



## ДВУХЭТАПНАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

О. Л. Евдокимова, В. А. Рак, А. С. Токарев, К. В. Коваль, А. А. Гринь

ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ», Москва

**РЕЗЮМЕ:** Гипофракционная стереотаксическая радиохirurgия — эффективный метод лечения метастазов в головной мозг, размеры или локализация которых не позволяют провести их однофракционное облучение. Однако различия в схемах лечения и популяциях пациентов между исследованиями затрудняют сравнение и анализ результатов.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** уточнить эффективность двухэтапной стереотаксической радиохirurgии метастазов в головной мозг различных типов первичных злокачественных новообразований на аппарате Гамма-нож.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** ретроспективный анализ результатов двухэтапной стереотаксической радиохirurgии 124 интракраниальных метастазов. Облучение проводили на установках Leksell Gamma Knife Perfexion и Icon. Медиана объема опухолей равнялась 11,06 см<sup>3</sup>. Краевая доза в первый и второй этапы находилась в диапазоне 10–14 Гр, суммарная очаговая доза варьировалась от 20 до 28 Гр. Интервал между этапами составлял 14 дней.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средний период наблюдения составил 9,4 месяца. Продолженный рост зарегистрирован у 14,3 % пациентов, лучевые осложнения у 4,8 %. Локальный контроль МГМ на сроке 6, 12 и 24 месяца равнялся 94 %, 86 %, 83 % соответственно.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Двухэтапная гипофракционная стереотаксическая радиохirurgия может рассматриваться как метод выбора при лечении сложной категории онкологических пациентов с церебральными метастазами при наличии ограничений к выполнению однократного облучения или микрохирургического удаления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** внутримозговые метастазы, гамма-нож, стереотаксическая радиохirurgия, гипофракционная радиохirurgия

*Для цитирования:* Евдокимова О. Л., Рак В. А., Токарев А. С., Коваль К. В., Гринь А. А. Двухэтапная стереотаксическая радиохirurgия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(2):73–76

### TWO-STAGED STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRAIN METASTASES

O. L. Evdokimova, V. A. Rak, A. S. Tokarev, K. V. Koval, A. A. Grin

Scientific Research Institute of First Aid to them. N. V. Sklifosovsky, Moscow

**SUMMARY:** Hypofractionated stereotactic radiosurgery is an effective method of treating brain metastases, if their size or localization do not allow for their single-fraction irradiation. Differences in treatment regimens and patient populations between studies make it difficult to compare and analyze the results.

**THE PURPOSE OF THE STUDY:** To evaluate the effectiveness of two-stage Gamma knife stereotactic radiosurgery of brain metastases from various cancers.

**MATERIALS AND METHODS:** retrospective analysis of the results of two-stage stereotactic radiosurgery of 124 intracranial metastases. Irradiation was carried out on Leksell Gamma Knife Perfexion and Icon installations. The median tumor volume was 11.06 cm<sup>3</sup>. The marginal dose in the first and second stages was in the range of 10–14 Gy, the total focal dose varied from 20 to 28 Gy. The interval between the stages was 14 days.

**RESULTS.** The average follow-up period was 9.4 months. Continued growth was registered in 14.3 % of patients, radiation complications in 4.8 %. Local control of BM at 6, 12 and 24 months was 94 %, 86 %, 83 %, respectively.

**CONCLUSION.** Two-stage hypofractionated stereotactic radiosurgery can be considered as the method of choice in the treatment of a complex category of oncological patients with cerebral metastases in the presence of restrictions to perform single irradiation or microsurgical resection.

**KEY WORDS:** brain metastases, gamma knife, stereotactic radiosurgery, hypofractionated radiosurgery

*For citation:* Evdokimova O. L., Rak V. A., Tokarev A. S., Koval K. V., Grin A. A. Two-staged stereotactic radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases. Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2022;14(2):73–76

**Введение:**

Методом выбора для лечения крупных метастазов в головной мозг (МГМ) является хирургическое вмешательство. Однако в случае наличия нерезектабельного новообразования по причине его локализации или ограничений, связанных с состоянием пациента, предпочтение отдается лучевым методам лечения [1]. Однофракционная стереотаксическая радиохирургия (СРХ) широко применяется для пациентов с МГМ [2–7], однако при лечении крупных опухолей (более 2 см в максимальном диаметре) наблюдается увеличение риска развития нейротоксичности [5, 7]. Снижение предписанной дозы (ПД) с целью предотвращения лучевых повреждений приводит к плохим показателям локального контроля (ЛК) [5, 6, 8]. В связи с вышеперечисленным для лечения крупных МГМ все чаще используется гипофракционная стереотаксическая радиохирургия (ГФСРХ), которая позволяет сохранить достаточную ПД и соответственно высокий уровень ЛК при одновременном снижении риска осложнений по сравнению с однофракционной СРХ [9–11]. Наиболее распространены на сегодняшний день трехкратная и двухкратная схемы ГФСРХ, и существенной разницы при сравнении их результатов не выявлено [12].

Однако встречающаяся в литературе вариабельность графиков лечения и неоднородность популяций пациентов между исследованиями затрудняют прямое сопоставление результатов даже в пределах одного протокола. Определение оптимальной парадигмы лечения при фракционировании дозы требует баланса между качеством терапевтического ответа и риском неблагоприятных исходов, но этот идеальный баланс и параметры схем ГФСРХ остаются неясными [12, 13].

**Цель исследования:** уточнить эффективность двухэтапной ГФСРХ при лечении МГМ различных типов первичных раков.

**Материал и методы.**

Работа основана на ретроспективном анализе результатов радиохирургического лечения 105 пациентов с метастазами в головной мозг, проходивших лечение в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с декабря 2016 г. по август 2021 г. в режиме двухкратного гипофракционирования. Облучение проводили если диаметр МГМ был более 2 см. Критерии исключения: необходимость экстренного нейрохирургического вмешательства, объем очага более 40 см<sup>3</sup>, функциональный статус менее 60 % по шкале Карновского, продолженный рост после хирургического и/или лучевого лечения, первично множественный рак, мелкоклеточный рак легкого.

Характеристики пациентов: 54 мужчины (51,4 %) и 51 женщина (48,6 %). Средний возраст — 62,4 года. Источники метастазирования: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) — 38 пациентов (36 %), рак молочной железы (РМЖ) — 22 пациента (21 %), колоректальный рак (КРР) — 15 пациентов (14,2 %),

меланома кожи (МК) — 15 пациентов (14,2 %), рак почки (РП) — 9 пациентов (8,6 %), рак яичников (РЯ) — 6 пациентов (6 %).

Признаки экстракраниального метастазирования отмечены у 96 (91,4 %) больных. Системная противоопухолевая терапия на момент облучения проводилась 72 пациентам (68,6 %). Солитарный МГМ был выявлен у 33 пациентов (31,4 %); единичные метастазы (от 2 до 4) выявлены у 42 пациентов (40 %), 5 и более метастазов — у 30 пациентов (28,6 %).

Всем пациентам проводили двухэтапную гипофракционную стереотаксическую радиохирургию (ГФСРХ) с использованием аппаратов Leksell Gamma Knife моделей Perfexion и Icon (Elekta AB, Швеция) и рамной фиксации головы. Объем мишени определяли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием (Гадобутрол) при помощи программного обеспечения Leksell Gamma Plan 10.1 (Elekta AB, Швеция). ПД в первый и второй этапы выбирали в диапазоне 10–14 Гр в зависимости от объема мишени, суммарная очаговая доза варьировалась от 20 до 28 Гр. Межфракционный интервал составлял 14 дней. Остальные образования облучали одномоментно в первую сессию с ПД в соответствии с исследованием RTOG 90–05.

МРТ головного мозга с контрастным усилением выполняли через 1 месяц после лечения и далее каждые 3 месяца. Нарушением ЛК опухоли считали увеличение ее объема на 20 % в соответствии с критериями RANO BM [14]. Лучевые осложнения оценивали согласно критериям СТСАЕ версия 5.0 [15]. Общую выживаемость рассчитывали как интервал от первого этапа облучения до последней МРТ или летального исхода. Для статистического анализа использовали непараметрические методы (Манн-Уитни, хи-квадрат), статистически значимыми считали показатель  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.**

Медиана объема метастатических очагов ( $n=124$ ) равнялась 11,06 см<sup>3</sup> на первом этапе облучения и 7,9 см<sup>3</sup> на втором этапе, что соответствовало уменьшению объема МГМ на 28 %. Максимальное уменьшение объема облученных очагов в межфракционном интервале наблюдали у пациентов с РМЖ и РЯ — на 44 % и 52 % соответственно. Менее выраженный, то также значимый регресс, демонстрировали вторичные очаги НМРЛ (16,3 %), КРР (17,6 %) и МК (16 %). Изменения медианы объема МГМ РП ко второму этапу облучения практически отсутствовали (0–1 %), что значимо отличало их от прочих МГМ ( $p < 0,001$ ). Изначальный размер МГМ не влиял на степень уменьшения очага ко второй фракции СРХ: МГМ диаметром менее 3 см в среднем уменьшились на 27,5 %, а МГМ диаметром 3 см и более уменьшились на 21 % ( $p=0,65$ ). Также не выявлено корреляции между ПД при первой фракции СРХ и выраженностью уменьшения объема МГМ в межфракционный период ( $p=0,76$ ).

Средний период наблюдения составил 9,4 месяца (50 дней — 49 месяцев). Локальный контроль МГМ на сроке 3, 6, 9, 12 и 24 месяца равнялся 97 %, 94 %, 88 %, 86 %, 83 % соответственно. Все случаи значимого увеличения объема МГМ были верифицированы с применением ПЭТ-КТ с [11С] метионином или бесконтрастной МР-перфузии. Продолженный рост зарегистрирован у 15 (14,3 %) пациентов в 16 (13 %) из 124 очагов.

Случаи продолженного роста отмечали чаще у пациентов с МГМ меланомы кожи ( $p=0,05$ ). Анализ неблагоприятных исходов после ГФСРХ в других группах пациентов с различными типами первичных опухолей не выявил различий локального контроля МГМ, но позволил детализировать объем опухоли — 14 см<sup>3</sup> и более, как значимый фактор риска для формирования продолженного роста ( $p=0,03$ ). Сроки формирования и количество случаев локальной прогрессии в каждой группе представлены на Рисунке 1.

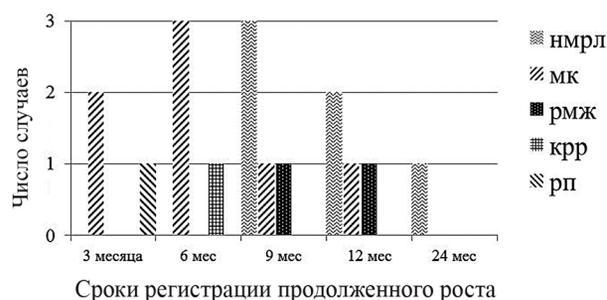


Рисунок 1. Диаграмма распределения случаев продолженного роста церебральных метастазов, облученных методом двухэтапной гипофракционной стереотаксической радиохирургии.

Figure 1. Diagram of the distribution of cases with progressive of brain metastases treated with two-stage stereotactic radiosurgery.

Медиана срока развития лучевых осложнений составила 5,6 мес. Лучевые осложнения II и III степени выявлены у 5 пациентов (4,8 %) — симптомный перифокальный отек у трех пациентов и радионекроз у двух пациентов. Неврологические проявления осложнений купированы консервативной терапией. На момент последнего наблюдения 75 (71,4 %) пациентов умерли, 30 человек (28,6 %) оставались под наблюдением. При анализе причин смерти пациентов с доступной первичной медицинской документацией (69 %) не было ни одного случая летального исхода, обусловленного отеком

и дислокацией головного мозга. На сроке 6, 12 и 24 месяца общая выживаемость составила 60 %, 40 % и 17 % соответственно. Наличие церебральных метастазов КРР было значимым фактором худшей выживаемости в сравнении с метастазами РМЖ, НМРЛ и РЯ ( $p<0,05$ ). Для всех пациентов факторами, влияющими на увеличение общей выживаемости, были отсутствие экстракраниальных метастазов ( $p=0,002$ ) и проведение противоопухолевой системной терапии ( $p=0,01$ ). Возраст и пол пациентов, функциональный статус по ШК, суммарное количество МГМ и число метастазов, подвергнутых ГФСРХ, не оказывали значимого влияния на скорость наступления летального исхода.

#### Заключение.

В настоящем исследовании ГФСРХ с межфракционным интервалом 14 дней при лечении пациентов с МГМ размером более 2 см в диаметре (медиана объема 11,06 см<sup>3</sup>) позволило получить удовлетворительный уровень локального контроля и низкие показатели постлучевых осложнений, сопоставимые с мировыми данными [10–13]. Результаты позволяют рассматривать данный метод при наличии ограничений к выполнению однократного облучения или микрохирургического удаления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

#### ORCID авторов / ORCID of authors:

Евдокимова Ольга Ливерьевна / Evdokimova Olga Liveryevna <https://orcid.org/0000-0001-8099-9544>

Рак Вячеслав Августович / Rak Viacheslav Avgustovich <https://orcid.org/0000-0002-4534-8719>

Токарев Алексей Сергеевич / Tokarev Alexey Sergeevich <https://orcid.org/0000-0002-8415-5602>

Коваль Константин Владимирович / Koval Konstantin Vladimirovich <https://orcid.org/0000-0001-5954-9370>

Гринь Андрей Анатольевич / Grin Andrey Anatolyevich <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

## Литература/References

1. Ewend, M. G. Current treatment paradigms for the management of patients with brain metastases / M. G. Ewend, S. Elbabaa, L. A. Carey // *Neurosurgery*.— 2005. — Vol. 57, № 5 Suppl. — S 66–77; discussion S 1–4.
2. Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases / J. R. Adler, R. S. Cox, I. Kaplan, D. P. Martin // *Journal of neurosurgery*.— 1992. — Vol. 76, № 3. — P. 444–449.
3. Stereotactic radiosurgery for the definitive, noninvasive treatment of brain metastases / E. Alexander, T. M. Moriarty, R. B. Davis [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*.— 1995. — Vol. 87, № 1. — P. 34–40.
4. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis / J. C. Flickinger, D. Kondziolka, L. D. Lunsford [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*.— 1994. — Vol. 28, № 4. — P. 797–802.
5. The radiosurgery fractionation quandary: single fraction or hypofractionation? / J. P. Kirkpatrick, S. G. Soltys, S. S. Lo [et al.] // *Neuro-Oncology*.— 2017. — Vol. 19, № Suppl 2. — ii38–49.
6. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors / D. Kondziolka, S. M. Shin, A. Brunswick [et al.] // *Neuro-Oncology*.— 2015. — Vol. 17, № 1. — P. 29–44.
7. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis / G. Minniti, E. Clarke, G. Lanzetta [et al.] // *Radiation oncology (London, England)*.— 2011. — Vol. 6. — P. 48.
8. Local control of brain metastases by stereotactic radiosurgery in relation to dose to the tumor margin / M. A. Vogelbaum, L. Angelov, S.-Y. Lee [et al.] // *Journal of neurosurgery*.— 2006. — Vol. 104, № 6. — P. 907–912.
9. Fractionated stereotactic radiosurgery for large brain metastases / R. E. Wegner, J. E. Leeman, P. Kabolizadeh [et al.] // *American journal of clinical oncology*.— 2015. — Vol. 38, № 2. — P. 135–139.
10. Single-Fraction Versus Multifraction ( $3 \times 9$  Gy) Stereotactic Radiosurgery for Large (2 cm) Brain Metastases: A Comparative Analysis of Local Control and Risk of Radiation-Induced Brain Necrosis / G. Minniti, C. Scaringi, S. Paolini [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*.— 2016. — Vol. 95, № 4. — P. 1142–1148.
11. Hypofractionated stereotactic radiotherapy as an alternative to radiosurgery for the treatment of patients with brain metastases / M. A. Manning, R. M. Cardinale, S. H. Benedict [et al.] // *International journal of radiation oncology, biology, physics*.— 2000. — Vol. 47, № 3. — P. 603–608.
12. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study / T. Serizawa, Y. Higuchi, M. Yamamoto [et al.] // *Journal of neurosurgery*.— 2018. — Vol. 131, № 1. — P. 227–237.
13. Comparison of two-stage Gamma Knife radiosurgery outcomes for large brain metastases among primary cancers / D. Ito, K. Aoyagi, O. Nagano [et al.] // *Journal of neuro-oncology*.— 2020. — Vol. 147, № 1. — P. 237–246.
14. Response assessment criteria for brain metastases: proposal from the RANO group / N. U. Lin, E. Q. Lee, H. Aoyama [et al.] // *The Lancet Oncology*.— 2015. — T. 16, № 6. — e270–e278.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [Electronic Resource] — Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)