

# История развития стереотаксической радиохирургии и ее роль в лечении метастазов в головной мозг

О.Т. Энгел, А.В. Назаренко

Клиника лучевой хирургии «Онкостоп»; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23, стр. 4

Контакты: Ольга Тиборовна Энгел [oe@oncostop.me](mailto:oe@oncostop.me)

У 20–40 % онкологических пациентов происходит метастазирование первичных опухолей в головной мозг. В статье приведена историческая справка о возникновении и развитии метода стереотаксической радиохирургии (СРХ), в том числе Гамма-ножа и Киберножа. Становление новых центров радиохирургии в мире делает этот метод более доступным для пациентов. Рассматривается современный алгоритм лечения церебральных метастазов и роль метода как средства конформного аблятивного высокодозного лечения отдельных метастатических очагов в ведении таких больных. Показано, что радиохирургия обеспечивает высокий уровень локального контроля и демонстрирует аналогичную выживаемость пациентов по сравнению с хирургической резекцией.

Проанализированы результаты исследований по сочетанию СРХ с тотальным облучением головного мозга у пациентов с солитарными и множественными поражениями. Показано, что применение радиохирургии позволяет избежать тотального облучения как при солитарных метастазах, так и у больных с множественными метастазами, без влияния на выживаемость, что, предположительно, позволяет сохранить нейрокогнитивные функции и качество жизни пациентов с хорошим общим состоянием по шкале Карновского (индекс  $\geq 70$ ). Также обсуждается возможность проведения стереотаксического облучения на послеоперационную полость. Понятие радиохирургии не разделяется в зависимости от используемой для проведения лечения платформы.

**Ключевые слова:** стереотаксическая радиохирургия, стереотаксис, Гамма-нож, Кибернож, церебральные метастазы, тотальное облучение головного мозга, локальный контроль, интракраниальный контроль на расстоянии, прогностический индекс, шкала Карновского, нейрокогнитивные функции

DOI: 10.17650/2222-1468-2015-1-27-35

## The history of stereotactic radiosurgery development and its role in the treatment of brain metastases

O. T. Engel, A. V. Nazarenko

Radiosurgery Clinic «Onkostop»; Bldg. 4, 23 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Metastases of primary tumors to the brain develop in 20–40 % of cancer patients. Historical information about the origin and development of the stereotactic radiosurgery method are shown, including GammaKnife and CyberKnife. The development of new centers of radiosurgery in the world makes the method more accessible for patients. The article examines the modern treatment algorithm for cerebral metastases and the place of stereotactic radiosurgery as a high-dose conformal ablative treatment of selected metastatic lesions in the management of these patients. It is shown that radiosurgery provides a high level of local control and survival, similar to surgical resection.

The results of trials with combination of the stereotactic radiosurgery and total brain radiation therapy in patients with solitary and multiple lesions are reported. It is shown that the radiosurgery allows to avoid total irradiation in case of solitary metastasis, and also in case of multiple lesions, without affecting the survival. That, probably, helps to preserve neurocognitive function and quality of life for patients with good performance status according to Karnofsky scale (index  $\geq 70$ ). We also discuss the possibility of stereotactic irradiation of postoperative cavity. The concept of radiosurgery is not divided upon the treatment platform.

**Key words:** stereotactic radiosurgery, stereotaxis, GammaKnife, CyberKnife, cerebral metastases, total brain radiation therapy, local control, intracranial distant control, prognostic index, Karnofsky performance status, neurocognition

### Вступление

В Российской Федерации в 2013 г. выявлено 535887 новых случаев злокачественных новообразований, онкологическая заболеваемость составляет 373,4 на 100 тыс. населения [1]. По данным различных авторов, у 20–40 % онкологических пациентов происходит метастазирование первичных опухолей в головной мозг

[2, 3]. Достижения современной онкологии приводят к увеличению выживаемости больных раком, однако у выживших пациентов с течением времени увеличивается риск развития церебральных метастазов [4].

Метастазы солидных опухолей составляют 90–95 % от общего количества метастазов в головной мозг, включая поражение мозговых оболочек [5].

При обследовании больных с вторичным поражением головного мозга примерно у 37–50 % выявляется единичный метастаз, в то время как у 50–63 % диагностируются множественные метастазы [2].

Нелеченные метастазы в головной мозг связаны с плохим прогнозом, медиана выживаемости больных составляет 4 мес. У большинства этих пациентов смерть наступает по неврологическим причинам, а не из-за системного прогрессирования заболевания [3]. Несмотря на разработку новых терапевтических подходов, прогноз пациентов с метастазами в головной мозг остается неутешительным [6]. Лечение таких больных должно быть индивидуализированным с задействованием междисциплинарной команды. Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) относится к одним из методов лечения, доступных в современной онкологии. Принимая во внимание, что большинство местных рецидивов являются симптоматическими и вызывают неврологический дефицит, главной целью СРХ является продолжительный локальный контроль интракраниальных метастазов [7].

Подход к ведению церебральных метастазов существенно эволюционировал на протяжении последних десятилетий, однако нейрохирургическая резекция и лучевая терапия остаются основными методами в лечении этой патологии. Системная терапия, включая химиотерапию, продемонстрировала низкую эффективность при метастатическом поражении головного мозга из-за ее малой способности к преодолению гемато-энцефалического барьера. Таким образом, долгое время классическим лечением метастатического поражения головного мозга являлось тотальное облучение головного мозга (ТОГМ), включающее облучение больших полушарий, мозжечка и ствола мозга.

Знаковые рандомизированные контролируемые исследования в 1990-х годах сравнивали роль ТОГМ, хирургической резекции и их различных комбинаций у пациентов с солитарным церебральным метастазом [8–10]. Проведение нейрохирургической резекции после ТОГМ у пациентов с солитарным метастазом снижало частоту местных рецидивов (20 % против 52 % в группе больных, получивших исключительно ТОГМ) и улучшало общую выживаемость (40 нед при резекции и 15 нед при ТОГМ) [10]. При этом наиболее значимое улучшение выживаемости наблюдалось у молодых пациентов с солитарным очагом в головном мозге, хорошим общим состоянием и отсутствием/контролем экстракраниального поражения [11–12].

Проведение ТОГМ после хирургической интервенции у больных с солитарным метастазом не выявило увеличения частоты общей выживаемости, но продемонстрировало снижения частоты местных рецидивов (10 % при ТОГМ и хирургии против 46 % при только хирургии) и снижения частоты любых интракраниальных рецидивов (18 % при ТОГМ и хирургии против

70 % при только хирургии). И хотя влияние ТОГМ на общую выживаемость не было доказано, тотальное облучение поля резекции снижает частоту неврологической смерти у пациентов с солитарным поражением (14 % при ТОГМ и хирургии против 44 % при только хирургии) [9].

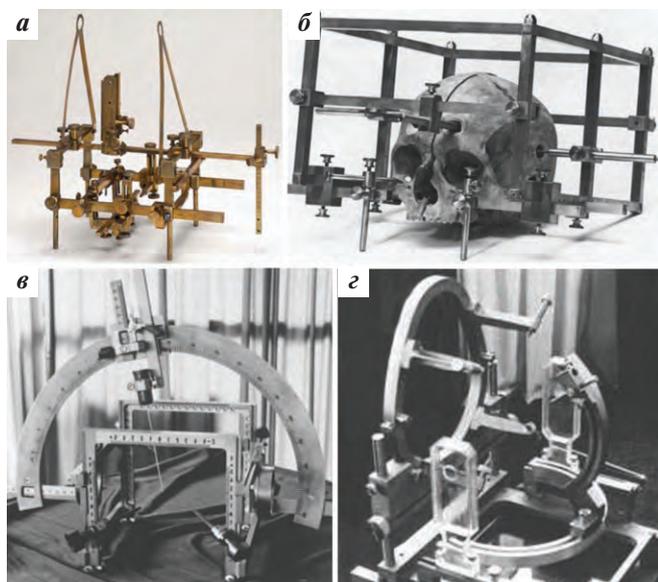
Эти результаты были подтверждены дополнительным мультицентровым рандомизированным исследованием Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC), оценивающим значение ТОГМ после хирургической резекции или проведения СРХ у пациентов с 1–3 метастазами в головной мозг [13]. Авторы пришли к выводу, что, несмотря на применяемый местный метод лечения (хирургия или СРХ), проведение ТОГМ снижает частоту местных рецидивов (27 % при ТОГМ и резекции против 59 % при только резекции; 19 % при ТОГМ с СРХ против 31 % при только СРХ). Также отмечалось снижение вероятности развития новых церебральных метастазов (23 % при ТОГМ и резекции против 42 % при только резекции; 33 % при ТОГМ и СРХ против 48 % при только СРХ).

Так как в предыдущем исследовании с/без ТОГМ увеличение общей выживаемости не было продемонстрировано, потенциальные преимущества адьювантного применения ТОГМ должны строго сопоставляться с его потенциальными недостатками, включающими нейротоксичность, нарушение когнитивных функций и недавно продемонстрированное в исследовании фазы III EORTC транзитное снижение качества жизни пациентов [14].

В то время как изучались относительные преимущества ТОГМ и хирургической резекции в лечении метастатического поражения головного мозга, происходило развитие новой радиотерапевтической технологии, СРХ, как средства конформного аблативного высокодозного лечения отдельных метастатических очагов, вместо облучения всего мозга [15]. Существовала насущная необходимость в разработке новых подходов к лечению, и среди различных исследовательских направлений клиническое применение однофракционной СРХ в 80-е годы было, возможно, единственным наиболее важным нововведением. Раннее применение СРХ связано с лечением неопухоловой патологии головного мозга, однако безопасному выполнению радиохирургии у пациентов с церебральными метастазами предшествовало появление и развитие новых методов визуализации, планирования и проведения лучевой терапии.

### **История радиохирургии**

История радиохирургии неотъемлемо связана с понятием стереотаксиса. Стереотаксис представляет собой способ определения местоположения образований в головном мозге с использованием внешней трехмер-



**Рис. 1.** Ранние примеры стереотаксических рамок: а – оригинальное устройство Кларка (Музей науки, Лондон); б, в – примеры стереотаксических рамок; г – ранняя версия рамки Лекселла. Адаптировано из [16]

ной (3D) системы отсчета – стереотаксической рамки [16] (рис. 1).

Концепция подобного способа навигации возникла у американского инженера, физиолога и хирурга Роберта Кларка в 1895 г., а оригинальное устройство было сконструировано в 1905 г. и впервые использовано на животных моделях в 1906 г. [17]. Однако только через 40 лет состоялось первое успешное применение стереотаксической навигации в нейрохирургии у человека. В 1947 г. ученые из отделения экспериментальной неврологии института Филадельфии Эрнст Шпигель и Генри Викис использовали стереотаксическую рамку, основанную на декартовой системе координат. Рамка крепилась к голове пациента гипсовой повязкой, а для визуализации интракраниальных структур использовались рентгенография с контрастированием, вентрикулография и позже пневмоэнцефалография. Стереотаксическая навигация исходно применялась для лечения психических расстройств (процедура, заменяющая открытую фронтальную лоботомию), невралгии тройничного нерва, двигательных расстройств (паллидотомия) и дренирования кист [17].

В 1949 г. шведский нейрохирург Ларс Лекселл разработал новое устройство, которое использовало не декартову систему, а основывалось на применении 3 полярных координат (угол, глубина и передне-заднее расположение), что значительно облегчало его использование. Уже в 1951 г. Л. Лекселл применил свою рамку для СРХ с использованием тормозного рентгеновского излучения. Сама концепция пересечения тонких пучков заряженных частиц для абляции или повреждения функции интракраниальных структур принадлежит Джону Лоуренсу и Корнелиусу Тобиасу (Беркли,

Калифорния). Учитывая их работы, Л. Лекселл предложил использовать развивающуюся методику стереотаксиса для более точного направления перекрестного облучения пучками. Им был введен термин стереотаксической радиохирургии. Также Лекселл понял, что желательно использование «излучения высокой энергии». Остается неизвестным первое клиническое применение СРХ, однако в более поздних работах Ларс Лекселл описывает применение метода у 2 пациентов, страдающих невралгией тройничного нерва. Пациенты получили дозы в 1650 и 2220 Рад с энергией излучения 280 кВ, через 21 и 20 отверстий с 6 мм и 10 мм диаметром пучка соответственно. У обоих пациентов отмечалось существенное продолжительное облегчение боли [18].

Невзирая на значительный клинический успех в 50–60-е годы, СРХ была доступна только в рамках научных исследований. Поэтому отдел физической биологии института Густава Вернера в Упсале, отделение радиационной физики университета Ланда и отделение клинической радиационной физики Национального института радиационной безопасности в Стокгольме совместными усилиями начали разработку оборудования, подходящего для использования в клинике [17]. Результатом этого сотрудничества стал Гамма-нож I, установленный в декабре 1967 г. в больнице Софиакеммет в Стокгольме. Оборудование состояло из 169 источников  $^{60}\text{Co}$ , расположенных вдоль сферического сектора. Хотя первый Гамма-нож был разработан для лечения функциональных расстройств, раннее применение также включало лечение злокачественных и доброкачественных опухолей и сосудистых мальформаций.

К середине 70-х годов кобальтовый источник Гамма-ножа I подвергся значительному распаду. В 1975 г. на основе предыдущего опыта был сконструирован и установлен новый Гамма-нож II. В 1980 г. Гамма-нож был подарен правительством Швеции университету Калифорнии, а первый коммерческий Гамма-нож был установлен в 1987 г. в университете Питсбурга [19]. К 2008 г. более 500 тыс. пациентов получили лечение на различных моделях Гамма-ножа во всем мире [16].

Хотя первые линейные ускорители появились еще в конце 40-х годов, установки этого типа были недостаточно точными для проведения СРХ. Лишь в 1982 г. нейрохирург из Буэнос-Айреса Освальдо Бетти выполнил лечение на линейном ускорителе Varian, а в 1989 г. опубликовал опыт радиохирургии у 66 пациентов с артерио-венозными мальформациями [20]. СРХ на линейных ускорителях вышла на первый план в конце 80-х годов благодаря новаторским усилиям 4 академических центров, расположенных в Гейдельберге, Монреале, Бостоне и Гейнсвилле [16].

В 1989 г. Джон Адлер, нейрохирург из Стэнфордского университета, задумал новое устройство для ра-

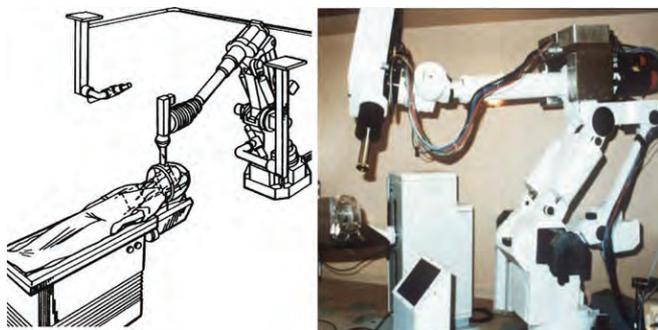


Рис. 2. Схематическая картинка с патента, полученного в 1993 г. Д. Адлером и Расселом и Питером Шенбергами с ранней версией Киберножа. Адаптировано из [16]

диохирургии, состоящее из компактного линейного ускорителя, установленного на роботизированной руке. Для строительства линейного ускорителя с необходимыми требованиями (размер, вес, энергия, мощность дозы и т.д.) Адлер обратился за помощью к Радиационной корпорации Шенберга (Санта-Клара, Калифорния) [21]. В 1993 г. Адлер и братья Шенберг получили патент. Право на производство оборудования было предоставлено компании Assurau. Схема установки вместе с фотографией оригинального прототипа в Стэнфорде показаны на рис. 2. Аппарат первоначально назывался Neutron 1000, первая система состояла из 136-килограммового 6-МВ линейного ускорителя, установленного на промышленном роботе [22]. Роботизированная конфигурация устраняла изоцентрическое ограничение в облучении. Со времени своего создания система предназначена для облегчения радиохирургии без использования стереотаксической

рамки. Стереотаксис осуществляется с помощью радиогрaфии, и компания Assurau стала пионером в разработке лучевой терапии с визуальным контролем. В 2001 г. Кибернож получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения интра- и экстракраниальных заболеваний. Используя антропоморфные фантомы, была продемонстрирована субмиллиметровая точность в лечении внутричерепных и спинальных новообразований [23]. Сравнительные характеристики Гамма-ножа и Киберножа представлены в табл. 1.

### Стереотаксическая радиохирургия в лечении церебральных метастазов

Алгоритм лечения при метастатическом поражении головного мозга представлен на рис. 3. Подход к выработке лечебной тактики основан на определении прогностических факторов как для пациентов с солитарным метастазом, так и при множественном поражении головного мозга. Онкологическая группа лучевой терапии (RTOG) разработала первый регрессионный парциальный анализ (РПА) (1979–1993 гг.), разделив пациентов на 3 класса, со статистически значимым различием в прогнозе выживаемости [24]. Для всех пациентов основополагающим являлось общее состояние по шкале Карновского (ОСК). Для пациентов класса 1  $ОСК \geq 70$ , возраст  $< 65$  лет, с контролируемой первичной опухолью и отсутствием экстракраниальных метастазов медиана выживаемости составляла 7,1 мес, в то время как у пациентов 3-го класса с  $ОСК < 70$  этот показатель снижался до 2,3 мес.

Таблица 1. Основные характеристики систем Гамма-нож и Кибернож

Характеристика	Гамма-нож	Кибернож
Источник излучения	Гамма-излучение Кобальта-60	Линейный ускоритель с энергией излучения 6 МВ
Иммобилизация	Инвазивная. Стереотаксическая рамка, фиксированная к костям черепа	Неинвазивная, с термопластической маской
Точность	$< 0,05$ мм	$< 1$ мм
Определение положения очага	Посредством стереотаксических меток	Слежение в реальном времени за очагом. Постоянная коррекция положения линейного ускорителя, чтобы облучение происходило в соответствии с точным положением очага
Доставка дозы	Статическая точка конвергенции	Циркулярное вращение изоцентрическое и неизоцентрическое
Изображение	КТ, МРТ	КТ, КТ 4D, МРТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ и слияние различных видов изображений
Использование	Интракраниальное	Интракраниальное Экстракраниальное
Фракция	Единственная	Единственная или фракционирование

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

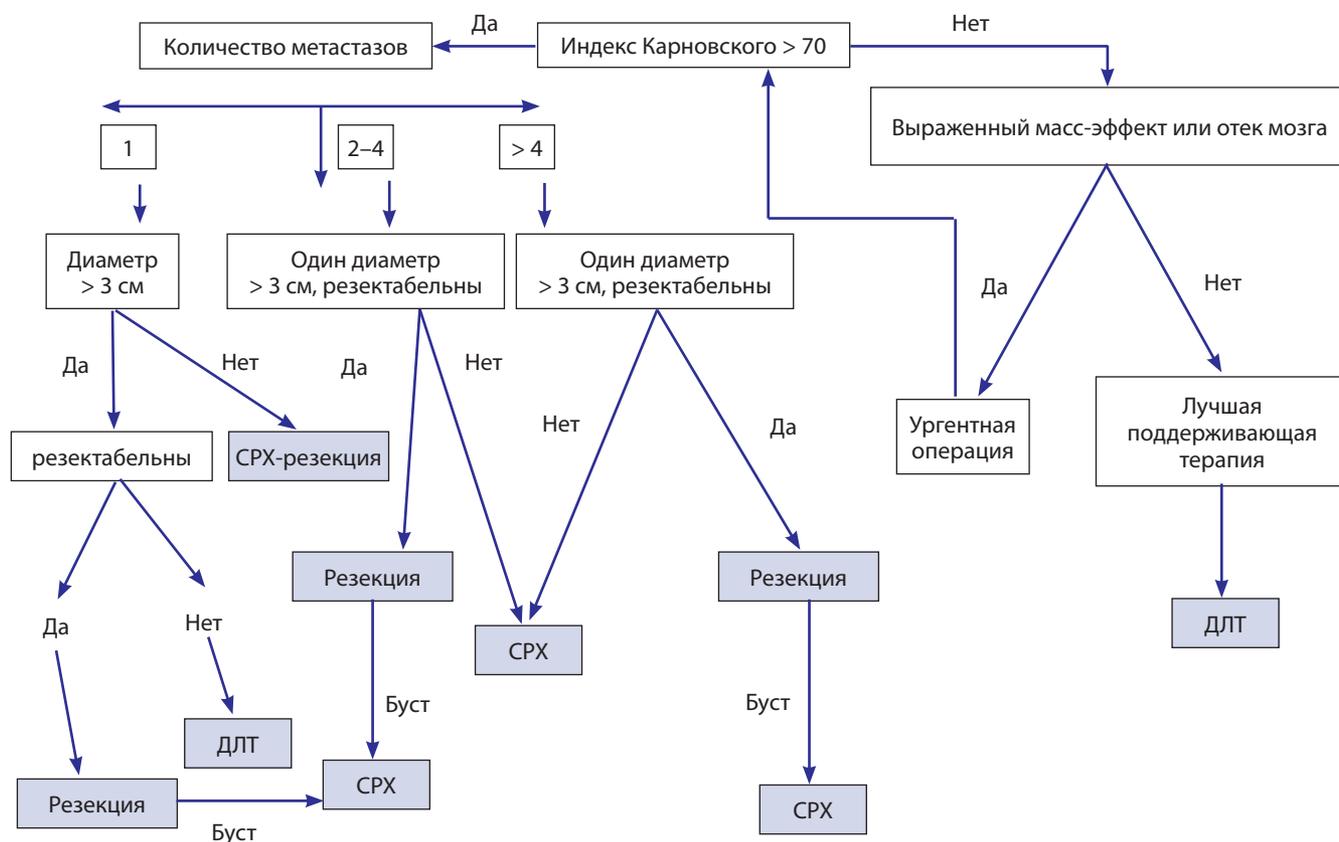


Рис. 3. Современный алгоритм лечения церебральных метастазов

В 2007 г. Paul Sperduto ввел в клиническую практику новый прогностический индекс, градуированную прогностическую оценку (ГПО), основанную на анализе лечения 1960 пациентов с церебральными метастазами из 5 рандомизированных исследований [25].

Позже ГПО была обновлена, и на основании анализа результатов лечения 4259 пациентов была разработана новая диагноз-специфическая ГПО (табл. 2). Согласно новой классификации у пациентов с метастазами рака молочной железы при ГПО 3,5–4 балла медиана вы-

Таблица 2. Основные факторы при оценке прогноза у пациентов с метастазами в головной мозг. Диагноз-специфическая градуированная прогностическая оценка. Адаптировано из [26]

Оценка прогноза	Прогностические факторы	GPA критерии оценки				
		0	0,5	1	3	4
НМРЛ/МРЛ	Возраст, лет	> 60	50–60	< 50	–	–
	Индекс Карновского	< 70	70–80	90–100	–	–
	Экстракраниальные mts	Есть	–	Нет	–	–
	Количество mts в мозге	>3	2–3	1	–	–
Меланома / почечноклеточный рак	Индекс Карновского	< 70	70–80	90–100		
	Количество mts в мозге	> 3	2–3	1		
РМЖ / гастро-интестинальный рак	Индекс Карновского	< 70	70	80	90	100

НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого, МРЛ – мелкоклеточный рак легкого, РМЖ – рак молочной железы, mts – метастазы. 4–3,5 балла – лучший прогноз, класс 1; 0–1 балл – худший прогноз, класс 4

живаемости составляла 25,3 мес, а при ГПО 0–1 балл – 3,4 мес. То же касается и пациентов с меланомой, раком легкого, почечно-клеточным раком и гастроинтестинальными опухолями [24]. Диагноз-специфическая ГПО остается одной из самых используемых и сильных прогностических шкал для пациентов с метастазами в головной мозг [26].

Как уже говорилось ранее, СРХ использует несколько узких пучков фотонов, сходящихся в заданной цели внутри ткани мозга. Поскольку пучки излучения подходят в 3 измерениях, вне цели доза облучения резко падает. Особенно резкое падение дозы наблюдается при лечении небольших опухолей. Падение дозы вокруг опухолей с большими диаметрами менее выражено, что ограничивает безопасное предписание краевой дозы в этом случае.

Однофракционная СРХ применяется у больных без лептоменингеального поражения с метастазами до 2 см в максимальном измерении. Результаты СРХ как самостоятельного метода лечения значительно варьируют в зависимости от исследования: 1-летний уровень локального контроля составляет 70–95 % [27–29], в то время как 2–5-летний уровень снижается до 50–70 %. В проспективном рандомизированном исследовании [30] при однофракционной СРХ 1-летний локальный контроль составил 72,5 %, а 2-летний снизился до 48 %.

Разница в опухолевом контроле зависит от гистологической принадлежности опухоли, размера и дозы облучения [28]. Лучшие показатели наблюдаются при опухолях менее 2 см в диаметре с краевой СРХ выше 16 Гр.

#### **Стереотаксическая радиохirurgия и хирургическая резекция**

СРХ является привлекательной альтернативой хирургическому лечению метастазов в головной мозг. СРХ устраняет необходимость в госпитализации, анестезии и трепанации черепа, имеет более низкую частоту осложнений и более короткое время реабилитации. В отличие от операции, при СРХ могут облучаться несколько метастазов любой локализации в головном мозге. Послеоперационное облучение ложа опухоли (или ТОГМ) является обязательным после хирургической резекции, но не требуется после СРХ. В нескольких ретроспективных исследованиях [31–32] предполагается, что при проведении радиохirurgии и хирургической резекции достигаются аналогичные результаты. Единственное рандомизированное исследование [33] по сравнению СРХ и операции (в комбинации с ТОГМ) у пациентов с солитарным метастазом в головной мозг не выявило различий в выживаемости или смертности от неврологических причин; при СРХ реже наблюдалась токсичность I–II степени. Хирургическая резекция является предпочтительным методом

лечения метастазов в головной мозг при необходимости гистологического исследования ткани опухоли, когда требуется декомпрессия для уменьшения масс-эффекта или окружающего отека, и при солитарных метастазах более 3–4 см в диаметре.

#### **Лечение 1–3 метастазов**

Многочисленные исследования [34, 35] установили эффективность СРХ в лечении солитарного или множественного поражения головного мозга. В исследовании RTOG 9508 [36] пациентов с 1–3 церебральными метастазами рандомизировали для проведения ТОГМ с или без СРХ. Добавление радиохirurgии давало преимущество в выживаемости у пациентов с солитарными метастазами класса 1 согласно РПА RTOG. Улучшение выживаемости для этой группы пациентов аналогично тому, которое наблюдалось при хирургической резекции [10]. Это исследование также показало, что у пациентов с общим состоянием по шкале Карновского (ОСК)  $\geq 70$  с 2–3 метастазами, добавление СРХ в виде буста к ТОГМ приводит к улучшению общего состояния. Таким образом, всем пациентам с ОСК  $\geq 70$  баллов и солитарным поражением головного мозга, должно проводиться либо хирургическое лечение, либо СРХ. Пациенты с 2–3 метастазами и РПА класса 1 (ОСК  $\geq 70$ , контролируемое экстракраниальное поражение и возраст менее 65 лет) должны также получить радиохirurgическое лечение. В то время как все пациенты в RTOG 9508 получили ТОГМ, существуют исследования, поддерживающие подход к лечению этих пациентов с использованием исключительно радиохirurgии.

#### **Сочетание тотального облучения головного мозга и стереотаксической радиохirurgии**

Комбинация ТОГМ и СРХ предполагает 2 потенциальных преимущества: воздействие на возможное микроскопическое заболевание, которое находится в другой области головного мозга, а также увеличение суммарной дозы на опухоль, что повышает уровень локального контроля. Что касается последнего, один ретроспективный анализ [37] продемонстрировал, что сочетание ТОГМ и СРХ приводит к повышению местного контроля опухоли с 66 до 87 %. Еще одно исследование [38] показало, что добавление тотального облучения к радиохirurgии не влияет на частоту развития локальных рецидивов. В обоих исследованиях не выявлено какого-либо влияния ТОГМ на общую выживаемость.

Ретроспективное исследование из Университета Питтсбурга [28] показало, что сочетание ТОГМ и СРХ улучшило локальный контроль только у пациентов с опухолями  $> 2$  см в диаметре, если доза СРХ  $\leq 16$  Гр. В проспективном исследовании [30], в котором пациентов с 1–4 метастазами рандомизировали между СРХ

и СРХ плюс ТОГМ, Аоуата показал, что добавление ТОГМ улучшает 1-летний локальный контроль с 72,5 до 89 %; 2-летний локальный контроль при этом возрастает с 48 до 89 %. Однако в этом исследовании также не удалось выявить разницы в общей выживаемости. Таким образом, представляется, что сочетание ТОГМ и СРХ увеличивает локальный контроль, особенно при крупных опухолях, где применяются более низкие дозы СРХ. Это улучшение внутричерепного контроля не приводит к увеличению выживаемости пациентов.

Поскольку при радиохирургии облучаются только клинически определяемые метастазы, окружающие нормальные ткани мозга не получают значительные дозы лучевой терапии. Поэтому СРХ не оказывает профилактического воздействия на потенциальное микроскопическое поражение других отделов мозга, как это происходит при ТОГМ. Тем не менее сохранение нормальной мозговой ткани от воздействия высоких доз облучения является профилактикой когнитивного дефицита, который может возникнуть в результате ТОГМ.

В рандомизированном исследовании Аоуата [30] комбинация ТОГМ и СРХ снизила частоту появления новых метастазов в головном мозге с 64 до 42 % в первый год после лечения. Добавление тотального облучения к радиохирургии снижает общую частоту рецидивов в головном мозге с 76 до 47 %. Как обсуждалось выше, это улучшение внутричерепного контроля опухоли не отражается на увеличении выживаемости или снижении неврологической смертности. Это подтверждает наблюдение из большого многоцентрового ретроспективного исследования [39], в котором комбинирование ТОГМ и СРХ не привело к улучшению выживаемости. Следует отметить, что при появлении новых церебральных метастазов можно легко провести 2-й курс СРХ, что устраняет какое-либо преимущество первоначального улучшения внутричерепного контроля.

#### **Стереотаксическая радиохирургия вместо тотального облучения головного мозга**

Радиохирургия возникла как альтернатива ТОГМ, поскольку последнее: а) имеет низкие показатели локального контроля; б) может иметь пагубные последствия (острое снижение качества жизни, вербальной памяти, и, возможно, позднее слабоумие); и в) задерживает проведение системной терапии. Выполнение радиохирургии и стереотаксической лучевой терапии ограничивается 1–5 днями лечения вместо 10–20 дней при ТОГМ. Исследование Аоуата показало снижение общей частоты возникновения рецидивов у пациентов с 1–4 метастазами при ТОГМ + СРХ без влияния на выживаемость и смертность от неврологических причин. То же исследование [40] выявило, что улучшение контроля метастазов в головном мозге, наблюдае-

мое при сочетании общего и локального облучения, было связано с лучшими нейрокогнитивными функциями в течение 1 и 2 лет после лечения. Тем не менее у проживших 3 года пациентов ТОГМ может отрицательно повлиять на нейрокогнитивные функции.

В то время как Аоуата приходит к выводу, что от ТОГМ можно безопасно отказаться у пациентов с 1–4 метастазами, альтернативный вывод [41] гласит, что применение ТОГМ является целесообразным, так как при уменьшении частоты рецидивирования опухоли тотальное облучение не вызывает неблагоприятного воздействия на когнитивные функции, по крайней мере в течение 2 лет. В исследовании ESOГ [42] было включено 36 пациентов с 1–3 гистологически радиорезистентными метастазами (почечно-клеточный рак, меланома, саркома). Частота развития внутричерепных рецидивов составила 48 % через 6 мес после проведения СРХ как самостоятельного метода. Авторы пришли к выводу, что «к процедуре рутинного отклонения ТОГМ следует подходить разумно». И в заключение, нет четкой договоренности, когда СРХ без ТОГМ подходит для лечения церебральных метастазов. У больных с 1–4 метастазами сочетание ТОГМ и СРХ улучшает локальный и внутричерепной контроль в других отделах мозга, но, как оказалось, не влияет на выживаемость. Хотя улучшение внутричерепного контроля может задержать нейрокогнитивные нарушения, у проживших более 3 лет пациентов само ТОГМ может привести к развитию слабоумия. Кроме того, создается впечатление, что ТОГМ негативно сказывается на способности к обучению и памяти через 4 мес после окончания лечения.

#### **Более 4 метастазов**

На протяжении десятилетий ТОГМ оставалось стандартной терапией для пациентов с множественными метастазами в головной мозг. У пациентов с более чем 4 метастазами доступны нерандомизированные данные для сравнения эффективности ТОГМ и радиохирургии. По причинам, изложенным выше, СРХ является привлекательной альтернативой ТОГМ для пациентов с хорошим прогнозом и с более чем 4 церебральными метастазами. Кроме того, появление и развитие многих центров СРХ во всем мире в последние десятилетия сделало эту методику значительно более доступной, что позволяет проводить радиохирургию значительно большему количеству больных, в том числе с множественным поражением головного мозга.

В исследовании 205 пациентов с 4 и более метастазами в головной мозг, получавшими СРХ в университете Питсбурга [27], мультивариантный анализ показал, что более низкий общий объем лечения, но не меньшее количество метастазов, было связано с улучшением местного контроля. Крупное многоцентровое проспективное исследование [43] не обна-

ружило различий в выживаемости или в токсичности после СРХ у пациентов с 5–10 метастазами, по сравнению с больными с меньшим количеством очагов в головном мозге. Наконец, большой ретроспективный многоцентровой анализ [44], который включал пациентов с множественными метастазами, показал, что сочетание ТОГМ и СРХ не оказывает никакого влияния на общую выживаемость. Таким образом, выполнение только СРХ по-видимому, является разумной альтернативой тотальному облучению у пациентов с ОСК  $\geq 70$  с более чем 4 метастазами в головной мозг.

#### Пострезекционная стереотаксическая радиохирurgia

Частота внутричерепных рецидивов после хирургической резекции метастазов в головной мозг являются существенной. Два рандомизированных исследования [9, 45] показали, что выполнение ТОГМ после резекции улучшает внутричерепной контроль заболевания, не влияя на общую выживаемость больных. Patchell показал, что послеоперационное проведение ТОГМ снижает 1-летний уровень интракраниальных рецидивов с 70 до 18 %. Наибольшая польза при тотальном облучении заключалась в предотвращении локальных рецидивов: частота рецидивов в послеоперационной полости снижалась с 46 до 10 %, в то время как частота возникновения мета-

стазов в других отделах мозга этот показатель уменьшался с 37 до 14 %.

Поскольку ТОГМ может негативно повлиять на обучение, функции памяти и качество жизни, а также может вызвать серьезные отдаленные последствия, исследователи поддерживают возможность проведения СРХ на полость резекции. Серия исследований [39, 46, 47] показала, что проведение одной либо нескольких фракций приводит к уровню местного контроля, не отличающемуся от такового при ТОГМ. При таком подходе субклиническая болезнь в других отделах головного мозга не рассматривается и, таким образом, рецидивы в других участках мозга появляются чаще. При регулярном МРТ-сканирования эффективно выявляются новые метастазы, когда они имеют малые размеры и могут быть излечены проведением повторной радиохирургии.

Таким образом, СРХ является в настоящее время стандартом лечения впервые выявленных церебральных метастазов или внутричерепных рецидивов заболевания для пациентов с хорошим общим состоянием и соответствующей ожидаемой продолжительностью жизни. Несмотря на более чем 60-летнюю историю метода, активное внедрение СРХ в клиническую практику в последние два десятилетия сделало метод более доступным для рутинного применения, обеспечивая высокий уровень местного контроля и позволяя сохранить качество жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. [Malignant neoplasms in Russia in 2013 (Morbidity and mortality rate). Under revision of A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2015 (In Russ.)].
2. Gavrilovic I.T., Posner J.B. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol* 2005 Oct;75(1):5–14.
3. Patchell R.A. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003 Dec;29(6):533–40.
4. Kaal E.C., Niel C.G., Vecht C.J. Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol* 2005 May;4(5):289–98.
5. Sánchez Gómez A. Evaluación de la efectividad y seguridad de la radiocirugía mediante Cyberknife y Gammaknife para lesiones intra y extracraniales (actualización). Madrid, 2013.
6. Muller-Riemenschneider F., Bockelbrink A., Ernst I. et al. Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Radiother Oncol* 2009 Apr;91(1):67–74.
7. Regine W.F., Huhn J.L., Patchell R.A. et al. Risk of symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 Feb 1;52(2):333–8.
8. Vecht C.J., Haaxma-Reiche H., Noordijk E.M. et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993;33(6):583–59.
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;280(17):1485–9.
10. Patchell R.A., Tibbs P.A., Walsh J.W. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990;322(8):494–500.
11. Noordijk E.M., Vecht C.J., Haaxma-Reiche H. et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):711–7.
12. 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.
13. Kocher M., Soffiati 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;29(2):134–41.
14. Soffiati R., Kocher M., Abacioglu U.M. et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant wholebrain 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* 2012;31(1):65–72.
15. Suh J.H. Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases. *N Engl J Med* 2010;362(12):1119–27.
16. Lo S.S. et al. (eds.). Stereotactic body radiation therapy, medical radiology. radiation oncology. DOI: 10.1007/174\_2012\_540: 9–35/
17. Fodstad H., Hariz M., Ljunggren B. History of Clarke's stereotactic instrument. *Stereotact Funct Neurosurg* 1991;57:130–40.
18. Larsson B. The history of radiosurgery: the early years (1950–1970). Vol 1. Radiosurgery. Basel: Karger, 1996. Pp.1–10.
19. Lunsford L.D., Maitz A., Lindner G. First United States 201 source cobalt-60 gamma unit for radiosurgery. *Appl Neurophysiol* 1987;50:253–6.

20. Betti O., Derechinsky V.E. Hyperselective encephalic irradiation with a linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:311–21.
21. Schonberg R.G. Field uses of a portable 4/6 MeV electron linear accelerator. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 1987;25:797–800.
22. Adler J.R., Cox R.S. Preliminary experience with the CyberKnife: image-guided stereotactic radiosurgery. In: Kondziolka D. (ed) *Radiosurgery*. Basel: Karger, 1996. Pp. 316–326.
23. Chang S.D., Main W., Martin D.P. et al. An analysis of the accuracy of the CyberKnife: a robotic frameless stereotactic radiosurgical system. *Neurosurgery* 2003;52:140–6.
24. Tsao M.N., Rades D., Wirth A. et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:210–25.
25. 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;70:510–4.
26. Sperduto P.W., Chao S.T., Sneed P.K. et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:655–61.
27. Bhatnagar A.K., Flickinger J.C., Kondziolka D. et al. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:898–903.
28. Varlotto J.M., Flickinger J.C., Niranjan A. et al. The impact of whole-brain radiation therapy on the long-term control and morbidity of patients surviving more than one year after gamma knife radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:1125–32, 34.
29. Serizawa T., Ono J., Ichi T. et al. Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer: a comparison between small cell and non-small cell carcinoma. *J Neurosurg* 2002;97:484–8.
30. 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;295:2483–91.
31. O'Neill B.P., Iturria N.J., Link M.J. et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1169–76.
32. Schögl A., Kitz K., Reddy M. et al. Defining the role of stereotactic radiosurgery versus microsurgery in the treatment of single brain metastases. *Acta Neurochir* 2000;142:621–6.
33. 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;87:299–307.
34. Sanghavi S.N., Miranpuri S.S., Chappell R. et al. Radiosurgery for patients with brain metastases: a multi-institutional analysis, stratified by the RTOG recursive partitioning analysis method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:426–34.
35. Stafinski T., Jhangri G.S., Yan E. et al. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews* 2006;32:203–13.
36. 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 randomized trial. *Lancet* 2004;363:1665–72.
37. Rades D., Kueter J.D., Hornung D. et al. Comparison of stereotactic radiosurgery (SRS) alone and (WBRT) plus a stereotactic boost (WBRT + SRS) for one to three brain metastases. *Strahlenther Onkol* 2008;184:655–62.
38. Sneed P.K., Lamborn K.R., Forstner J.M. et al. Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:549–58.
39. Hwang S.W., Abozed M.M., Hale A. et al. Adjuvant Gamma Knife radiosurgery following surgical resection of brain metastases: a 9-year retrospective cohort study. *J Neurooncol* 2010;98:77–82.
40. Aoyama H., Tago M., Kato N. et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1388–95.
41. Patchell R.A., Regine W.F., Loeffler J.S. et al. Radiosurgery plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *JAMA* 2006;296:2089–90.
42. Manon R., O'Neill A., Knisely J. et al. Phase II trial of radiosurgery for one to three newly diagnosed brain metastases from renal cell carcinoma, melanoma, and sarcoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study (E 6397). *J Clin Oncol* 2005;23:8870–6.
43. Yamamoto M., Serizawa T., Shuto T. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 2014;15:387–95.
44. Sneed P.K., Suh J.H., Goetsch S.J. et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:519–26.
45. Kocher M., Soffiotti 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;29:134–41.
46. Soltys S.G., Adler J.R., Lipani J.D. et al. Stereotactic radiosurgery of the postoperative resection cavity for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:187–93.
47. Kelly P.J., Lin Y.B., Yu A.Y. et al. Stereotactic irradiation of the postoperative resection cavity for brain metastasis: a frameless linear accelerator-based case series and review of the technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:95–101.