

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
ИМ. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

Объект авторского права

УДК 616.831-006-033.2-085-84/.089.163 (476)

ЧИЖ
Андрей Георгиевич

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ И НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ
РАДИОХИРУРГИИ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Минск 2024

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Научный руководитель: **Демешко Павел Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Официальные оппоненты: **Конопля Наталья Евгеньевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории противоопухолевой лекарственной терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Талабаев Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий нейрохирургическим отделением №3 (для детей) государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится «6» марта 2024 г. в 14⁰⁰ ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, аг. Лесной, e-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375 17 389 95 61).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан «30» января 2024 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Метастатическое поражение головного мозга (МППГМ) является одним из наиболее неблагоприятных событий для пациентов со злокачественными новообразованиями и служит частой причиной их смерти, при этом оказывая существенное негативное влияние на качество жизни и функциональный статус.

В последние годы на фоне развития диагностических технологий и повышения эффективности системной терапии, приводящей к улучшению контроля над экстракраниальным опухолевым процессом, наблюдается рост числа пациентов с метастазами в головном мозге [Lassman A. B. et al., 2003; Nayak L. et al., 2021].

При этом головной мозг является особой зоной метастазирования, что связано с уникальными анатомо-функциональными характеристиками данного органа. В значительном числе случаев МППГМ происходит на фоне отсутствия экстракраниальных метастазов (у 61% пациентов, страдающих раком легкого, 23% пациентов, страдающих раком молочной железы, 54% пациентов с меланомой) [Mehta M. P. et al., 2020].

В настоящее время для лечения интракраниальных метастазов используется несколько методов и их комбинаций, включающих хирургическую резекцию, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и стереотаксическую лучевую терапию [McPherson C. M. et al., 2010]. Важное значение приобретает системная терапия с использованием таргетных препаратов и ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Возможность применения такой терапии зависит от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а эффективность в отношении метастазов в головном мозге, как правило, уступает системной эффективности.

Хирургическое удаление остается важным методом лечения для пациентов с одиночными метастазами, вызывающими значимый масс-эффект, неврологическую симптоматику и выраженный перифокальный отек. При этом резекция метастаза сопряжена с высокой частотой локальных рецидивов (до 47% при сроке наблюдения 1 год и до 59% при 2-летнем периоде наблюдения), а также частой лептоменингеальной диссеминацией (13–35% случаев) [Johnson M. D. et al., 2016]. С целью улучшения результатов хирургического лечения может применяться интраоперационная локальная химиотерапия (ИЛХ), однако данные об эффективности и безопасности данной методики в научной литературе крайне ограничены [Ewend M. G. et al., 2007; Mu F. et al., 2015; Ene C. I. et al., 2016].

Проведение послеоперационного ОБГМ приводит к снижению частоты местных рецидивов и дальнейшего интракраниального прогрессирования, однако ассоциировано с негативным влиянием на когнитивный статус пациентов, существенным снижением качества жизни и, по данным ряда исследований, не увеличивает общую выживаемость (ОВ) [Soffietti R. et al., 2013; Johnson M. D. et al., 2016; Vlachos N. et al., 2023].

В связи с этим все большее значение приобретают методы стереотаксической лучевой терапии, позволяющие осуществлять высокоточную доставку большой дозы излучения к мишени внутри тела пациента за одну или несколько фракций и характеризующиеся резким спадом (градиентом) дозы на границе облучаемого объема. Современным методом проведения стереотаксического облучения интракраниальных образований является радиохирurgia (СРХ) с использованием радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож».

Ограничением к проведению стандартной однофракционной радиохирургии в самостоятельном виде являются размеры метастаза более 3 см в диаметре и/или наличие выраженного перифокального отека и масс-эффекта со смещением срединных структур головного мозга, так как в этих случаях имеется высокий риск нарастания отека в течение нескольких недель после сеанса облучения.

Таким образом, в случаях превышения допустимых размеров новообразования и/или осложненного его течения, хирургическое удаление является обязательным компонентом лечения, однако должно быть дополнено методами, позволяющими снизить риск локального рецидива без ухудшения качества жизни пациентов. Одним из перспективных направлений в решении вышеобозначенных задач является разработка метода неoadьювантного стереотаксического облучения (НСРХ).

Данные, имеющиеся на сегодняшний день в литературе, ограничены и демонстрируют различные подходы и результаты использования этого метода, оставляя нерешенными вопросы о показаниях, оптимальных дозах и методике хирургической резекции, что требует изучения в рамках проспективного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской

радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках тем научно-исследовательских работ:

– «Разработать и внедрить алгоритм применения стереотаксической радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга у онкологических пациентов», номер госрегистрации 20220323 от 30 октября 2021 г., 2021–2025 гг. (Государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»);

– «Разработать и внедрить стандартизированный комплексный метод лечения резектабельных солитарных метастазов в головном мозге у пациентов с излеченным первичным опухолевым очагом и контролируемым опухолевым процессом», номер госрегистрации 20132066 от 3 января 2013 г., 2013–2017 гг. (Государственная научно-техническая программа «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», подпрограмма «Онкология»).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с резектабельными метастазами в головном мозге путем применения хирургической резекции, неoadьювантной стереотаксической радиохирургии и интраоперационной локальной химиотерапии.

Задачи исследования:

1) в ретроспективном исследовании оценить отдаленные результаты комплексного лечения единичных резектабельных метастазов в головном мозге с применением хирургической резекции, облучения всего головного

мозга и/или интраоперационной локальной химиотерапии в зависимости от клинических и морфологических факторов;

2) разработать метод лечения единичных резектабельных метастазов в головном мозге с применением неоадьювантной стереотаксической радиохирургии и хирургической резекции;

3) в проспективном исследовании оценить непосредственные результаты использования разработанного метода (его переносимость, структуру и частоту развития хирургических и постлучевых осложнений);

4) оценить отдаленные результаты разработанного метода по показателям кумулятивной инцидентности локального рецидива и общей выживаемости в сравнении со стандартным подходом (хирургическое лечение и адьювантное облучение всего головного мозга).

Объект исследования: пациенты, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2011–2022 гг. было проведено комплексное лечение по поводу метастатического поражения головного мозга.

Предмет исследования: непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения при метастатическом поражении головного мозга.

Научная новизна

– Разработан и научно обоснован метод неоадьювантной стереотаксической радиохирургии у пациентов с резектабельными метастазами в головном мозге, позволяющий повысить уровень 3-летнего локального контроля на 33,9%, а 3-летнюю выживаемость на 9,7% по сравнению со стандартной методикой (хирургическая резекция и адьювантное облучение всего головного мозга).

– Оценены непосредственные и отдаленные результаты применения неоадьювантной стереотаксической радиохирургии и определены факторы, влияющие на эффективность метода.

– Проведен анализ влияния применяемых доз неоадьювантной стереотаксической радиохирургии на показатели выживаемости и локального контроля, а также на вероятность развития осложнений.

– Проанализированы результаты применения интраоперационной локальной химиотерапии у пациентов с резектабельными метастазами в головном мозге в зависимости от клинических и морфологических факторов.

Положения, выносимые на защиту

1) Проведение комплексного лечения с применением хирургической резекции, облучения всего головного мозга и/или интраоперационной локальной химиотерапии при метастазах в головном мозге у пациентов с контролируемым экстракраниальным процессом вне зависимости от морфологии первичной опухоли обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты: медиана общей выживаемости составила 18,8 месяца; 3-летняя, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $31,1 \pm 3,4\%$, $19,2 \pm 3,2\%$ и $17,0 \pm 3,5\%$ соответственно. Независимыми факторами, ассоциированными с показателем общей выживаемости, являлись возраст пациента ($p = 0,03$), факт продолжения локальной терапии в головном мозге при дальнейшем прогрессировании ($p = 0,001$), а также проведение интраоперационной локальной химиотерапии с цисплатином у пациентов, оперированных по поводу метастазов немелкоклеточного рака легкого ($p = 0,006$).

2) Разработанный метод лечения пациентов с интракраниальными метастазами, заключающийся в проведении на первом этапе сеанса радиохирургии с последующей резекцией крупных (более 3 см в диаметре) очагов, характеризуется удовлетворительной переносимостью и не сопровождается увеличением риска развития осложнений по сравнению со стандартным методом: ранняя токсичность выше II ст. зарегистрирована в 1,4% случаев, послеоперационные осложнения III ст. по Clavien-Dindo отмечались в 1,4%, а II ст. – в 4,3% ($p = 0,4$).

3) Проведение лечения по разработанному методу позволяет повысить уровень 3-летнего локального контроля на 33,9% ($p = 0,0001$), а 3-летнюю выживаемость на 9,7% ($p = 0,01$) по сравнению со стандартной методикой (хирургическая резекция и облучение всего головного мозга). Применение доз излучения в диапазоне 18–20 Гр по сравнению с дозами 13–17 Гр на подвергшиеся резекции метастазы статистически значимо улучшает локальный контроль ($p = 0,04$) при сопоставимой частоте послеоперационных осложнений ($p = 0,7$) и не сопровождается явлениями поздней токсичности III ст. (радионекрозом).

Личный вклад соискателя ученой степени в результаты диссертации

Личный вклад автора в выполнении диссертационного исследования состоял в следующем:

- обоснование темы исследования совместно с руководителем работы, участие в составлении исследовательских протоколов;
- выполнение патентно-информационного поиска и аналитического обзора литературы по проблеме исследования;
- определение цели и задач исследования;
- оперативное лечение и курация пациентов, получавших комплексное лечение по поводу метастатического поражения головного мозга;
- обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных пациентов, страдающих метастатическим поражением головного мозга и проходивших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова;
- осуществление динамического наблюдения за пациентами;
- статистическая обработка материала, оформление результатов исследования;
- подготовка и публикация результатов исследования в научных изданиях;
- участие в подготовке инструкции по применению;
- оформление диссертационной работы, выводов и практических рекомендаций.

Общий объем участия автора – 75%.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Комплексный метод лечения резектабельных одиночных метастазов в головном мозге» [14]. Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 2, 3, 5].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях:

1) Научная сессия БГМУ, посвященная Дню медицинской науки, 25 января 2022 г., г. Минск, Республика Беларусь.

2) Научная сессия БГМУ, посвященная Дню медицинской науки, 26 января 2023 г., г. Минск, Республика Беларусь.

3) XIV Международный конгресс «Невский радиологический форум – 2023», 7–8 апреля 2023 г., г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

4) XXII Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения», 13–14 апреля 2023 г., г. Санкт-Петербург, Российская Федерация.

5) Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения злокачественных новообразований», 2 июня 2023 г., г. Витебск, Республика Беларусь.

Разработанный метод лечения внедрен в практику в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», УЗ «Могилевский областной онкологический диспансер», УЗ «Гродненская университетская клиника», УЗ «Брестский областной онкологический диспансер».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, 8 тезисов докладов научных конференций, 1 инструкция по применению, утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Всего имеется 5 публикаций по теме диссертации, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий. Общий объем опубликованных статей – 2,2 авторских листа. Общий объем участия автора – 80%.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 80 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в трех главах, заключения, а также списка использованных источников, включающего 164 литературных источника, 14 публикаций соискателя. Работа содержит 11 таблиц, иллюстрирована 21 рисунком.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили данные о 266 пациентах, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2011–2022 гг. было проведено лечение по поводу МПГМ.

Материалом для ретроспективного анализа отдаленных результатов комплексного лечения МПГМ с применением хирургической резекции, ОВГМ и/или ИЛХ послужили данные 196 пациентов, пролеченных в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2011 по 2020 г. Общее количество метастазов в головном мозге у одного пациента не превышало 3 и имелась возможность хирургического лечения, что определялось доступностью метастазов и отсутствием противопоказаний к анестезиологическому пособию. Всем пациентам было проведено радикальное лечение по поводу первичной опухоли либо имелись резервы лечения. Допускалось наличие экстракраниальных метастазов при возможности проведения системной терапии.

У 47 (24,0%) пациентов, из числа входящих в ретроспективный анализ, проводилась ИЛХ путем имплантации в ложе удаленных метастазов иммобилизованной на окисленной целлюлозе цис-диаминдихлорплатины (лекарственное средство «Цисплацел», производитель УНП РУП «Унитехпром БГУ») с черепицеобразным покрытием всех стенок полости резекции. Имплантация препарата осуществлялась после проведения гемостаза в полости резекции. Стандартное количество используемых салфеток размером 1,5х1,5 см составляло 20 штук, при малом размере полости резекции использовалось меньшее количество салфеток. Доза цисплатина во всех случаях не превышала 45 мг.

В рамках проспективного исследования проведена разработка и изучение непосредственных и отдаленных результатов применения метода НСРХ. Материалом для исследования послужили данные 70 пациентов, которым проводилась НСРХ с последующей хирургической резекцией церебральных метастазов в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в период с 2018 по 2022 г.

Критериями включения пациентов в исследование было наличие 1–2 церебральных метастазов диаметром более 3 см, требовавших проведения хирургической резекции ввиду размера опухоли, оказываемого масс-эффекта либо выраженного перифокального отека. Общее количество церебральных метастазов у одного пациента не превышало 10, при этом отсутствовал активный экстракраниальный опухолевый процесс или при системном прогрессировании имелись резервы терапии. У всех пациентов был гистологически верифицирован диагноз рака, меланомы либо саркомы. В исследование не включались пациенты с мелкоклеточным раком легкого.

Из проспективного исследования исключались пациенты с наличием экстренных или срочных показаний к хирургическому вмешательству, при

противопоказаниях к проведению магнитно-резонансной томографии (МРТ), с проведенной ранее лучевой терапией на весь головной мозг по поводу церебральных метастазов, а также пациенты с наличием менингеального поражения на момент включения в исследование. Все пациенты дали информированное согласие на лечение.

Историческая группа контроля была сформирована из числа пациентов, вошедших в ретроспективное исследование. В группу было включено 70 пациентов, которым проводилась стандартная терапия (хирургическая резекция с последующим ОВГМ) в период с 2012 по 2018 г. Условием включения было наличие доступной нейровизуализации до и после операции.

Методика НСРХ заключалась в однократном локальном высокодозном облучении метастаза на аппарате «Gamma Knife Perfexion» (Elekta, Швеция) с последующей хирургической резекцией опухоли в ближайшие 24–48 часов.

После фиксации навигационной стереотаксической рамы пациенту выполнялась МРТ с контрастным усилением двойной дозой препаратов гадолиния. Для планирования облучения использовался режим T1-взвешенных аксиальных изображений с толщиной томографического слоя 1 мм, при необходимости также могли применяться другие режимы МРТ. После оконтуривания метастазов и критических органов определялась предписанная доза с учетом размера образований и их положения относительно критических структур. Использовались дозы от 13,0 до 20,0 Гр, при этом средняя доза облучения составила 17,0 Гр. Выбор предписанной дозы осуществлялся на основании объема здорового мозга, получившего дозу 12 Гр. Для всех очагов, подлежащих удалению, краевая доза изначально составляла 18 Гр по 50% изодозе. Далее осуществлялась оценка лучевой нагрузки на нормальные ткани мозга. Допустимым объемом мозга, получившим дозу 12 Гр, считалось 15 см³. При превышении этого объема краевая доза снижалась, но всегда составляла не менее 15 Гр. Если объем мозга, получивший дозу 12 Гр, составлял менее 15 см³, краевая доза повышалась, но не более 20 Гр. При планировании хирургического вмешательства в навигационную станцию загружались данные полученного накануне МРТ.

Все дополнительные церебральные метастазы, выявленные по данным МРТ с двойной дозой контрастирования, подвергались СРХ по стандартной методике с использованием доз, рекомендованных RTOG 90-05.

Контроль после лечения включал периодическое физикальное обследование пациентов с участием нейрохирурга, радиационного онколога, невролога, а также специалиста по профилю первичной опухоли. МРТ головного мозга с контрастным усилением выполнялось каждые 3 месяца

(либо по показаниям в более ранние сроки). Непосредственная эффективность лечения оценивалась в соответствии с критериями RECIST.

Учет послеоперационных осложнений был проведен по классификации Clavien-Dindo с выделением конкретной степени тяжести для каждого из развившихся осложнений. Постлучевые осложнения учитывались в соответствии со шкалой токсичности RTOG/EORTC для центральной нервной системы. Отдельно в основной группе изучена частота развития радионекроза. Для диагностики данного лучевого повреждения применялась МРТ.

При возникновении у пациентов основной и контрольной групп локальных рецидивов и/или появлении новых интракраниальных метастазов при возможности применялось повторное оперативное вмешательство либо СРХ. В качестве спасительной терапии в случае диссеминированного поражения головного мозга и оболочек в основной группе использовалось ОБГМ. При непереносимости специального лечения назначалась симптоматическая терапия.

В исследовании был принят уровень значимости $p = 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 10. и SPSS V. 23.

Анализ отдаленных результатов лечения метастатического поражения головного мозга с использованием хирургической резекции, облучения всего головного мозга и/или интраоперационной локальной химиотерапии

Медиана ОБ составила 18,8 месяца, 3-летняя, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $31,1 \pm 3,4\%$, $19,2 \pm 3,2\%$ и $17,0 \pm 3,5\%$ соответственно. Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОБ 32,5 месяца, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $17,3 \pm 9,9\%$ и $17,3 \pm 9,9\%$ соответственно), рака молочной железы (медиана ОБ 19,9 месяца, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $23,3 \pm 7,1\%$ и $17,5 \pm 7,3\%$ соответственно), а также рака легкого (медиана ОБ 18,8 месяца, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $21,4 \pm 5,9\%$ и $21,4 \pm 5,9\%$ соответственно). Статистически значимых различий в ОБ при проведении попарного сравнения между группами пациентов в зависимости от первичного очага не выявлено ($p = 0,08$).

По данным мультифакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса независимыми факторами, ассоциированными с показателем ОБ, являлись возраст пациента менее 65 лет ($p_{\text{Cox}} = 0,028$), факт продолжения локальной терапии ($p_{\text{Cox}} = 0,001$) и применение ИЛХ ($p_{\text{Cox}} = 0,045$).

Согласно полученным данным, при продолжении локального лечения по поводу рецидивов и новых метастазов (повторные операции, СРХ) медиана ОВ составила 26,8 месяца, без лечения – 14,0 месяца ($p = 0,003$).

Отдельно проведено исследование влияния ИЛХ на ОВ в зависимости от первичного источника. По результатам подгруппового анализа выявлено статистически значимое повышение ОВ в подгруппе пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого: так, при применении локальной химиотерапии медиана ОВ составила 48,1 месяца, а без лечения – 14,3 месяца ($p = 0,006$) (рисунок 1).

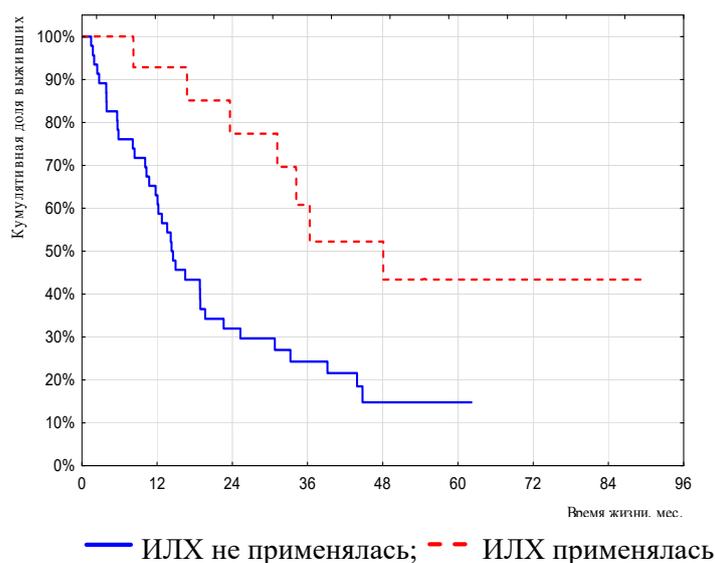


Рисунок 1 – Зависимость ОВ от применения ИЛХ в подгруппе пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого

Для других типов первичных опухолей (рак молочной железы, меланома, рак почки и смешанная группа) значимого повышения ОВ при применении ИЛХ выявлено не было.

Анализ непосредственных результатов лечения метастатического поражения головного мозга с использованием неадьювантной стереотаксической радиохирургии

В основной группе лечение осуществлялось в соответствии с разработанной методикой НСРХ, в контрольной группе ОВГМ выполнялось по схеме 10 фракций / 3 Гр за фракцию.

Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по основным показателям. Однако в исследуемой группе среднее количество метастазов у одного пациента превышало сходный показатель в контрольной группе (1,84 в сравнении с 1,24, $p = 0,01$). Кроме того, в группе НСРХ чаще встречались

метастазы радиорезистентных опухолей (меланома и рак почки). Указанные факторы могут характеризовать основную группу как прогностически менее благоприятную, однако статистически значимая разница в оцениваемых показателях не достигнута.

При локальном интракраниальном прогрессировании после проведенного лечения (рецидив в полости резекции либо появление новых метастазов), повторное хирургическое вмешательство проводилось 2 пациентам в исследуемой группе (2,9%) и 14 пациентам (20,0%) в контрольной группе ($p = 0,001$). Повторное СРХ в исследуемой группе проводилось у 29 пациентов (41,4%), а в контрольной группе – у 7 пациентов (10,0%, $p = 0,0001$). В целом продолжение локальной терапии в головном мозге (последующие хирургические вмешательства и СРХ) осуществлялось в 44,3% случаев в исследуемой группе и в 30,0% в контрольной ($p = 0,08$). При развитии менингеального поражения в группе НСРХ использовалось ОВГМ, а в контрольной группе проводилась симптоматическая терапия. В послеоперационном периоде системное лечение получали 78,6% пациентов в исследуемой группе и 67,1% пациентов в контрольной группе ($p = 0,13$).

Большинство пациентов основной группы удовлетворительно перенесли лечение по разработанному методу. Макроскопически полная резекция метастаза по данным послеоперационного МРТ выполнена у 90,5% пациентов, в то время как у 7 пациентов (9,5%) на первом послеоперационном контроле выявлялись очаги накопления контрастного препарата в полости резекции, оцениваемые как остаточная опухоль. В контрольной группе остаточная опухоль определялась у 6 пациентов (8,6%, $p = 1,0$).

При анализе числа осложнений статистически значимой разницы в исследуемой и контрольной группах выявлено не было ($p = 0,4$), а периоперационная летальность в обеих группах отсутствовала. При сравнении обеих групп по количеству осложнений по классификации Clavien-Dindo, статистически значимой разницы в частоте осложнений более III степени тяжести выявлено не было ($p = 0,2$).

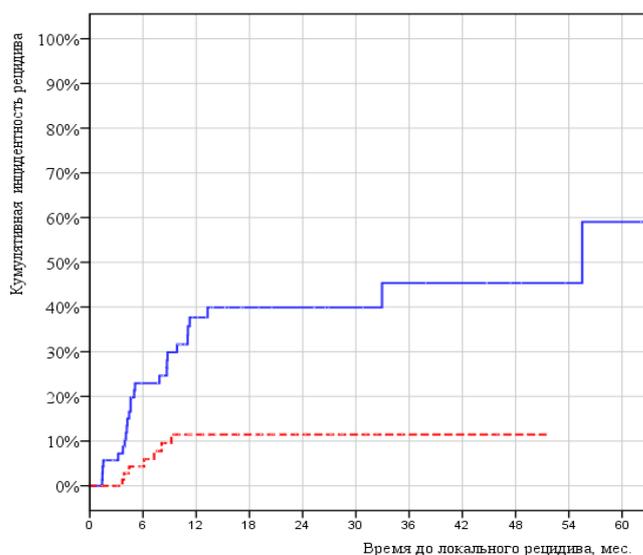
За период наблюдения у 1 пациентки развилась острая нейротоксичность IV ст., у остальных пациентов не наблюдалось острой постлучевой токсичности выше II ст.

Анализ отдаленных результатов лечения метастатического поражения головного мозга с использованием неoadьювантной стереотаксической радиохирургии

Медиана наблюдения в общей когорте (140 пациентов) составила 28,3 месяца. Медиана ОВ в основной группе составила 23,2 месяца, в то время как

в контрольной группе – 15,2 месяца ($p = 0,01$). 1-годовалая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость в основной группе составила $74,0 \pm 5,8\%$, $45,4 \pm 8,6\%$ и $36,2 \pm 9,1\%$ соответственно. В контрольной группе 1-годовалая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость составила $59,5 \pm 5,9\%$, $31,5 \pm 5,6\%$ и $26,5 \pm 5,4\%$.

Кумулятивная инцидентность (КИ) локальных рецидивов в сроки 6 и 12 месяцев в основной группе составила $4,3 \pm 2,4\%$ и $11,5 \pm 4,1\%$ соответственно, в контрольной группе – $23,0 \pm 5,2\%$ и $37,7 \pm 6,3\%$ соответственно ($p = 0,0001$). Для 24 и 36 месяцев КИ локальных рецидивов в основной группе составила $11,5 \pm 4,1\%$ и $11,5 \pm 4,1\%$, в контрольной – $39,9 \pm 6,5\%$ и $45,4 \pm 7,9\%$ (рисунок 2).



— контрольная группа; - - основная группа

Рисунок 2 – КИ локального рецидива в основной и контрольной группах

КИ менингеального поражения в сроки 12 и 24 месяца в основной группе составила $5,1 \pm 2,9\%$ и $11,1 \pm 5,0\%$, а в контрольной группе – $9,8 \pm 3,8\%$ и $9,8 \pm 3,8\%$ соответственно ($p = 0,8$).

КИ появления новых метастазов в сроки 6, 12 и 24 месяца в основной группе составила $15,0 \pm 4,4\%$, $37,1 \pm 6,4\%$ и $55,5 \pm 7,6\%$ соответственно. При этом, в контрольной группе – $10,5 \pm 3,7\%$, $24,6 \pm 5,9\%$ и $32,0 \pm 6,7\%$ ($p = 0,007$). В целом общая доля пациентов с прогрессированием процесса в головном мозге после проведения первичного лечения при 1-годовалом периоде наблюдения составила для основной группы $44,8 \pm 6,5\%$, а для контрольной – $54,1 \pm 6,6\%$ ($p = 0,9$).

С целью исследования взаимосвязи дозы облучения при НСРХ и степени локального контроля нами проведен ROC-анализ, в который вошли данные 54 пациентов из проспективной когорты. При использовании доз излучения в диапазоне 18–20 Гр по сравнению с дозами 13–17 Гр достигнут статистически

значимо лучший локальный контроль ($p = 0,04$) без увеличения частоты послеоперационных осложнений ($p = 0,7$). Явлений поздней токсичности III степени тяжести (радионекроза) ни в одной из групп не наблюдалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1) Проведение комплексного лечения, включающего хирургическую резекцию, ОВГМ и/или ИЛХ, при метастазах в головном мозге у пациентов с контролируемым экстракраниальным процессом вне зависимости от вида первичной опухоли обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты: медиана ОВ составила 18,8 месяца; 3-летняя, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $31,1 \pm 3,4\%$, $19,2 \pm 3,2\%$ и $17,0 \pm 3,5\%$ соответственно. По данным многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса независимыми факторами, ассоциированными с показателем ОВ, являлись возраст пациентов до 65 лет ($p_{\text{Cox}} = 0,03$), факт продолжения локальной терапии в головном мозге при дальнейшем прогрессировании ($p_{\text{Cox}} = 0,001$), а также проведение ИЛХ с цисплатином ($p_{\text{Cox}} = 0,045$) [3, 5, 10].

2) Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 32,5 месяца, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $17,3 \pm 9,9\%$ и $17,3 \pm 9,9\%$ соответственно), рака молочной железы (медиана ОВ 19,9 месяца, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $23,3 \pm 7,1\%$ и $17,5 \pm 7,3\%$ соответственно), а также немелкоклеточного рака легкого (медиана ОВ 18,8 месяца, 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $21,4 \pm 5,9\%$ и $21,4 \pm 5,9\%$ соответственно). Медианы ОВ пациентов с меланомой и другими опухолями составили 11,0 и 15,3 месяцев соответственно. 5-летняя и 7-летняя выживаемость у пациентов с метастазами меланомы составила $23,8 \pm 9,3\%$ и $23,8 \pm 9,3\%$ соответственно, а 5-летняя выживаемость у пациентов с метастазами других опухолей – $6,3 \pm 4,3\%$. Статистически значимых различий в ОВ при проведении попарного сравнения между группами пациентов в зависимости от первичного очага не выявлено ($p = 0,08$) [3, 8, 9, 10].

3) Использование локального цитостатического лекарственного средства с цисплатином у пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого обеспечивает статистически значимое повышение ОВ. Медиана ОВ при использовании ИЛХ составила 48,1 месяца в сравнении с 14,3 месяца в подгруппе без ИЛХ ($p_{\text{log-rank}} = 0,006$) [3, 10].

4) Разработанный метод лечения пациентов с интракраниальными метастазами, заключающийся в проведении на первом этапе сеанса

радиохирургии с последующей резекцией крупных (более 3 см в диаметре) очагов, характеризуется удовлетворительной переносимостью: ранняя токсичность выше II ст. зарегистрирована лишь в 1,4% случаев. Проведение лечения по разработанному методу не сопровождается увеличением риска развития хирургических осложнений по сравнению со стандартным методом ($p = 0,4$): послеоперационные осложнения III ст. по Clavien-Dindo отмечались в 1,4%, а II ст. – в 4,3% [1, 4, 6, 11, 12, 13].

5) Применение НСРХ при крупных (более 3 см) интракраниальных метастазах позволяет значительно повысить локальный контроль – показатель 3-летней КИ рецидива составил 11,5% в сравнении с 45,4% в контрольной группе ($p = 0,0001$) [1, 4, 6, 11, 12].

6) Проведение лечения по разработанному методу позволяет повысить 3-летнюю выживаемость на 9,7% ($p = 0,01$). Доля пациентов с интракраниальным прогрессированием в обеих группах статистически не различается, вместе с тем 1-годовая бессобытийная выживаемость пациентов из группы НСРХ составила $89,3 \pm 4,2\%$, а в контрольной группе – $73,5 \pm 5,6\%$ ($p = 0,03$) [1, 4, 6, 13].

7) Использование доз излучения в диапазоне 18–20 Гр по сравнению с дозами 13–17 Гр при НСРХ церебральных метастазов статистически значимо улучшает локальный контроль ($p = 0,04$) при сопоставимой частоте осложнений ($p = 0,7$) и не сопровождается явлениями поздней токсичности III ст. (радионекрозом) [2, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Лечение метастатического поражения головного мозга с применением локальной химиотерапии

Лечение метастатического поражения головного мозга с применением ИЛХ проводится у пациентов с метастазами немелкоклеточного рака легкого и включает хирургическую резекцию метастаза с интраоперационной имплантацией лекарственного средства «Цисплацел» и последующим ОВГМ по схеме 10 фракций / 3 Гр за фракцию.

Данное лечение проводится пациентам с МПГМ, при соответствии следующим критериям:

– количество метастазов в головном мозге не более 3 с возможностью хирургического лечения (доступность опухоли, отсутствие противопоказаний к анестезиологическому пособию);

- проведенное радикальное лечение по поводу первичной опухоли, либо наличие резервов лечения;
- отсутствие экстракраниальных метастазов, либо возможность системной терапии при их наличии;
- принадлежность к I и II классам по шкале RPA.

Разработанный метод изложен в инструкции по применению «Комплексный метод лечения резектабельных одиночных метастазов в головном мозге» [14] и внедрен в практическую деятельность в учреждениях здравоохранения.

Лечение метастатического поражения головного мозга с применением неоадьювантной стереотаксической радиохирургии

НСРХ проводится пациентам с МПГМ, при соблюдении следующих условий:

- наличие 1–2 церебральных метастазов диаметром более 3 см, требующих проведения хирургической резекции ввиду размера опухоли, оказываемого масс-эффекта либо выраженного перифокального отека; при этом имеется возможность оперативного вмешательства (отсутствуют противопоказания к анестезиологическому пособию, опухоль хирургически доступна);
- общее количество церебральных метастазов у одного пациента не превышает 10;
- отсутствует активный экстракраниальный опухолевый процесс либо имеются резервы терапии, при системном прогрессировании;
- гистологически верифицирован диагноз рака, меланомы либо саркомы.

Метод НСРХ не применяется в следующих ситуациях:

- при мелкоклеточном раке легкого;
- при наличии экстренных или срочных показаний к хирургическому вмешательству;
- при противопоказаниях к выполнению МРТ;
- пациентам с проведенной ранее лучевой терапией на весь головной мозг по поводу церебральных метастазов;
- при наличии менингеального поражения.

При планировании сеанса НСРХ подводимые на метастатические очаги дозы определяются в соответствии с размерами очагов, учитывая дозовые нагрузки на здоровую ткань мозга, ствол головного мозга и зрительные пути. Предпочтительно использование доз излучения в диапазоне 18–20 Гр [4].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1. Результаты комбинированной терапии метастатического поражения головного мозга с применением предоперационной радиохирургии / А. Г. Чиж, О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, И. И. Минайло, С. Л. Поляков // *Здравоохранение*. – 2022. – № 11. – С. 51–59.

2. Влияние доз облучения на результаты предоперационной радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга / А. Г. Чиж, О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, И. И. Минайло, О. А. Новосельская, Ю. Н. Грачёв // *Евраз. онколог. журн.* – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 229–239.

3. Эффективность комбинированной терапии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга / А. Г. Чиж, А. Г. Жуковец, П. Д. Демешко, Ю. Н. Грачёв, С. Л. Поляков // *Опухоли головы и шеи*. – 2023. – Т. 13, № 1. – С. 10–18.

4. Чиж, А. Г. Неoadьювантная стереотаксическая радиохирургия при метастатическом поражении головного мозга / А. Г. Чиж // *Онколог. журн.* – 2023. – Т. 17, № 2. – С. 57–66.

5. Чиж, А. Г. Результаты лечения пациентов с резектабельными интракраниальными метастазами / А. Г. Чиж, П. Д. Демешко, О. А. Гиземова // *Вестник ВГМУ*. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 66–77.

Тезисы докладов и материалы конференций

6. Предоперационная стереотаксическая радиохирургия при метастатическом поражении головного мозга у онкологических пациентов / О. А. Гиземова, И. И. Минайло, О. А. Новосельская, А. Г. Чиж, И. И. Штуро, П. Д. Демешко // *Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г.* – [Опубл. в журн.] *Онколог. журн.* – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 14–15.

7. Отдаленные результаты радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга на гамма-ноже / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, О. А. Новосельская, А. Г. Чиж, И. И. Штуро // *Научно-практические аспекты современной онкологии : материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г.* – [Опубл. в журн.] *Онколог. журн.* – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 15.

8. Локальная химиотерапия в комплексном лечении резектабельных одиночных метастазов в головном мозге / А. Г. Жуковец, Ю. Н. Грачёв, И. А. Семак, А. Г. Чиж // *Научно-практические аспекты современной*

онкологии : материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры онкологии БелМАПО, Минск, 12 ноября 2020 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2020. – Т. 14, № 4, прил. – С. 33–34.

9. Клинико-рентгенологические особенности резектабельных метастазов в головном мозге / А. Г. Чиж, Ю. Н. Грачёв, П. Д. Демешко, А. Г. Жуковец // XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Нур-Султан, 27–29 апреля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. – С. 183.

10. Локальная химиотерапия при метастатическом поражении головного мозга / А. Г. Чиж, Ю. Н. Грачёв, П. Д. Демешко, А. Г. Жуковец // XIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии : тезисы, Нур-Султан, 27–29 апреля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Евраз. онколог. журн. – 2022. – Т. 10, № 2, прил. – С. 184.

11. Результаты применения неoadьювантной стереотаксической радиохирургии в комбинированной терапии церебральных метастазов / А. Г. Чиж, О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, Ю. Н. Грачёв, И. И. Минайло, Е. А. Степанович // Невский радиологический форум – 2023 : тезисы XIV Международного конгресса, Санкт-Петербург, 7–8 апреля 2023 г. – [Опубл. в журн.] Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – № 5. – С. 151–152.

12. Демешко, П. Д. Отдаленные результаты радиохирургии крупных церебральных метастазов / П. Д. Демешко, О. А. Гиземова, А. Г. Чиж // Невский радиологический форум – 2023 : тезисы XIV Международного конгресса, Санкт-Петербург, 7–8 апреля 2023 г. – [Опубл. в журн.] Лучевая диагностика и терапия. – 2023. – № 5. – С. 145–146.

13. Неoadьювантная стереотаксическая радиохирургия крупных церебральных метастазов / А. Г. Чиж, О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, Ю. Н. Грачёв, Д. А. Багринцев, И. С. Фоменков, В. А. Наледько // Поленовские чтения : тезисы XXII Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 13–14 апреля 2023 г. – [Опубл. в журн.] Рос. нейрохирургический журн. им. проф. А. Л. Поленова. – 2023. – Т. XV, спец. вып. – С. 237.

Инструкция по применению

14. Комплексный метод лечения резектабельных одиночных метастазов в головном мозге : инструкция по применению № 087–1017 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.11.2017 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: А. Г. Жуковец, Ю. Н. Грачёв, И. А. Семак, А. И. Радченко, А. Г. Чиж. – Минск, 2017. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Чыж Андрэй Георгіевіч

Комплекснае лячэнне метастазаў у галаўным мозгу з выкарыстаннем інтраоперацыйнай лакальнай хіміятэрапіі і неаад'ювантнай стэрэатаксічнай радыехірургіі

Ключавыя словы: метастатычнае паражэнне галаўнога мозга (МПГМ), інтраоперацыйная лакальная хіміятэрапія (ІЛХ), Гама-нож, неаад'ювантная стэрэатаксічная радыехірургія (НСРХ).

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння пацыентаў з рэзектабельнымі метастазаў у галаўным мозгу шляхам выкарыстання хірургічнай рэзекцыі, НСРХ і ІЛХ.

Матэрыял і метады даследавання: у рэтраспектыўным даследаванні праведзены аналіз аддаленых вынікаў комплекснага лячэння МПГМ у 196 пацыентаў, пры гэтым у 47 пацыентаў выкарыстоўвалася ІЛХ. У рамках праспектыўнага даследавання на кагорце з 70 пацыентаў праведзена распрацоўка і вывучэнне метада НСРХ. Групу гістарычнага кантролю склалі 70 пацыентаў, якім было праведзена стандартнае лячэнне (хірургічная рэзекцыя і апраменьванне ўсяго галаўнога мозга).

Вынікі і іх навізна: правядзенне комплекснага лячэння МПГМ у пацыентаў з кантраляваным экстракраніяльным пухлінным працэсам забяспечвае задавальняючыя аддаленыя вынікі: медыяна агульнай выжывальнасці склала 18,8 месяца, 5-гадовая і 7-гадовая выжывальнасць – $19,2 \pm 3,2\%$ і $17,0 \pm 3,5\%$ адпаведна. Паказана, што правядзенне ІЛХ з цысплацінам у пацыентаў, аперыраваных з прычыны метастазаў нямелкаклетачнага раку лёгкіх, з'яўляецца незалежным фактарам, асацыіраваным з паказчыкам агульнай выжывальнасці ($p = 0,006$). Выяўлена, што правядзенне лячэння па распрацаваным метадазе НСРХ дазваляе павысіць узровень 3-гадовага лакальнага кантролю на $33,9\%$ ($p = 0,0001$), а 3-гадовую выжывальнасць на $9,7\%$ ($p = 0,01$) у параўнанні са стандартным метадам без павелічэння рызыкі пасляоперацыйных ускладненняў ($p = 0,4$). Ужыванне пры НСРХ доз выпраменьвання ў дыяпазоне 18–20 Гр у параўнанні з дозамі 13–17 Гр паляпшае лакальны кантроль ($p = 0,04$) пры параўнальнай частаце пасляоперацыйных ускладненняў ($p = 0,7$) і не суправаджаецца радыенякрозаў.

Ступень выкарыстання: вынікі працы ўкаранёны ў практыку ў РНПЦ анкалогіі і медыцынскай радыялогіі імя М.М. Аляксандрава.

Галіна прымянення: анкалогія, нейрахірургія, прамянёвая тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Чиж Андрей Георгиевич

Комплексное лечение метастазов в головном мозге с использованием интраоперационной локальной химиотерапии и неoadьювантной стереотаксической радиохирургии

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга (МППМ), интраоперационная локальная химиотерапия (ИЛХ), Гамма-нож, неoadьювантная стереотаксическая радиохирургия (НСРХ).

Цель исследования: повысить эффективность лечения пациентов с резектабельными метастазами в головном мозге путем применения хирургической резекции, НСРХ и ИЛХ.

Материал и методы исследования: в ретроспективном исследовании проведен анализ отдаленных результатов комплексного лечения МППМ у 196 пациентов, из их числа у 47 пациентов применялась ИЛХ. В рамках проспективного исследования на когорте из 70 пациентов проведена разработка и изучение метода НСРХ. Группу исторического контроля составили 70 пациентов, которым было проведено стандартное лечение (хирургическая резекция и облучение всего головного мозга).

Результаты и их новизна: проведение комплексного лечения при МППМ у пациентов с контролируемым экстракраниальным опухолевым процессом обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты: медиана общей выживаемости составила 18,8 месяца; 5-летняя и 7-летняя выживаемость – $19,2 \pm 3,2\%$ и $17,0 \pm 3,5\%$ соответственно. Показано, что проведение ИЛХ с цисплатином у пациентов, оперированных по поводу метастазов немелкоклеточного рака легкого, является независимым фактором, ассоциированным с показателем общей выживаемости ($p = 0,006$). Установлено, что проведение лечения по разработанному методу НСРХ позволяет повысить уровень 3-летнего локального контроля на $33,9\%$ ($p = 0,0001$), а 3-летнюю выживаемость на $9,7\%$ ($p = 0,01$) по сравнению со стандартным методом без увеличения риска развития послеоперационных осложнений ($p = 0,4$). Применение при НСРХ доз излучения в диапазоне 18–20 Гр по сравнению с дозами 13–17 Гр улучшает локальный контроль ($p = 0,04$) при сопоставимой частоте послеоперационных осложнений ($p = 0,7$) и не сопровождается радионекрозом.

Степень использования: результаты работы внедрены в практику в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова.

Область применения: онкология, нейрохирургия, лучевая терапия.

SUMMARY

Chyzh Andrey Georgievich

Treatment of brain metastasis with intraoperative local chemotherapy and neoadjuvant stereotactic radiosurgery

Keywords: brain metastasis (BM), intraoperative local chemotherapy (ILC), Gamma Knife, neoadjuvant stereotactic radiosurgery (NSRS).

The aim of the study: to improve the effectiveness of resectable brain metastasis treatment by using surgical resection, NSRS and ILC.

Material and methods: the long-term results of treatment were retrospectively analysed in 196 patients with BM; among them 47 patients were treated by using ILC. 70 patients with BM were included in a prospective non-randomized study where the development and assessment of the results of NSRS were carried out. The historical control group consisted of 70 patients with comparable characteristics who underwent standard therapy for BM (surgical resection and whole brain radiation therapy).

Results and novelty: treatment in patients with BM and controlled extracranial systemic disease was characterized by satisfactory results: median overall survival was 18.8 months, 5-year and 7-year survival rates were $19.2 \pm 3.2\%$ and $17.0 \pm 3.5\%$ respectively. ILC with cisplatin in patients operated for brain metastasis of non-small cell lung cancer was the independent factor associated with the overall survival ($p = 0.006$). It was found that developed method of NSRS in patients with resectable BM improves 3-year local control level by 33.9% ($p = 0.0001$) and 3-year survival rate by 9.7% ($p = 0.01$) compared with standard therapy without an increase in the postoperative complication risks ($p = 0.4$). Application of radiation doses in the range of 18–20 Gy compared to doses of 13–17 Gy during NSRS for BM statistically significantly improves local control ($p = 0.04$) with comparable incidence of postoperative complications ($p = 0.7$) and is not accompanied by radionecrosis.

Degree of use: the results of the work have been implemented in the N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus.

Scope: oncology, neurosurgery, radiation therapy.

ЧИЖ
Андрей Георгиевич

**КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛОКАЛЬНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ И НЕОАДЪЮВАНТНОЙ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ
РАДИОХИРУРГИИ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.12 – онкология

Подписано в печать 24.01.2024. Формат 60x84¹/₁₆. Цифровая печать.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,2.
Тираж 80 экз. Заказ 1256.

Издатель и полиграфическое исполнение:
государственное учреждение «Национальная библиотека Беларуси».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/398 от 02.07.2014.
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 2/157 от 02.07.2014.

Пр. Независимости, 116, 220114, Минск.
Тел. (+375 17) 293 27 68. Факс (+375 17) 266 37 23. E-mail: edit@nlb.by.