

Радиохирургическое лечение метастазов почечно-клеточного рака на аппарате «Гамма-нож»

Д.И. Никитин, к.б.н. И.С. Зубаткина, к.м.н. П.И. Иванов

Клиника радиохирургии, стереотаксической радиотерапии и общей онкологии МИБС, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить результаты радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож» пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг, проанализировать факторы, влияющие на эффективность лечения и продолжительность жизни пациентов.

Материал и методы: с 2009 г. по 2016 г. у пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг, прошедших радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» (Leksell Gamma Knife, Elekta AB, Sweden), контролировалась динамика опухоли по контрольным МРТ-снимкам и сроки выживаемости. В исследование включен 101 пациент, катamnестические данные и результаты контрольной магнитно-резонансной томографии этих пациентов были доступны для изучения в полном объеме. Продолжительность жизни пациентов, локальный контроль и появление новых метастазов в головном мозге после проведенного радиохирургического лечения изучались с помощью методики анализа цензурированных данных с построением функции вероятности Каплана – Майера. Сравнение продолжительности жизни в группах пациентов проводилось с помощью непараметрического логарифмического рангового критерия.

Результаты: оценка результатов радиохирургического лечения проводилась на основании контрольных МР-исследований с использованием программы Gamma-Plan Follow-up. Локальный контроль был достигнут в 95% случаев. Появление новых метастазов в головном мозге отмечалось у 45% пациентов, медиана времени до выявления новых метастатических очагов в головном мозге составила 10,4 мес. Анализ продолжительности жизни после радиохирургического лечения выявил медиану 13,8 мес.: в RPA I – 24,9; RPA II – 16,5; RPA III – 4,7 мес.

Заключение: полученные данные показали высокий уровень локального контроля метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг после радиохирургического лечения, что совместно с развитием методов системной терапии открывает перспективы увеличения продолжительности жизни больных. Учитывая радиорезистентность метастазов почечно-клеточного рака к лучевой терапии и высокий уровень рецидивов после проведения общего облучения головного мозга, радиохирургическое лечение можно считать методом выбора для лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метастазы в головной мозг, «Гамма-нож», радиохирургия, локальный контроль, продолжительность жизни, RPA-классы.

Для цитирования: Никитин Д.И., Зубаткина И.С., Иванов П.И. Радиохирургическое лечение метастазов почечно-клеточного рака на аппарате «Гамма-нож» // РМЖ. 2017. № 16. С. 1164–1168.

ABSTRACT

Radiosurgical treatment of metastases of renal cell carcinoma on the apparatus "Gamma-knife"

Nikitin D.I., Zubatkina I.S., Ivanov P.I.

Clinic of Radiosurgery, Stereotactic Radiotherapy and General Oncology of the Medical Institute named after Sergei Berezin, St. Petersburg

The aim: to study the results of radiosurgical treatment on the apparatus «Gamma-knife» of patients with metastases of renal cell carcinoma in the brain, to analyze the factors affecting the effectiveness of treatment and the life expectancy of patients.

Patients and methods: from 2009 to 2016, patients with metastases of renal cell carcinoma in the brain who underwent radiosurgical treatment with the Gamma Knife apparatus (Leksell Gamma Knife, Elekta AB, Sweden) with controlled tumor dynamics by MRI imaging and survival time. The study included 101 patients, follow-up data and the results of the control magnetic resonance imaging of these patients were fully available for study. The patients' life expectancy, local control and the appearance of new metastases in the brain after the radiosurgical treatment were studied using the technique of analyzing censored data with the construction of the Kaplan-Mayer probability function. A comparison of life expectancy in groups of patients was carried out using a nonparametric log rank test.

Results: the evaluation of the results of radiosurgery treatment was carried out on the basis of control MR studies using the Gamma-Plan Follow-up program. Local control was achieved in 95% of cases. The emergence of new metastases in the brain was noted in 45% of patients, the median time to detect new metastatic foci in the brain was 10.4 months. Analysis of life expectancy after radiosurgical treatment revealed a median of 13.8 months: in RPA I, 24.9; RPA II - 16.5; RPA III - 4.7 months.

Conclusion: the obtained data showed a high level of local control of metastasis of renal cell carcinoma in the brain after radiosurgical treatment, which, together with the development of methods of systemic therapy, opens the prospect of increasing the life expectancy of patients. Given the radioresistance of metastasis of renal cell carcinoma to radiation therapy and a high rate of relapse after total brain radiation, radiosurgical treatment can be considered a method of choice for the treatment of this group of patients.

Key words: renal cell cancer, metastases to the brain, «Gamma Knife», radiosurgery, local control, life expectancy, RPA-classes

For citation: Nikitin D.I., Zubatkina I.S., Ivanov P.I. Radiosurgical treatment of metastases of renal cell carcinoma on the apparatus «Gamma-knife» // RMJ. 2017. № 16. P. 1164–1168.

Введение

Почечно-клеточная карцинома является не часто встречаемым видом рака, составляющим около 1% среди всех известных злокачественных новообразований. В то же время она представляет собой наиболее распространенную злокачественную опухоль почек [1]. Тенденция почечно-клеточной карциномы к метастазированию в головной мозг оценивается в 4–17% [2–4]. Метастазирование в головной мозг, как правило, имеет метакронный характер и происходит гематогенным путем. В большинстве случаев, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением, выявляется множественное метастатическое поражение головного мозга. Метастазы почечно-клеточной карциномы в головном мозге, даже небольшого размера, часто сопровождаются выраженным перифокальным отеком, что проявляется развитием общемозговой и очаговой симптоматики и быстро ухудшает состояние пациента [3, 5].

Основными методами лечения метастазов рака в головной мозг являются хирургическое удаление и лучевое лечение в режиме стандартного фракционирования или стереотаксического высокодозного облучения (гипофракционирование и радиохирургия). Согласно клиническим наблюдениям прошлых лет, при отсутствии лечения средняя продолжительность жизни таких пациентов составляет всего несколько недель [6]. Проведение лучевой терапии на весь объем головного мозга существенно не увеличивает продолжительность жизни, т. к. почечно-клеточная карцинома относится к радиорезистентным опухолям [7, 8]. По данным рандомизированных исследований, локальные рецидивы после проведенного облучения всего объема головного мозга (WBRT) составляют 52% [9, 10]. Хирургическое удаление внутричерепных метастазов почечно-клеточной карциномы увеличивает продолжительность жизни пациентов до одного года, но возможно оно только при ограниченном количестве очагов, расположенных в доступных для хирургического вмешательства областях мозга [11, 12]. После хирургической резекции одиночных метастазов частота рецидивов составляет 46%, в сочетании с последующим проведением WBRT – 20% [9]. Радиохирургическое лечение заключается в однократном подведении высокой дозы радиации к точно локализованным метастатическим очагам и позволяет достичь высокого уровня локального контроля роста метастатических очагов и увеличить продолжительность жизни пациентов до 12–14 мес. [11, 13, 14]. Однако исследования о результатах радиохирургического лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг немногочисленны, и вопрос о целесообразности применения этого метода в лечении данной группы пациентов остается актуальным.

Цель данного исследования: оценить эффективность радиохирургического лечения и продолжительность жизни большой группы пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг.

Материал и методы

В исследовании проанализированы данные пациентов с метастазами почечно-клеточной карциномы в головной мозг, которым проводилось радиохирургическое лечение на аппарате «Гамма-нож» в Клинике радиохирургии, стереотаксической радиотерапии и общей онкологии МИБС.

В период с января 2009 г. по ноябрь 2016 г. проведено радиохирургическое лечение 101 пациента с поражением головного мозга метастазами почечно-клеточной карциномы. Характеристика пациентов представлена в табли-

це 1. Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 30 до 79 лет), в большинстве случаев это были больные старше 50 лет. Мужчин – 70, женщин – 31.

В 91 случае, до выявления внутримозговых метастазов, пациентам была выполнена нефрэктомия с последующим лечением: адъювантной лучевой терапией на область операции – у 2-х больных, химиотерапией – у 32, иммунотерапией – у 32.

Гистологическая природа первичного очага верифицирована у 69 пациентов с почечно-клеточным раком. В 65 случаях это был светлоклеточный рак почки, в 3-х случаях – хромофильный (папиллярный) рак почки, в 1 случае – хромофобный рак почки. У 32 больных гистологическая верификация не проводилась или сведения о ней отсутствовали.

По классификации AJCC (American Joint Committee in Cancer) пациенты распределились следующим образом: I стадия – 8 (7,9%) пациентов, II стадия – 14 (13,9%), III стадия – 17 (16,8%), IV стадия – 48 (47,5%) пациентов. У 14 (13,9%) пациентов стадия заболевания по AJCC осталась неизвестна.

Период от постановки онкологического диагноза до выявления метастатического поражения головного мозга в среднем составил 36 мес. (от 0 до 433,5). У 10 пациентов изначально было обнаружено поражение головного мозга, а затем в процессе дообследования выявлено злокачественное образование почки.

На момент проведения радиохирургического лечения большинство пациентов (77,2%) оценивались по шкале Карновского в 70 и более баллов.

Стереотаксическая радиохирургия была первым методом лечения метастазов в головной мозг у 85 больных. В 16 случаях ей предшествовало открытое нейрохирургическое удаление одиночного внутричерепного метастатиче-

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых пациентов (n=101)

Характеристика	Значение
Возраст, лет	59 (от 30 до 79)
Мужчин	70
Женщин	31
Индекс Карновского, баллов	80 (от 50 до 90)
<i>Неврологический статус на момент радиохирургии (количество пациентов)</i>	
Общемозговая симптоматика	98
Очаговая симптоматика	54
<i>Состояние первичного очага на момент радиохирургии</i>	
Контроль	86
Прогрессия	15
<i>Экстракраниальные метастазы на момент радиохирургии</i>	
Выявлены	69
Не выявлены	32
<i>Лечение метастазов в головном мозге до радиохирургии</i>	
Нейрохирургическая операция	16
Облучение всего объема головного мозга	3
<i>Количество метастазов в головном мозге на момент радиохирургического лечения</i>	
Одиночный метастаз	39
Множественные метастазы	62

ского очага, в 5 случаях она была дополнена локальным облучением ложа опухоли, и в 3-х случаях проведено WBRT. Критерием отбора пациентов для сеанса радиохирургического лечения после ранее проведенных лечебных мероприятий служило наличие признаков продолженного роста или появление новых метастатических очагов по данным МРТ головного мозга с контрастным усилением.

До августа 2015 г. лечение проводилось с использованием установки для стереотаксической радиохирουργии Leksell Gamma Knife 4C (производство компании Elekta Instrument AB, Швеция), с августа 2015 г. – на установке Leksell Gamma Knife Perfexion (Elekta Instrument AB, Швеция).

Процедура радиохирουργии начиналась с фиксации к голове пациента стереотаксической рамы (Leksell G Frame) после предварительного обезболивания точек фиксации введением местных анестетиков. Далее выполнялась стереотаксическая тонкосрезовая МРТ с фиксированным к стереотаксической раме локализатором, обеспечивающим привязку томографических срезов к координатной системе аппарата «Гамма-нож». Полученные данные МРТ импортировались в планирующую станцию Gamma Plan, где выполнялось дозиметрическое планирование с учетом размеров метастатических очагов и их локализации по отношению к критическим структурам головного мозга. Далее проводился сеанс радиохирουργии на «Гамма-ноже», который обычно не превышал 120 мин. По окончании лечения большинство пациентов отправлены на амбулаторное наблюдение в тот же день.

Всего проведено 159 сеансов лечения, причем в 37 случаях проведено 2 и более радиохирургических процедур в связи с выявлением новых метастазов или невозможностью провести лечение всех метастатических очагов за один сеанс. Радиохирургическое лечение единичных очагов проводилось у 39 пациентов; 2–4 очагов – у 32; 5–10 – у 22; более 10 – у 8 пациентов. Общее количество опухолей, подвергнутых стереотаксической радиохирουργии на аппарате «Гамма-нож», составило 329. Средний объем метастазов составил от 0,5 до 22,9 см³, наибольшего метастаза – 6,2 см³. Средний суммарный объем метастазов, подвергшихся радиохирургическому лечению, составил 5,9 см³ (от 0,5 до 28,7 см³).

Дозы облучения по краю мишени выбирались с учетом рекомендаций RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), в большинстве случаев в диапазоне от 18 до 24 Гр (средняя доза 20,0 Гр) по изодозе от 40 до 85% (чаще – 50%). В среднем максимальная доза внутри опухоли составляла около 40 Гр (от 25,9 до 50,0 Гр). Средняя лучевая нагрузка на головной мозг составляла 1,0 Гр (от 0,1 до 2,5 Гр). Параметры радиохирургического лечения суммированы в таблице 2.

Статистический анализ материала проводился в программе SPSS Statistics 17.0 (USA). Продолжительность жизни пациентов, локальный контроль и появление новых метастазов в головном мозге изучались с помощью метода анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности Каплана – Майера. Цензурирование осуществлялось на основании контрольных МРТ-исследований головного мозга, информации о состоянии и продолжительности жизни, полученной от пациента или его родственников по телефону, а также в ходе очных консультаций. Временные данные представляли в виде медианы и 95% доверительного интервала (95% ДИ), кумулятивные – в процентном отношении. Сравнение продолжительности жизни в группах проводилось с помощью непараметриче-

Таблица 2. Параметры проведенного радиохирургического лечения (n=101)

Параметр	Среднее значение	Медиана	Разброс
Количество метастазов	4	2	1–27
Объем наибольшего метастаза, см ³	6,2	4,5	0,5–22,9
Суммарный объем метастазов, см ³	7,9	5,9	0,5–28,7
Предписанная доза облучения, Гр	20,0	20,0	18,0–22,0
Предписанная изодоза, %	50,2	50	40–85
Максимальная доза в изоцентре мишени, Гр	39,6	40,0	25,9–50,0
Средняя лучевая нагрузка на головной мозг, Гр	1,06	1,0	0,1–2,5

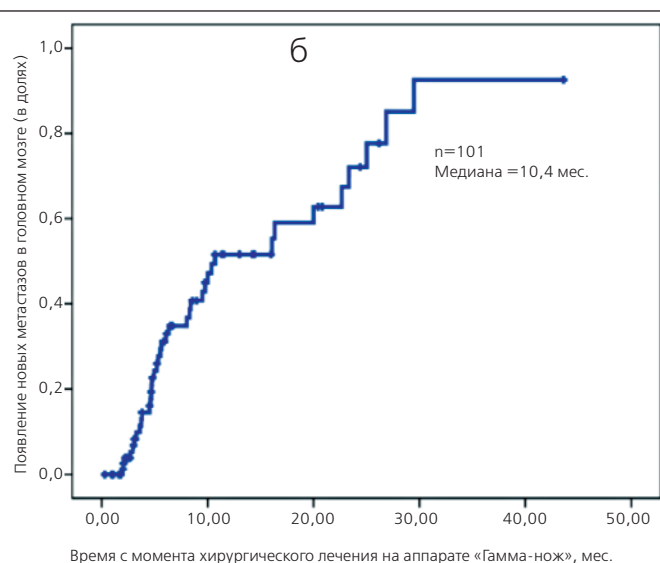
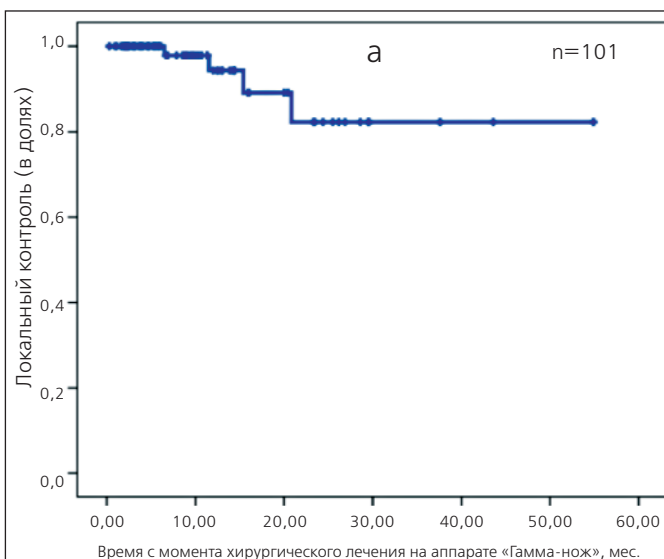


Рис. 1. Локальный контроль метастазов почечно-клеточного рака в головном мозге (а) и появление новых метастазов в головном мозге (б) после радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож»

ского логарифмического рангового критерия. Статистически значимыми считались различия при величине $p < 0,05$.

Результаты

Оценка результатов радиохирургического лечения проводилась на основании контрольных МР-исследований, выполненных согласно рекомендациям при выписке в срок 1–2 мес. или ранее, если пациент проходил дополнительный сеанс радиохирургического лечения. Контрольное МР-исследование было проведено и рассмотрено при очной или заочной консультации у 84 пациентов, что составило 83% от их общего числа. Динамика изменений пролеченных очагов была детально прослежена в программе GammaPlan FollowUp, которая позволяет точно совмещать контрольные и стереотаксические МР-снимки (рис. 1). Медиана времени наблюдения после радиохирургического лечения составила 10 мес. Локальный контроль (уменьшение или стабилизация размеров метастазов) был достигнут у 80 пациентов, у 4-х пациентов выявлен продолженный рост. Время до возникновения продолженного роста варьировало от 6,5 до 20,8 мес. после лечения с медианой в 13,5 мес. Уровень локального контроля, равный 12 мес., составил 94,3% (см. рис. 1а).

Появление новых метастатических очагов в головном мозге отмечалось у 38 (45%) из 84 пациентов. Медиана выявления новых метастазов в головном мозге от даты первого радиохирургического лечения составила 10,4 мес. (95% ДИ: 3,2–17,5). Вероятность появления новых метастазов в головном мозге через 6 мес. после радиохирургии составила 31,2%, через 12 мес. – 51,6% и через 2 года – 72,1%. В случае выявления новых метастазов пациентам проводилось повторное радиохирургическое лечение (см. рис. 1б).

У всех пациентов был прослежен катамнез на основании очных консультаций, а также в ходе телефонного опроса (рис. 2). В случае смерти пациента уточнялась дата. Для выживших больных катамнез прослежен до 30 июня 2017 г.

Медиана продолжительности жизни после радиохирургического лечения составила 13,8 мес. (95% ДИ: 8,2–19,5 мес.). При этом однолетняя выживаемость составила 72,1%, двухлетняя – 34,6%, трехлетняя – 15,6%. Живы по настоящее время – 22 человека (21,8% от пролеченных) (см. рис. 2а).

Для прогностической оценки все пациенты, с учетом их возраста, общего состояния по шкале Карновского, контроля первичной опухоли и наличия экстракраниальных метастазов были распределены согласно классификации RPA (Recursive Partitioning Analysis) [15].

Первый, прогностически наиболее благоприятный класс RPA I составили пациенты в возрасте не старше 65 лет с индексом Карновского 70 и более баллов и отсутствием прогрессии экстракраниального процесса (20 человек). К третьему, прогностически наименее благоприятному классу RPA III отнесены пациенты с индексом Карновского ниже 70 баллов (23 человека). Во второй класс отнесены прочие пациенты (58 человек).

В данном исследовании медиана продолжительности жизни пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг после радиохирургии на аппарате «Гамма-нож», относящихся к RPA I классу, превысила 2 года (95% ДИ: 4,7–45,1 мес.), при этом однолетняя выживаемость составила 73,7%, двухлетняя – 58,3%. Пациенты с RPA III классом, т. е. с индексом Карновского ниже 70 баллов на момент первого радиохирургического лечения, имели самый неблагоприятный прогноз: медиана выживаемости составила 4,7 мес. (95% ДИ: 3,9–5,4 мес.). Медиана выживаемости основной группы пациентов RPA II класса составила 16,5 мес. (95% ДИ: 12,5–20,5 мес.) (см. рис. 2б). Различия в продолжительности жизни между пациентами, составляющими разные RPA классы, являются статистически значимыми.

Однофакторный анализ продолжительности жизни пациентов после радиохирургического лечения позволил выявить прогностически значимые факторы, которыми оказались: индекс Карновского, количество метастатических очагов в головном мозге и состояние экстракраниального заболевания. Анализ показал, что такие факторы, как возраст и пол пациента, статистически значимо не влияют на выживаемость (табл. 3).

Обсуждение

В настоящий момент отмечается тенденция к увеличению количества пациентов с метастазами в головной мозг, связанная с возрастанием продолжительности жизни онкологических больных, что обусловлено достижениями системной терапии и большей доступностью методов ней-

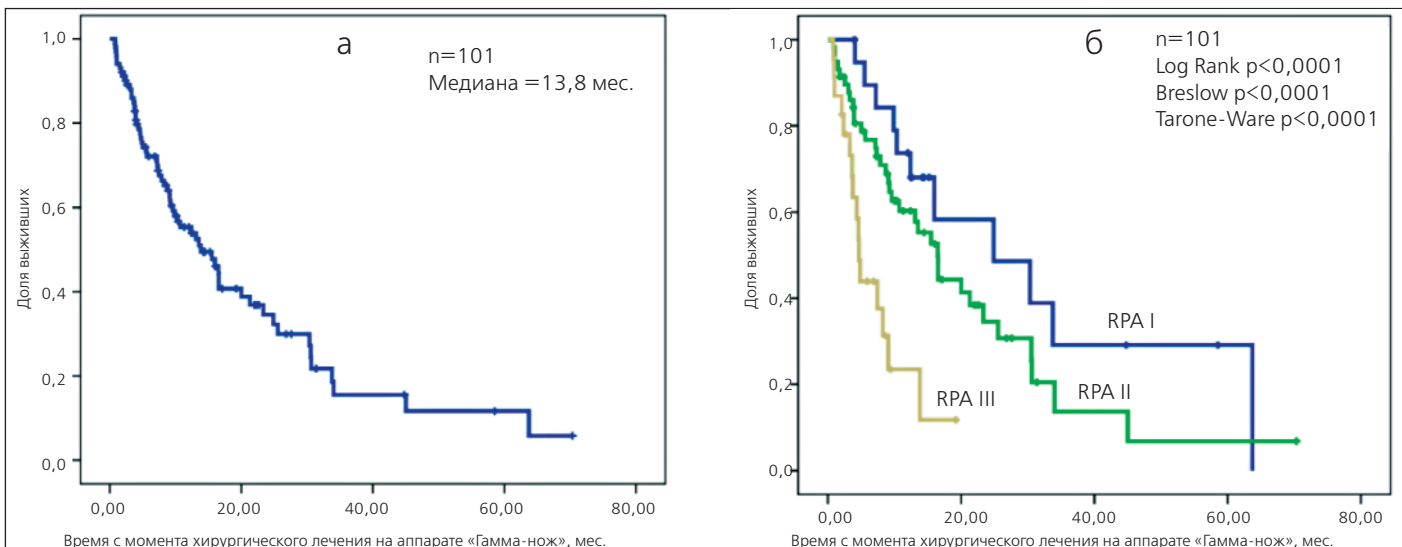


Рис. 2. Продолжительность жизни пациентов с метастазами почечно-клеточного рака в головной мозг после радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож»: а – общая; б – в зависимости от RPA-класса

ровизуализации. В то же время пока не существует достоверно эффективной таргетной терапии метастазов в головном мозге. Поэтому данное осложнение онкологического заболевания приводит к быстрому ухудшению состояния пациента с развитием очаговой и общемозговой симптоматики. Без проведения лечения продолжительность жизни пациентов с метастазами в головной мозг ограничена 1–3-мя месяцами, несмотря на успехи в контроле экстракраниального процесса [6, 16].

Для устранения метастатических очагов в головном мозге используются хирургические и лучевые методы. Нейрохирургическое вмешательство позволяет быстро купировать масс-эффект и улучшить неврологический статус пациента, однако оно возможно только при ограниченном количестве очагов, расположенных в доступных для нейрохирургического вмешательства областях мозга. Удаление метастазов из зон функциональной коры, глубоких структур мозга и стволовых отделов имеет большие риски нарастания неврологического дефицита и ухудшения качества жизни пациента. Также большую роль играет состояние системного заболевания, от которого зависит возможность применения анестезиологического пособия.

В отличие от хирургических методов, лучевое воздействие является неинвазивным и обычно не оказывает влияния на общесоматическое состояние пациента. Лучевые методы применяются в виде WBRT, стандартного фракционного облучения и высокодозного стереотаксического в режимах радиохирургии и гипофракционирования. Исторически первой методикой лучевого лечения внутрочерепных метастазов является WBRT. Она

позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с метастазами в головной мозг до 3–6 мес. Однако существует группа радиорезистентных опухолей (к ним относится в. т. ч. почечно-клеточная карцинома), при которых применение низкодозного облучения не останавливает прогрессирования метастатических очагов. Так, исследование результатов WBRT при метастазах почечно-клеточной карциномы в головной мозг, проведенное Nieder et al., показало отсутствие полного ответа во всех случаях [17]. Стереотаксическое высокодозное облучение, заключающееся в подведении высоких доз радиации к точно определенным целевым мишеням за ограниченное количество сеансов (1–5), позволяет преодолеть радиобиологическую резистентность этих опухолей [18]. По данным публикаций разных авторов, уровень локального контроля после радиохирургического лечения составляет от 85 до 97% [11, 13, 19–22].

Одним из исследований, обобщившим опыт лечения наибольшего количества пациентов с метастазами почечно-клеточной карциномы в головной мозг, является исследование трех радиохирургических центров Восточной Европы [23]. Авторы делают заключение о 95 % уровне локального контроля при медиане выживаемости 8 мес. Прогностически благоприятными факторами были индекс Карновского не ниже 70 баллов, контроль первичного очага и краевая доза на наибольший очаг более 20 Гр. D.J. Seastone et al. также отмечают уровень локального контроля у 90% пациентов, однако авторы заключают, что степень влияния радиохирургии на выживаемость пациентов остается неизвестной [24].

Аналогичные результаты получены еще в одном крупном исследовании, объединившем 158 пациентов с 531 метастатическим очагом в совокупности [25]. Локальный контроль достигнут в 92% случаев, медиана продолжительности жизни после радиохирургического лечения составила 8,2 мес. Молодой возраст, высокий индекс Карновского, малое количество метастазов в головном мозге и отсутствие предшествующего WBRT оказались благоприятными прогностическими факторами.

По результатам исследования, проведенного в нашей клинике, локальный контроль составил 95% при медиане продолжительности жизни 13,8 мес. Таким образом, определена более длительная медиана продолжительности жизни, что согласуется с недавно опубликованными результатами исследования радиохирургии метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг F. Ippen et al., где медиана продолжительности жизни достигает 13,9 мес. [11]. Более высокая продолжительность жизни, полученная в исследованиях последних лет, по сравнению с отмеченной в более ранних публикациях, возможно, связана с появлением таргетных препаратов, позволяющих более эффективно контролировать экстракраниальное заболевание [26].

Заключение

Проведение радиохирургического лечения на аппарате «Гамма-нож» обеспечивает высокий уровень локального контроля роста метастазов почечно-клеточной карциномы в головной мозг, при этом медиана продолжительности жизни пациентов после лечения превышает 1 год. Таким образом, радиохирургия может успешно использоваться в комплексном лечении пациентов с данным заболеванием.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа продолжительности жизни исследуемых пациентов после радиохирургического лечения

Параметр	Количество пациентов	Медиана выживаемости	Достоверность (Log Rank test)
Возраст:			
<60	59	20,0	p=0,249
≥60	42	13,1	
Женщины	31	10,3	p=0,509
Мужчины	70	15,5	
Индекс Карновского:			
≥ 70	78	16,5	p<0,0001
< 70	23	4,6	
Состояние первичного очага:			
контроль	86	13,8	p=0,598
прогрессия	15	10,7	
Экстракраниальные метастазы:			
не выявлены	32	24,9	p=0,054
выявлены	69	10,7	
Количество метастазов в головной мозг:			
1	39	24,9	p=0,004
2–4	32	10,7	
≥ 5	30	9,1	
RPA:			
RPA I	20	24,9	p<0,0001
RPA II	58	16,5	
RPA III	23	4,7	