8)	пазопаниб/сорафениб/ сунитиниб pazopanib/sorafenib/sunitinib	24
>5	273 (47,2)	панитумумаб/цетуксимаб/ бевацизумаб panitumumab/cetuximab/ bevacizumab	3
<b>Экстракраниальные метастазы Extracranial metastases</b>		Без противоопухолевой лекарственной терапии Without anti-tumor drug therapy	194 (33,6)
Нет Absent	42 (7,2)		
Есть Present	329 (56,8)		
Нет данных No data	208 (35,9)		
<b>Морфологический диагноз Morphological diagnosis</b>			
Рак молочной железы Breast cancer	164 (28,3)		
Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell lung carcinoma	162 (27,9)		
Меланома Melanoma	123 (21,2)		

\*Медиана краевой дозы 22 (15–24) Гр.

\*Median marginal dose was 22 (15–24) Gy.

следования опухоли (см. табл. 1). Всем пациентам после радиохирургического лечения проводили МРТ с контрастным усилением каждые 3 мес.

### Статистические методы

Исследуемыми клиническими факторами, возможно, влияющими на основные клинические события, были:

- онкологический диагноз (РМЖ/НМРЛ/меланома/рак почки (РП)/колоректальный рак (КРР));
- возраст ( $\leq 60 / > 60$  лет),
- функциональный статус (индекс  $\leq 70 / \geq 80$  по шкале Карновского),
- число МГМ ( $1/2-4 / \geq 5$ ),
- суммарный объем МГМ ( $\leq 5 / > 5$  см<sup>3</sup>),
- объем максимального очага ( $\leq 4 / > 4$  см<sup>3</sup>),
- экстракраниальные метастазы (есть/нет).

Анализируемыми клиническими событиями являлись:

1) *общая выживаемость* — время от проведения радиохирургии до даты последнего наблюдения или смерти;

2) *выживаемость без локального рецидива* — время от даты проведения радиохирургии до даты развития рецидива в ранее облученном очаге;

3) *выживаемость без дистантного метастазирования* — время от проведения радиохирургии до даты регистрации новых (дистантных) очагов вне зоны ранее облученных МГМ.

Анализ ОВ был проведен по методу Каплана—Майера, а различия между группами рассчитывались с помощью логрангового критерия. Данные для пациентов, которые были живы на момент последнего наблюде-

ния, рассматривались как цензурированные. Регрессионная модель пропорциональных рисков применялась для определения отношения рисков (ОР) наступления клинических событий в зависимости от изучаемых клинических факторов. Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения MedCalc (версия 17), значения  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

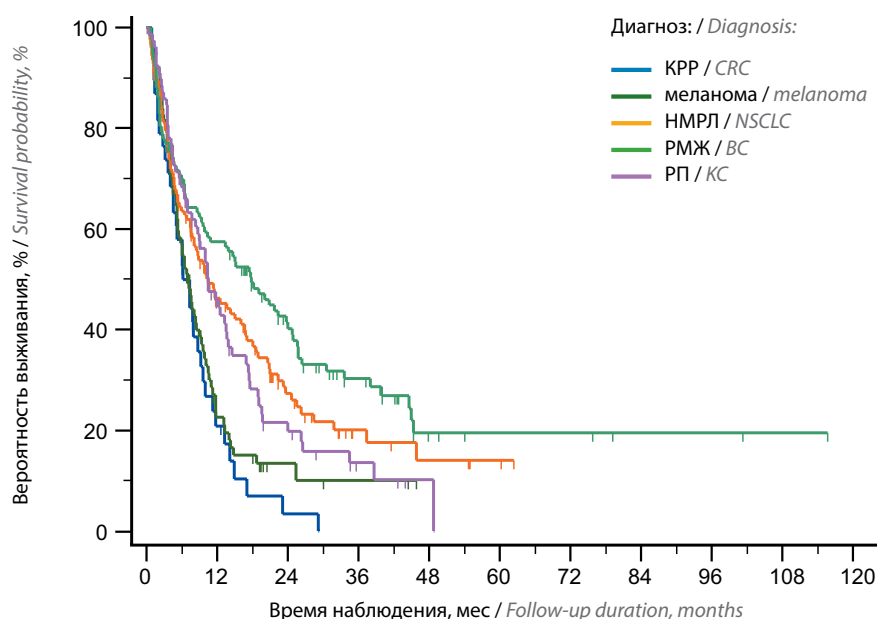
### Результаты

#### Анализ клинических факторов, влияющих на общую выживаемость

На момент проведения статистического анализа продолжали наблюдаться 115 (19,8 %) пациентов, а 321 (55,9 %) умер на разных сроках клинического наблюдения. Из исследования выбыли 143 (24,7 %) пациента, и данные об их выживаемости отсутствовали. Медиана ОВ составила 9,8 мес (95 % ДИ 8,5–11,3), ОВ на сроках 12 и 24 мес — 42,8 и 24,8 % соответственно. Показатели ОВ пациентов с МГМ после радиохирургического лечения зависели от онкологического диагноза (рис. 1, табл. 2).

По результатам однофакторного анализа показатели ОВ пациентов с МГМ КРР и меланомы были эквивалентны ( $p = 0,2764$ ) в сравнении аналогичными показателями у пациентов с МГМ РМЖ ( $p < 0,0001$ ), НМРЛ ( $p = 0,009$ ) и РП ( $p = 0,0103$ ). Однако после проведения многофакторного анализа преимущество по ОВ имели только пациенты с МГМ РМЖ (табл. 3).

У 395 (68,2 %) пациентов на этапе проведения радиохирургии был высокий функциональный статус.



**Рис. 1.** Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения в зависимости от онкологического диагноза,  $p < 0,0001$ . КРР — колоректальный рак, НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого, РМЖ — рак молочной железы, РП — рак почки  
**Fig. 1.** Overall survival of patients with brain metastases after radiosurgical treatment depending on oncological diagnosis,  $p < 0,0001$ . CRC stands for colorectal cancer, NSCLC — non-small-cell lung carcinoma, BC — breast cancer, KC — kidney cancer

Таблица 2. Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг в зависимости от онкологического диагноза

Table 2. Overall survival of patients with brain metastases depending on oncological diagnosis

Диагноз Diagnosis	Медиана общей выживаемости, мес Median overall survival, months	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	Общая выживаемость, % Overall survival, %	
			на сроке 12 мес at 12 months	на сроке 24 мес at 24 months
Рак молочной железы Breast cancer	17,8	10,3–24,8	57,7	41,5
Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell carcinoma	10,5	7,7–16,1	46,0	27,2
Меланома melanoma	7,2	5,3–9,1	22,9	13,5
Рак почки Kidney cancer	10,5	8,3–13,6	46,6	21,7
Колоректальный рак Colorectal cancer	7,3	4,5–9,2	21,4	3,6

В группах пациентов с высоким и низким функциональным статусом медиана выживаемости равнялась 14,8 и 4,5 мес соответственно ( $p < 0,0001$ ). ОВ составляла 54,6 и 20,0 % на сроке 12 мес и 33,1 и 8,0 % на сроке 24 мес соответственно. Функциональный статус пациентов на этапе проведения радиохирургии является статистически значимым фактором прогноза ОВ как в однофакторном, так и в многофакторном анализе (см. табл. 3).

У 259 (44,7 %) пациентов были множественные МГМ. Медиана ОВ пациентов в группах с одиночным, ограниченным (2–4 очага) и множественными (5 и более очагов) МГМ составила 16,9; 10,5 и 6,6 мес соответственно ( $p < 0,0001$ ). ОВ пациентов на сроках 12 и 24 мес равнялась 57,4 и 37,8 % соответственно в группе с одиночным МГМ, 46,5 и 29,0 % в группе с ограниченными МГМ и 32,4 и 15,2 % в группе с множественным метастатическим поражением головного мозга. Число МГМ является статистически значимым фактором прогноза ОВ как в однофакторном, так и в многофакторном анализе (рис. 2, см. табл. 3).

На момент проведения радиохирургии у 329 пациентов были экстракраниальные метастазы. ОВ пациентов в группах с экстракраниальными метастазами и без них на сроке 12 мес составляла 39,6 и 77,3 % соответственно ( $p = 0,0005$ ). Наличие экстракраниальных метастазов считается статистически значимым фактором прогноза ОВ как в однофакторном, так и в многофакторном анализе (рис. 3, см. табл. 3).

По результатам многофакторного анализа МГМ РМЖ, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, хороший функциональный статус и отсутствие экстракраниальных метастазов являются факторами прогноза более длительной ОВ пациентов с МГМ.

#### Анализ клинических факторов, влияющих на развитие интракраниальных рецидивов

Данные радиологического наблюдения были доступны у 449 пациентов. Развитие новых (дистантных) метастазов зарегистрировано у 183 (40,8 %) из них, локальных рецидивов — у 32 (7,1 %), одновременно локальных рецидивов и дистантных метастазов — у 52 (11,6 %) пациентов. Интракраниальные рецидивы отсутствовали у 182 (40,6 %) больных в течение всего периода клинического наблюдения.

Медиана развития дистантного метастазирования составила 9,1 мес (95 % ДИ 7,7–10,5), выживаемость без развития дистантного метастазирования на сроке 12 и 24 мес — 41,5 и 20,9 % соответственно. В многофакторном анализе статистически значимыми факторами прогноза низкого риска развития дистантных метастазов являются:

- наличие одиночного МГМ в сравнении с ограниченным (ОР 3,15; 95 % ДИ 1,81–5,46;  $p < 0,0001$ ) или множественным поражением головного мозга (ОР 5,66; 95 % ДИ 3,23–9,92;  $p < 0,0001$ );

- наличие у пациентов высокого функционального статуса (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,38–0,89;  $p = 0,012$ ).

Выживаемость без развития локального рецидива на сроке 12 мес составила 66,7 %. Медиана развития локальных рецидивов не достигнута. В многофакторном анализе с более низкой частотой развития локальных рецидивов ассоциировались следующие факторы:

- объем максимального очага менее 4 см<sup>3</sup> (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,19–0,63;  $p < 0,0005$ ),

- наличие МГМ РМЖ (ОР 0,22; 95 % ДИ 0,09–0,58;  $p = 0,0022$ ) и НМРЛ (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,09–0,87;  $p < 0,0275$ ),

- наличие одиночного метастаза в головной мозг в сравнении с ограниченными (ОР 2,73; 95 % ДИ



**Таблица 3.** Результаты регрессионного анализа клинических факторов, влияющих на общую выживаемость больных с метастазами в головной мозг (МГМ)

**Table 3.** Results of regression analysis of clinical factors affecting overall survival of patients with brain metastases

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	ОР смерти (95 % ДИ) Death RR (95 % CI)	<i>p</i>	ОР смерти (95 % ДИ) Death RR (95 % CI)	<i>p</i>
Возраст: Age: ≤60/>60*	0,85 (0,68–1,05)	0,1333	0,77 (0,57–1,0)	0,0830
Индекс по шкале Карновского: Karnofsky scale score: ≥80/70*	0,40 (0,31–0,52)	<0,0001	0,49 (0,36–0,67)	<0,0001
Число МГМ: Number of brain metastases: ≥5/1* 2–4/1*	1,99 (1,49–2,64)	<0,0001	2,12 (1,38–3,27)	0,0006
	1,37 (1,04–1,82)	<0,0001	1,62 (1,07–2,47)	0,0220
Суммарный объем МГМ: sumulative brain metastases volume: ≤5 см <sup>3</sup> />5 см <sup>3</sup> *	0,57 (0,46–0,72)	<0,0001	0,77 (0,48–1,24)	0,2838
Объем максимального очага Maximal lesion volume ≤4/>4 см <sup>3</sup> *	0,65 (0,52–0,81)	0,0001	0,92 (0,58–1,48)	0,7447
Экстракраниальные метастазы (есть/нет*) Extracranial metastases (presence/ absence*)	2,37 (1,64–3,43)	0,0005	1,91 (1,13–3,23)	0,0158
Морфология МГМ: Brain metastases morphology: РМЖ/КРР* BC/CRC*	0,38 (0,25–0,58)	<0,0001	0,52 (0,31–0,87)	0,0126
НМРЛ/КРР* NSCLC/CRC*	0,50 (0,34–0,75)	0,0009	0,68 (0,39–1,20)	0,1876
Меланома/КРР* Melanoma/CRC*	0,79 (0,53–1,20)	0,2764	0,90 (0,53–1,52)	0,6938
РП/КРР* KC/CRC*	0,57 (0,38–0,88)	0,0103	0,72 (0,42–1,22)	0,2224

\*Референсное значение.

**Примечание.** ДИ — доверительный интервал, КРР — колоректальный рак, НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого, ОР — отношение риска, РМЖ — рак молочной железы, РП — рак почки; *p* — статистическая значимость.

\*Reference value.

**Note.** CI stands for confidence interval, CRC — colorectal cancer, NSCLC — non-small-cell lung carcinoma, RR — risk ratio, BC — breast cancer, KC — kidney cancer, *p* — statistical significance.

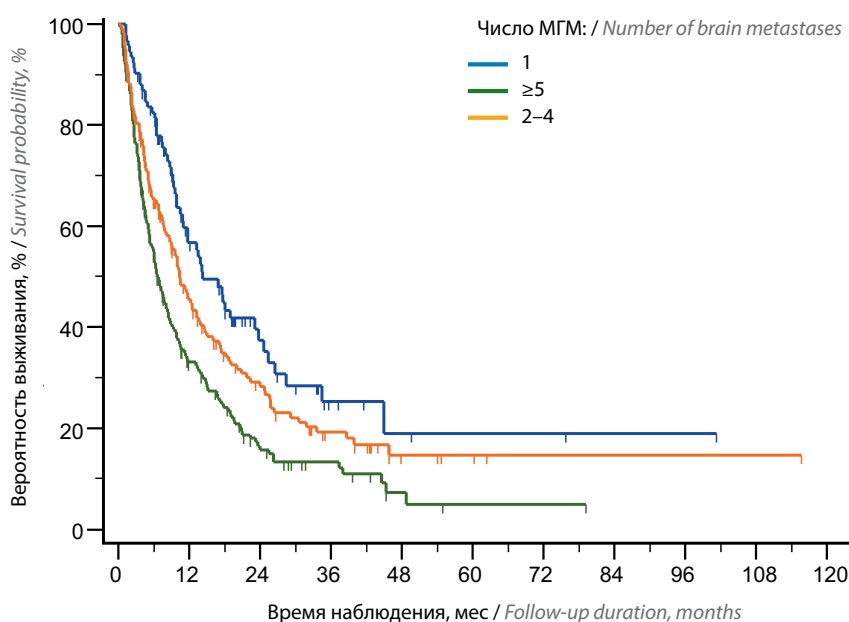
1,27–5,86; *p* = 0,0097) и множественными (ОР 3,73; 95 % ДИ 1,81–7,67; *p* = 0,0003) МГМ.

#### Анализ результатов лекарственной терапии и повторной радиохирургии у пациентов с метастазами в головной мозг

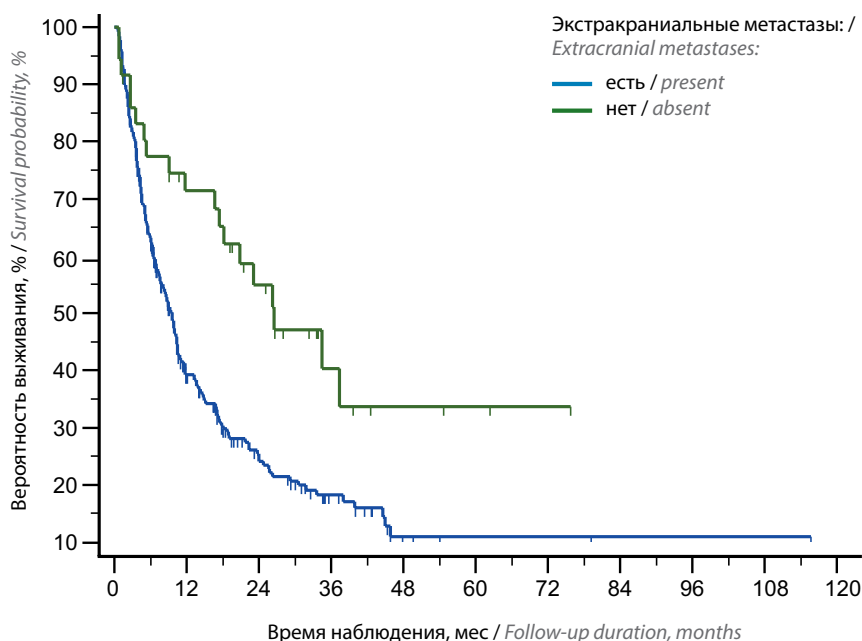
Интракраниальные рецидивы в целом по группе выявлены у 267 (59,5 %) пациентов. Из всей группы пациентов с первичным интракраниальным рецидивом 140 пациентам проведено повторное радиохирургиче-

ское лечение, а 127 — симптоматическое лечение или любое другое лечение, исключающее радиохирургию.

После проведения пациентам с МГМ однократной радиохирургии на сроке 24 мес ОВ составила 15,9 %, после 2 сеансов радиохирургии — 43,3 %, после 3 и более — 66,8 % (*p* < 0,0001). Таким образом, по данным однофакторного анализа, в группе проведения повторной радиохирургии в случае развития интракраниальных рецидивов отмечались увеличение выживаемости и снижение риска смерти в группе пациентов после



**Рис. 2.** Общая выживаемость больных с метастазами в головной мозг (МГМ) в зависимости от числа метастазов,  $p < 0,0001$   
**Fig. 2.** Overall survival of patients with brain metastases depending on the number of metastases,  $p < 0,0001$



**Рис. 3.** Общая выживаемость больных с метастазами в головной мозг (МГМ) в зависимости от статуса экстракраниальной болезни,  $p = 0,0005$   
**Fig. 3.** Overall survival of patients with brain metastases depending on the status of extracranial disease,  $p = 0,0005$

проведения 2 сеансов (ОР 0,42, 95 % ДИ 0,32–0,53,  $p < 0,0001$ ) и 3 и более сеансов (ОР 0,23 95 % ДИ 0,16–0,32,  $p < 0,0001$ ).

Медиана ОВ пациентов с МГМ в группах с химио- и таргетной терапией и без лекарственной терапии составила 9,4; 19,1 и 5,8 мес соответственно ( $p < 0,0006$ ) (табл. 4).

Имелось преимущество по ОВ пациентов с РМЖ, РП и меланомой в группе с таргетной терапией по сравнению с группой химиотерапевтического лече-

ния. Риск смерти снижается на 46 % в случае проведения таргетной терапии (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,98;  $p = 0,0412$ ) в сравнении с аналогичным риском у пациентов без лекарственного лечения. Несмотря на снижение риска смерти на 13 % у пациентов после проведения химиотерапии, статистического различия в сравнении с пациентами группы без лекарственного лечения не достигнуто (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,52–1,47;  $p = 0,6156$ ).

**Таблица 4.** Общая выживаемость (ОВ) пациентов с метастазами в головной мозг в группах химио- и таргетной терапии в зависимости от онкологического диагноза

**Table 4.** Overall survival (OS) of patients with brain metastases in the chemo- and targeted therapy groups depending on oncological diagnosis

Диагноз Diagnosis	Химиотерапия Chemotherapy				Таргетная терапия Targeted therapy				
	Число пациентов Number of patients	Медиана ОВ, мес Median OS, months	ОВ, % / OS, %		Число пациентов Number of patients	Медиана ОВ, мес Median OS, months	ОВ, % / OS, %		
			12 мес 12 months	24 мес 24 months			6 мес 6 months	12 мес 12 months	24 мес 24 months
Рак молочной железы Breast cancer	67	17,8	58,4	40,1	31	24,8	—	60,2	52,4
Немелкоклеточный рак легкого Non-small-cell lung carcinoma	61	12,5	50,3	28,8	11	—	62,3	—	—
Меланома Melanoma	43	6,8	18,7	10,7	11	11,8	—	37,5	18,8
Рак почки Kidney cancer	15	5,7	20,0	6,7	23	19,1	—	76,0	35,1
Колоректальный рак Colorectal cancer	22	6,0	11,3	0,0	3	4,0	33,0	—	—

### Обсуждение

Проведенное ретроспективное исследование подтверждает данные об эффективности радиохирургического лечения пациентов с МГМ [6, 9]. Медиана ОВ пациентов после радиохирургии составляет 9,8 мес, что превосходит медиану ОВ пациентов 1-го класса по шкале рекурсивного парциального анализа (RPA) после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте, и приближается по величине к медиане выживаемости пациентов после современных хирургических методов лечения и ОВГМ у пациентов с одиночным МГМ [10, 11].

Многие потенциальные прогностические факторы ОВ пациентов с МГМ достаточно хорошо исследованы. Набор прогностических факторов значительно варьирует в различных публикациях. Основными факторами прогноза лучшей выживаемости являются молодой возраст пациента, высокий функциональный статус, контроль первичного очага и отсутствие экстракраниальных метастазов. В противоположность этому число и/или суммарный объем МГМ, возможно, имеют меньшее значение для ОВ.

Результаты представленного исследования согласуются с имеющимися литературными данными об отсутствии влияния возраста на результаты радиохирургического лечения [12]. Однако отдельные авторы нашли различие в выживаемости между группами пациентов разного возраста [13, 14].

Данные проведенного нами исследования не подтверждают положения о лучшей выживаемости женщин после радиохирургии, описанного в исследовании

T. Serizawa и соавт. [9], и частично согласуются с данными F. Lagerwaard и соавт. [15], который сообщил, что на основе 3 клинических факторов (функциональный статус, ответ на проведение стероидной терапии и статус экстракраниальной болезни) можно идентифицировать благоприятные и неблагоприятные в отношении ОВ подгруппы пациентов. Результаты проведенного исследования подтверждают данные о лучшей ОВ пациентов с одиночным или ограниченным (2–4 очага) метастатическим поражением головного мозга в сравнении с пациентами с множественными МГМ [14].

Во многих сообщениях показано, что множественные МГМ ассоциируются с более короткой ОВ пациентов [13, 16]. Однако накапливаются данные об эффективности применения радиохирургии у пациентов со множественными МГМ. Ретроспективный мультицентровой анализ, проведенный T. Serizawa и соавт. [9], показал, что медиана ОВ пациентов идентична в группах с 3–4 и 4–10 МГМ. С учетом накопленных ретроспективных данных M. Yamamoto и соавт. [6] инициировали многоцентровое когортное исследование (JLGK 0901) оценки эффективности только радиохирургии у пациентов с впервые выявленными МГМ (от 1 до 10). Результаты этого исследования показали преимущество медианы ОВ у пациентов с 1 МГМ (13,9 мес), отсутствие различий медиан ОВ у пациентов с 2–4 МГМ (10,8 мес) и 5–10 МГМ (10,8 мес). Однако в проведенном нами анализе число МГМ является важным прогностическим фактором: медиана ОВ составила 16,9; 10,5 и 6,6 мес в группах пациентов с одиночным, огра-



ниченными и множественными МГМ соответственно ( $p < 0,0001$ ). Результаты проведенного регрессионного анализа (Cox) в настоящем исследовании подтверждают, что хороший функциональный статус, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, наличие РМЖ как первичного источника метастазирования в головной мозг и отсутствие экстракраниальных метастазов являются значимыми факторами прогноза увеличения ОБ (см. табл. 3).

Ниже представлены результаты основных серий исследований радиохирургического лечения пациентов с МГМ (табл. 5). Практически все они проведены у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. В этой группе больных результаты радиохирургического лечения в представленном нами исследовании практически идентичны результатам, опубликованным Н. Аоуама и соавт. [17] и М. Kocher и соавт. [18]. Следует отметить относительно высокую частоту развития дистантных метастазов в нашем исследовании, особенно в сравнении с аналогичными данными, опубликованными М. Yamamoto и соавт. [6]. Это объясняется проспективным характером исследования М. Yamamoto и соавт. [6], ограничением включения в него пациентов с низким функциональным статусом и прогрессирующим системным заболеванием, что вероятно, снижает прогностическое значение числа МГМ в отношении как ОБ, так и развития дистантных метастазов.

По своей структуре представленное нами исследование является ретроспективным и включает пациентов с низким функциональным статусом и распространенным экстракраниальным поражением. В этих условиях число МГМ считается важным прогностическим фактором как ОБ, так и развития дистантных метастазов в исследуемой группе больных. Однако это положение требует проверки в проспективных исследованиях.

Предварительные данные проведения радиохирургии локальных рецидивов после радиохирургии или ОБГМ показывают эффективность и безопасность метода, хотя имеется теоретическая опасность увеличения риска радионекрозов. В исследовании К. Kwon и соавт. [19] 43 (21 %) из 204 пациентов получили повторную радиохирургию по поводу локальных рецидивов после ранее проведенной радиохирургии. Медиана выживаемости после радиохирургии для всех 204 пациентов равнялась 9 мес. Медиана ОБ пациентов, получавших повторную радиохирургию, составила 17 и 8 мес после 1-й и 2-й сессий соответственно с 6-месячным локальным контролем у 90,7 % пациентов. Прогностическое значение RPA сохранялось для пациентов после проведения повторной радиохирургии.

Результаты исследования А. В. Голанова с соавт. [20] показали отсутствие увеличения медианы ОБ в группе применения радиохирургии и ОБГМ (12 мес) в срав-

нении с проведенным только радиохирургическим лечением (8,6 мес,  $p = 0,3262$ ). С учетом риска развития нейрокognитивных расстройств после ОБГМ стратегия радиохирургического лечения с последующим МРТ-мониторингом головного мозга и повторной радиохирургией в случае развития интракраниальных рецидивов представляется оптимальной. По данным этого исследования повторная радиохирургия интракраниальных рецидивов в сравнении однократной увеличивает медиану ОБ соответственно с 9,2 до 24,8 мес. ( $p < 0,0001$ ) в группе пациентов с ограниченными МГМ и с 4,7 до 18,6 мес ( $p < 0,0001$ ) в группе пациентов с множественными МГМ.

Тем не менее присущее ретроспективному анализу смещение выборки всех представленных исследований не позволяет сделать однозначный вывод о том, что повторная радиохирургия является причиной увеличения ОБ. Вполне возможно, что относительно хорошие показатели выживаемости обусловлены преобладанием пациентов с благоприятными факторами прогноза ОБ и результатами улучшения системной терапии. По данным С. Shen и соавт. [21], 44 % пациентов с повторной радиохирургией получили таргетную терапию, в то время как в группе однократной радиохирургии таргетную терапию получали только 36 % пациентов.

В целом эти данные свидетельствуют о том, что увеличение ОБ пациентов с МГМ сопровождается увеличением частоты интракраниальных рецидивов, и проведение повторного локального лечения, возможно, увеличивает их ОБ.

Комбинация таргетной терапии / иммунотерапии и радиохирургии — относительно новая лечебная стратегия для пациентов с МГМ. Имеются клинические данные:

- о безопасности и эффективности применения комбинации трастузумаба или лапатиниба с радиохирургией у пациентов с МГМ РМЖ [22],
- более высокой радиочувствительности у пациентов с метастазами НМРЛ и наличием EGFR-мутации или ALK-транслокации [23],
- увеличении ОБ пациентов с МГМ меланомы при комбинации радиохирургии с вемурафенибом [24] или ипилимумабом [25].

Результаты проведенного нами исследования показывают преимущество ОБ пациентов в группе с таргетной терапией в сравнении с пациентами после выполненной химиотерапии или без лекарственного лечения ( $p = 0,0006$ ). Увеличение ОБ пациентов с МГМ в группе комбинированного лечения (таргетная терапия и радиохирургия) наблюдается у пациентов с РМЖ, РП и меланомой. Небольшое число пациентов с НМРЛ и КРР и малые сроки их наблюдения не позволяют сделать вывод о преимуществе таргетной терапии в отношении ОБ этой подгруппы больных. Полученные данные показывают эффективность комбинации

Таблица 5. Результаты основных исследований результатов радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ)

Table 5. Results of the main studies of radiosurgical treatment of patients with brain metastases

Исследование Study	Число пациен- тов Number of patients	Число МГМ Number of brain metastases	Доза лучевого лечения, Гр Irradiation dose, Gy	Локальный контроль на сроке 12 мес, % Local control at 12 months, %	Дистантные метастазы на сроке 12 мес, % Distant metastases at 12 months, %	Медиана общей выжива- емости, мес Median overall survival, months	<i>p</i>
D. Andrews [6]							
ОВГМ WBRT	164	1—3	37,5 Гр / 3 нед* 37,5 Gy / 3 weeks*	71	30	4,9	0,0393**
Радиохирургия + ОВГМ Radiosurgery + WBRT	167	1—3	15—24	82	25	6,5	
Н. Аояма [17]							
Радиохирургия Radiosurgery	67	1—4	18—25	72,5	76,4	8,0	0,42
Радиохирургия + ОВГМ Radiosurgery + WBRT	65	1—4	30 Гр / 10 фр* 30 Gy / 10 fr*	88,7	46,8	7,5	
Muacevic [8]							
Операция + ОВГМ Surgery + WBRT	33	<2 см в диаметре <2 cm in diameter	40 Гр / 4 нед* 40 Gy / 4 weeks*	82	н/д	9,5	0,8
Радиохирургия Radiosurgery	31		14—27	96,8	н/д	10,3	
T. Serizawa и соавт. [9] T. Serizawa et al. [9]							
Радиохирургия Radiosurgery	778	1—3	13,5—30	77,9—98,4	45,7	26,4 (RPA 1)	<0,01
						8,4 (RPA 2)	
						3,6 (RPA 3)	
M. Kocher и соавт. [18] M. Kocher et al. [18]							
Радиохирургия + ОВГМ Radiosurgery + WBRT	99	1—3	20	81	48	10,9 (с ОВГМ) 10,9 (with WBRT)	>0,01
Операция + ОВГМ Surgery + WBRT	81	1—3	30 Гр / 10 фр* 30 Gy / 10 fr*	73	42		
Радиохирургия Radiosurgery	100	1—3	20	69	33	10,7 (без ОВГМ) 10,7 (without WBRT)	
Операция Surgery	79	1—3	—	41	23		
M. Yamamoto и соавт. [6] M. Yamamoto et al. [6]							
Радиохирургия Radiosurgery	548	1—4	10—20	91,5	30,3	7,9	>0,01
	548	>5		92,6	29,0	7,0	

\*Режим фракционирования. \*\*У пациентов с 1 МГМ.

Примечание. ОВГМ — облучение всего головного мозга, фр — фракция, RPA — шкала рекурсивного парциального анализа, p — статистическая значимость.

\*Fractionation regimen. \*\*In patients with 1 brain metastasis.

Note. WBRT stands for whole brain radiotherapy, fr — fraction, RPA — recursive partitioning analysis scale, p — statistical significance.

таргетной терапии и радиохирургии, однако требуется проведение проспективных исследований для оценки ее эффективности и нейротоксичности.

### Заключение

Результаты проведенного авторами анализа показали эффективность радиохирургического лечения в целом в группе пациентов с метастазами в головной мозг. Общая выживаемость пациентов в общей группе больных на сроке 12 и 24 мес составила 42,8 и 24,8 % соответственно, с медианой общей выживаемости после проведения только радиохирургического лечения — 9,8 мес. В результате многофакторного анализа наличие метастазов в головной мозг у пациентов с раком молочной железы, ограниченного (4 очага и менее)

метастатического поражения головного мозга, высокого функционального статуса и отсутствие экстракраниальных метастазов являются факторами прогноза более длительной общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг. Проведение облучения всего головного мозга у больных с хорошим функциональным статусом и ограниченным метастатическим поражением головного мозга представляется сомнительным, а в группе больных с множественными метастазами в головной мозг, с учетом появляющихся клинических данных, требует уточнения показаний к его проведению. Повторное радиохирургическое лечение в случае развития интракраниальных рецидивов обеспечивает лучшие показатели выживаемости в сравнении с другими методами лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan J.S., Sloan A.E., Davis F.G. et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2865–72. DOI: 10.1200/JCO.2004.12.149. PMID: 15254054.
2. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence. *Canc Treat Rev* 2014;40(1):48–59. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.05.002. PMID: 23810288.
3. Lo S.S., Clarke J.W., Grecula J.C. et al. Stereotactic radiosurgery alone for patients with 1–4 radioresistant brain metastases. *Med Oncol* 2011;28(1):439–44. DOI: 10.1007/s12032-010-9670-5.
4. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения. *Вопросы онкологии* 2015;61(4):530–45. [Golanov A.V., Banov S.M., Vétlova E.R. Metastatic brain lesion paradigm shift in radiation therapy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;61(4):530–45. (In Russ.)].
5. Vogelbaum M.A., Suh J.H. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(24):1289–1294. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6235. PMID: 16525184.
6. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15(4):387–95. DOI: 10.1016/S1470–2045(14)70061–0. PMID: 24621620.
7. Andrews D.W., Scott C.B., Sperduto P.W. et al. Whole Brain Radiation Therapy with or Without Stereotactic Radiosurgery Boost for Patients with One to Three Brain Metastases: Phase III Results of the RTOG 9508 Randomised Trial. *Lancet* (London, England) 2004;363(9422):1665–72. DOI: 10.1016/S0140–6736(04)16250–8.
8. Muacevic A., Wowra B., Siefert A. et al. Microsurgery Plus Whole Brain Irradiation Versus Gamma Knife Surgery Alone for Treatment of Single Metastases to the Brain: a Randomized Controlled Multicentre Phase III Trial. *J Neurooncol* 2008;87(3):299–307. DOI: 10.1007/s11060-007-9510-4.
9. Serizawa T., Yamamoto M., Sato Y. et al. Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study. *J Neurosurg* 2010;113:48–52. DOI: 10.3171/2010.8.GKS10838. PMID: 21121787.
10. Tendulkar R.D., Liu S.W., Barnett G.H. et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):810–7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.003. PMID: 17011454.
11. Patchell R.A., Regine W.F. The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(2):111–5. DOI: 10.1177/153303460300200206. PMID: 12680791.
12. Yu C.P., Cheung J.Y., Chan J.F. et al. Prolonged survival in a subgroup of patients with brain metastases treated by gamma knife surgery. *J Neurosurg* 2005;102(Suppl.):262–5. DOI: 10.3171/jns.2005.102.s\_supplement.0262. PMID: 28306476.
13. Golden D.W., Lamborn K.R., McDermott M.W. et al. Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site. *J Neurosurg* 2008;109:77–86. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/12/S13.
14. Karlsson B., Hanssens P., Wolff R. et al. Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain. *J Neurosurg* 2009;111(3): 449–57. DOI: 10.3171/2008.10.JNS08214. PMID: 19199505.
15. Lagerwaard F.J., Levendag P.C., Nowak P.J. et al. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(4):795–803. PMID: 10098435.
16. Sperduto P.W., Berkey B., Gaspar L.E. et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;2(70):510–4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074. PMID: 17931798.

17. Aoyama H., Shirato H., Tago M. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;21(295):2483–91. DOI: 10.1001/jama. 295.21.2483. PMID: 16757720.
18. Kocher M., Soffietti 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;2(29):134–41. DOI: 10.1200/JCO. 2010.30.1655. PMID: 21041710.
19. Kwon K.Y., Kong D.S., Lee J.I. et al. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(2):132–41. DOI: 10.1016/j.clineuro.2006.06.007. PMID: 16930821.
20. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко* 2016;80(2):35–46. [Golanov A.V., Banov S.M., Ilyalov S.R. et al. Overall survival and intracranial relapse in patients with brain metastases after gamma knife radiosurgery alone. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2016;80(2):35–46. (In Russ.)].
21. Shen C.J., Rigamonti D., Redmond K.J. et al. The strategy of repeat stereotactic radiosurgery without whole brain radiation treatment for new brain metastases. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(6):409–16. DOI: 10.1016/j.prro.2016.04.004. PMID: 27687187.
22. Yomo S., Hayashi M., Cho N. Impacts of HER2-overexpression and molecular targeting therapy on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer. *J Neurooncol* 2013;112(2):199–207. DOI: 10.1007/s11060-013-1046-1. PMID: 23296546.
23. Johung K.L., Yao X., Li F. et al. A clinical model for identifying radiosensitive tumor genotypes in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(19):5523–32. DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-13–0836. PMID: 23897899.
24. Patel K.R., Chowdhary M., Switchenko J.M. et al. BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis. *Melanoma Res* 2016;26(4):387–94. DOI: 10.1097/CMR. 0000000000000268. PMID: 27223498.
25. Kiess A.P., Wolchok J.D., Barker C.A. et al. Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92(2):368–75. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.004. PMID: 25754629.

Статья поступила: 11.06.2017. Принята в печать: 29.08.2017.

Article received: 11.06.2017. Accepted for publication: 29.08.2017.