

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

Объект авторского права
УДК 616.831-006-033.2-089.849

ГИЗЕМОВА
Ольга Анатольевна

**АДАПТИВНАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ
ГОЛОВНОГО МОЗГА**

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

Минск 2023

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

Научный руководитель: Поляков Сергей Львович, доктор медицинских наук, директор 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 фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Пархоменко Лариса Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

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

Защита состоится 15 февраля 2023 г. в 14 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, агр. Лесной, E-mail N.Artemova@omr.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», при котором создан совет по защите диссертаций Д 03.12.01.

Автореферат разослан «10» января 2023 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в связи с совершенствованием методов диагностики и улучшением качества противоопухолевой терапии увеличивается продолжительность жизни онкологических пациентов и, как следствие, возрастает частота регистрации метастазов в головном мозге. По данным различных исследований, интракраниальное метастатическое поражение выявляется более чем у 10–20% пациентов с распространенным онкологическим процессом и является одной из основных причин их смерти [Lassman A.B., DeAngelis L.M., 2003; Nayak L., Lee E. Q.P., Wen P.Y., 2012; Nabors L.V. et al., 2014].

Большинство существующих на сегодняшний день противоопухолевых лекарственных средств в данном случае малоэффективно, а хирургическое удаление далеко не всегда возможно в связи с локализацией очагов в зонах, недоступных оперативному вмешательству, распространенностью метастатического процесса либо высоким риском анестезиологического пособия. Облучение всего головного мозга (ОВГМ) остается стандартом лечения при противопоказаниях к хирургической резекции, а также при множественном метастатическом поражении. Этот метод обеспечивает медиану общей выживаемости (ОВ) в среднем около 4 месяцев [Khuntia D. et al., 2006]. При этом качество жизни более длительно живущих пациентов во многих случаях снижается в связи с развитием нейрокогнитивных нарушений.

В последнее время все большую значимость в лечении метастатического поражения головного мозга (МПГМ) приобретает стереотаксическая радиохирургия (СРХ) в связи высоким уровнем локального контроля и низким процентом осложнений. Она применяется в самостоятельном варианте при лечении небольших по объему очагов, в том числе и расположенных в функционально значимых областях мозга, недоступных для хирургического вмешательства. Существенным преимуществом является низкая частота когнитивных нарушений после проведения СРХ в сравнении с ОВГМ [Tallet A.V. et al., 2012; Yamamoto M. et al., 2017].

Кроме того, в ряде случаев СРХ может являться единственным методом спасительной терапии при интракраниальных рецидивах после ранее проведенного ОВГМ, позволяющим увеличить продолжительность жизни компенсированных пациентов, имеющих резервы системного лечения [Chao S. T. et al., 2008].

Особого подхода требует лечение пациентов с крупными церебральными метастазами при противопоказаниях к операции.

Классическая однофракционная СРХ при подведении доз, необходимых для достижения приемлемого уровня локального контроля, сопряжена с высоким риском развития постлучевых повреждений. Стандартно проводимое в таких случаях ОБГМ характеризуется высокой частотой локальных рецидивов [Kondziolka D. et al., 1999] и не ведет к существенному увеличению продолжительности жизни [Gaspar L.E. et al., 2010].

Одним из методов решения этой проблемы может быть адаптивная СРХ (АСРХ), проводимая за несколько фракций с большим временным интервалом и позволяющая подвести высокую дозу в очаг поражения, не увеличивая при этом риск тяжелой нейротоксичности. Имеющиеся на сегодняшний день в литературе данные ограничены и демонстрируют различные варианты и результаты использования данного метода, оставляя дискуссионными вопросы о показаниях, оптимальных дозах и режимах фракционирования, что требует дальнейшего 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 метод лечения пациентов, страдающих первичным и метастатическим раком почки, с использованием стереотаксической лучевой терапии», номер госрегистрации 20192090 от 16 августа 2019 г., 2019–2021 гг. (Государственная научно-техническая программа «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»);
- «Разработать метод адаптивной стереотаксической радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга», номер госрегистрации 20214025 от 20.12.2021, 2021–2022 гг. (инициативная НИР).

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от

22.04.2015 № 166 (пункт 4. Медицина, фармация, медицинская техника: технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, 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, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: повысить эффективность лечения неоперабельных пациентов с метастатическим поражением головного мозга, в том числе после проведенного ранее облучения всего головного мозга, путем использования радиохирургии с применением радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож».

Задачи исследования:

1) в ретроспективном исследовании оценить выживаемость пациентов, страдающих метастатическим поражением головного мозга, после стереотаксической радиохирургии с применением радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож» и определить факторы, влияющие на отдаленные результаты лечения;

2) разработать метод адаптивной стереотаксической радиохирургии у неоперабельных пациентов с крупными метастазами в головном мозге и оценить его переносимость (частоту развития ранних и поздних лучевых осложнений);

3) в проспективном исследовании оценить отдаленные результаты лечения по показателю общей выживаемости после адаптивной стереотаксической радиохирургии по сравнению со стандартным облучением всего головного мозга;

4) оценить переносимость и отдаленные результаты метода реоблучения с использованием стереотаксической радиохирургии с редукцией дозы излучения у пациентов с интракраниальным прогрессирующим, ранее получившим облучение всего головного мозга по поводу его метастатического поражения.

Объект исследования: пациенты, которым в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в 2017–2021 гг. было

проведено лучевое лечение по поводу метастатического поражения головного мозга.

Предмет исследования: непосредственные и отдаленные результаты стереотаксической радиохирургии.

Научная новизна

– Оценены отдаленные результаты применения современной высокотехнологичной лучевой терапии (стереотаксической радиохирургии) у пациентов с метастатическим поражением головного мозга и определены факторы, влиявшие на его эффективность.

– Разработан и научно обоснован метод адаптивной стереотаксической радиохирургии у неоперабельных пациентов с крупными метастазами в головном мозге, позволяющий повысить показатель медианы общей выживаемости с 5,5 до 10,1 месяца по сравнению со стандартным облучением всего головного мозга.

– Доказана возможность проведения реоблучения с использованием стереотаксической радиохирургии с редукцией дозы излучения у пациентов с интракраниальным прогрессированием после облучения всего головного мозга, позволяющего достичь медианы общей выживаемости в 13,0 месяца.

Положения, выносимые на защиту

1) Отдаленные результаты стереотаксической радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга характеризуются относительно удовлетворительными показателями: медиана общей выживаемости составила 12,2 месяца, 1-годовая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,1 \pm 3,5\%$, $30,3 \pm 3,6\%$ и $25,9 \pm 3,9\%$, соответственно. Независимыми факторами, ассоциированными с показателем общей выживаемости, являются первичный очаг ($p_{\text{Cox}} = 0,01$), число метастазов при первой стереотаксической радиохирургии ($p_{\text{Cox}} = 0,02$) и факт проведения повторных сеансов стереотаксической радиохирургии при дальнейшем прогрессировании ($p_{\text{Cox}} = 0,02$). Выполнение повторных сеансов радиохирургии при интракраниальном прогрессировании ассоциировано с продлением жизни пациентов с удовлетворительным общим статусом и возможностью продолжать системную терапию: в случаях проведения одного сеанса стереотаксической радиохирургии медиана общей выживаемости, 1-годовая и 3-летняя выживаемость составили, соответственно 9,8 месяца, $41,1 \pm 4,1\%$ и $20,1 \pm 4,0\%$; двух сеансов – 19,7 месяца, $71,2 \pm 7,4\%$ и $37,9 \pm 9,3\%$, соответственно; трех и более сеансов

стереотаксической радиохирургии – медиана общей выживаемости не достигнута, 1-годовая и 3-летняя выживаемость – $94,7 \pm 5,1\%$ и $55,7 \pm 15,5\%$, соответственно ($p < 0,001$).

2) Разработанный метод лучевого лечения пациентов с нерезектабельными крупными интракраниальными метастазами, заключающийся в облучении в высоких дозах патологического очага за несколько сеансов с адаптацией плана облучения, характеризуется удовлетворительной переносимостью: ранняя токсичность выше II ст. не зарегистрирована, частота поздней токсичности III ст. составила 4,0%. Проведение адаптивной стереотаксической радиохирургии позволяет повысить медиану общей выживаемости по сравнению со стандартным облучением всего головного мозга с 5,5 до 10,1 месяца ($p < 0,001$), при этом показатель 1-годовой и 3-летней кумулятивной инцидентности локальных рецидивов составил, соответственно 24,4% и 43,3%.

3) Проведение реоблучения методом стереотаксической радиохирургии с редукцией дозы излучения у пациентов с прогрессированием злокачественного процесса в головном мозге после проведенного ранее облучения всего головного мозга по поводу его метастатического поражения позволяет достигнуть удовлетворительных отдаленных результатов лечения (медиана общей выживаемости – 13,0 месяца, 1-годовая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,6 \pm 5,3\%$, $22,5 \pm 4,6\%$ и $7,4 \pm 5,8\%$, соответственно), при условии общего компенсированного состояния пациента и наличии резервов для системной терапии экстракраниальных метастазов перед проведением повторного облучения.

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;
- разработка планов лучевого лечения и курация пациентов, получавших СРХ;
- обработка первичной медицинской документации, формирование электронных баз данных пациентов, страдающих МПГМ 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.

Автором в соавторстве разработана инструкция по применению «Метод лечения пациентов, страдающих метастатическим поражением головного мозга, с использованием стереотаксической радиохирургии» [13].

Работа сотрудников, принимавших участие в исследовании, отражена в совместных публикациях [1, 3, 4, 5].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях: XII Международный конгресс «Невский радиологический форум», 7–10 апреля 2021 г., г. Санкт-Петербург, Россия; областная отчетная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии», 23 апреля 2021 г., г. Минск, Беларусь; республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Рак молочной железы: диагностика и лечение», 29 октября 2021 г., г. Минск, Беларусь; республиканская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии и нейрохирургии», 3 декабря 2021 г., г. Минск, Беларусь; республиканская конференция с международным участием «Радиология просветления» 14 декабря 2021 г., г. Минск, Беларусь; республиканская научно-практическая конференция «Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей», 24 декабря 2021 г., г. Минск, Беларусь; XIII Международный конгресс «Невский радиологический форум», 22–23 апреля 2022 г., г. Санкт-Петербург, Россия; XIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 27–29 апреля 2022 г., г. Нур-Султан, Казахстан.

Разработанный метод лечения внедрен в практику в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, 7 тезисов докладов научных конференций, одна 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 – 2,3 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 86 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 218 литературных источников, 13 публикаций соискателя. Работа содержит 7 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили данные о 439 пациентах, которым в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова в 2017–2021 гг. было проведено лучевое лечение по поводу МПГМ.

Изучение отдаленных результатов стандартной стереотаксической радиохирургии

Материалом для анализа послужили данные 243 пациентов с МПГМ, имеющих ≤ 10 церебральных метастазов максимальным диаметром ≤ 3 см. Все пациенты имели статус по шкале Карновского не менее 70%, отсутствовали экстракраниальные метастазы либо имелись резервы системной терапии при экстракраниальном метастатическом процессе. В исследование не включались пациенты, которым ранее было проведено облучение всего головного мозга.

Радиохирургическое лечение осуществлялось на аппарате «Gamma Knife Perfexion» (Elekta, Швеция).

Фиксация навигационной стереотаксической рамы выполнялась в асептических условиях под местной анестезией с помощью четырех титановых шурупов. Топометрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) высокого разрешения проводилась на томографах Magnetom Avanto

(Siemens) и Optima MR 45W (General Electric) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Протокол сканирования включал получение T1-взвешенных изображений в аксиальной плоскости (толщина томографического слоя 1 мм) с контрастным усилением двойной дозой препаратов гадолиния (0,2 ммоль/кг). Планирование облучения осуществлялось на системе Leksell Gamma Plan 10.1.1. Мишенью для СРХ являлись очаги патологического накопления контрастного вещества. Предписанная доза (ПД) определялась размером образований и положением относительно критических структур и составляла 15–24 Гр. При выборе ПД руководствовались рекомендациями RTOG 90-05 [Shaw E. et al., 2000] и учитывали объем здорового мозга, получившего дозу 12 Гр: при размере метастаза до 1 см в диаметре ПД составляла 20–24 Гр; 2–3 см в диаметре – 18–19 Гр; при метастазах в стволе головного мозга – 15–18 Гр.

Комплексная оценка дозиметрического плана проводилась медицинскими физиками и врачами радиационными онкологами, после чего осуществлялся его экспорт в консоль управления аппарата Гамма-нож.

Анализ дозиметрических показателей осуществляли с помощью гистограмм «доза-объем». Планы облучения должны были удовлетворять следующим условиям: нагрузка на здоровую ткань мозга $V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$; нагрузка на ствол головного мозга $V_{12\text{Гр}} \leq 50 \text{ мм}^3$; максимальная доза на зрительные пути не должна превышать 12 Гр, на ствол головного мозга – 18 Гр.

По окончании облучения стереотаксическая рама демонтировалась, места фиксации шурупов обрабатывались антисептиком.

Адаптивная стереотаксическая радиохирургия у пациентов с нерезектабельными крупными метастазами.

Материалом исследования послужили данные 100 пациентов, которые в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова получали лучевое лечение по поводу крупных метастазов в головном мозге в период с 2017 по 2021 г. Из указанного числа случаев 50 включены в проспективное исследование (АСРХ – основная группа). Группой исторического контроля явились 50 пациентов, которым было выполнено стандартное ОВГМ.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: противопоказания к хирургическому лечению либо отказ от него; статус по шкале Карновского $\geq 60\%$; отсутствие экстракраниальной прогрессии либо наличие резерва системного лечения; общее число метастазов ≤ 10 ; размер очагов 2,1–5,0 см в максимальном диаметре; суммарный объем очагов не более 50,0 см³; объем крупного очага 4,0–20,0 см³ для 2-фракционной СРХ; 21,0–50,0 см³ – для 3-фракционной СРХ.

В исследование не включались пациенты, перенесшие облучение по поводу мелкоклеточного рака легкого.

В основной группе методика предлучевой подготовки являлась аналогичной стандартной СРХ. Дозиметрическое планирование выполнялось в соответствии с разработанной схемой реализации метода АСРХ.

В контрольной группе всем пациентам ОВГМ выполнялось по схеме 10 фракций/3Гр за фракцию либо 6 фракций/4 Гр за фракцию.

Степень тяжести лучевых осложнений со стороны центральной нервной системы у пациентов основной группы определялась по шкале токсичности RTOG/EORTC [Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F., 1995].

Отдельно в основной группе изучена частота развития радионекроза. Для диагностики данного лучевого повреждения применялась МРТ.

Непосредственная эффективность лечения (локальный контроль) в основной группе оценивалась в соответствии с критериями RECIST [Eisenhauer E.A. et al., 2009].

Стереотаксическая радиохирургия у пациентов с интракраниальным прогрессирующим метастазом после облучения всего головного мозга

Материалом исследования послужили данные 96 пациентов с МПГМ, которым была проведена интракраниальная стереотаксическая радиохирургия в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период 2017 по 2020 г. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденное данными МРТ наличие локальных и/или дистантных интракраниальных рецидивов после проведенного ранее ОВГМ; статус по шкале Карновского не менее 70%; отсутствие экстракраниального прогрессирования заболевания либо наличие резерва для проведения системной терапии в случае его развития.

Методика предлучевой подготовки при СРХ была аналогична стандартной. Дозиметрическое планирование выполнялось с редукцией дозы на 20–25% с целью снижения риска развития постлучевых осложнений, в результате чего медиана краевой дозы, подведенной на мишень, составляла 15–19 Гр.

Статистический анализ данных и оценка результатов

Для выполнения анализа была сформирована база данных всех включенных в исследование пациентов. При выполнении статистической обработки исходные данные о пациентах деперсонифицировались с сохранением возможности уточнения сведений по исходным данным в случае необходимости.

Представление информации и статистический анализ данных выполнены в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований. Качественные признаки представлены

абсолютными величинами и относительными частотами. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Лиллиефорса (H. Lilliefors) и Шапиро-Уилка (W. Shapiro-Wilk).

Количественные показатели представлены медианой, минимальным и максимальным значениями (разброс значений), либо средним значением \pm стандартное отклонение в зависимости от характера распределения признака.

Данные о статусе пациента уточнялись на основе данных Белорусского карцер-регистра. Статус пациента («жив», «умер») оценивался на момент достижения предельного срока наблюдения. По результатам анализа длительности наблюдения предельный срок наблюдения был определен в 36 месяцев.

Для расчета точечных показателей выживаемости и медианы выживаемости использован метод Каплана-Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank, в трех и более – критерий χ^2 .

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ. В анализе применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки значимости влияния фактора риска на выживаемость использовался критерий Вальда (Wald test). Значимость всей модели определялась по критерию отношения правдоподобия. Были вычислены величины относительного риска, их 95% доверительный интервал и статистические значимости. Переменные со значением $p < 0,1$ были включены в многофакторный анализ.

Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия U Манна – Уитни. Сравнение групп по качественным номинальным и бинарным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости.

В исследовании был принят уровень значимости $p = 0,05$. При решении вопроса об отклонении нулевой гипотезы в пользу альтернативной считалось, что отклонение расчетной статистики от соответствующего распределения с критическим уровнем 0,05 и ниже считалось значимым, и нулевая гипотеза отвергалась. В ином случае предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы.

Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V. 7. и SPSS v.16.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ отдаленных результатов стандартной стереотаксической радиохирургии.

Медиана ОВ составила 12,2 месяца, 1-годовалая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,1 \pm 3,5\%$, $30,3 \pm 3,6\%$ и $25,9 \pm 3,9\%$, соответственно. При проведении сравнительного анализа в качестве изучаемых факторов выступали: пол, возраст пациентов, первичный очаг, число облученных очагов при первой СРХ, число сеансов СРХ, проведение «спасительного» ОВГМ.

По данным мультифакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, независимыми факторами, ассоциированными с показателем ОВ, являлись: первичный очаг ($p_{\text{Сох}} = 0,01$), число метастазов при первой СРХ ($p_{\text{Сох}} = 0,02$) и факт проведения повторных сеансов радиохирургии при дальнейшем прогрессировании ($p_{\text{Сох}} = 0,02$).

Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 18,3 месяца, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – $67,9 \pm 6,3\%$ и $30,1 \pm 7,4\%$, соответственно) и рака молочной железы (медиана ОВ 16,3 месяца, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – $55,2 \pm 8,0\%$ и $43,4 \pm 8,2\%$, соответственно).

Медианы ОВ пациентов с меланомой, раком легкого и другими опухолями составили 9,1, 10,4 и 7,6 месяца, соответственно (1-годовалая и 3-летняя выживаемость, соответственно, $39,5 \pm 7,9\%$ и $17,0 \pm 7,8\%$; $44,5 \pm 7,8\%$ и $17,4 \pm 7,7\%$; $41,5 \pm 8,2\%$ и $17,1 \pm 9,0\%$).

Различия между этими группами пациентов были статистически значимы ($p = 0,01$).

ОВ пациентов с единичным метастазом и одиночными метастазами (2–3) статистически значимо между собой не отличалась (медианы, 1-годовалая и 3-летняя ОВ составили соответственно 13,0 месяца, $56,0 \pm 5,2\%$ и $31,1 \pm 5,7\%$; 13,4 месяца, $53,1 \pm 5,6\%$ и $30,8 \pm 6,2\%$, $p = 0,07$), при этом получена статистически значимая разница в показателе по сравнению с подгруппой пациентов с множественным поражением головного мозга (медиана, 1-годовалая и 3-летняя ОВ составили, соответственно, 7,3 месяца, $35,8 \pm 5,5\%$ и $14,0 \pm 7,3\%$; $p_{\text{единичный против множественных}} = 0,01$, $p_{\text{одиночные против множественных}} = 0,03$).

Проведение повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании позволяет значительно продлить жизнь пациентов с удовлетворительным общим статусом и возможностью продолжать системную терапию: в случаях проведения одного сеанса СРХ медиана ОВ, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость составили, соответственно, 9,8 месяца,

41,1 ± 4,1% и 20,1 ± 4,0%; 2 сеансов – 19,7 месяца, 71,2 ± 7,4% и 37,9 ± 9,3%, соответственно; трех и более сеансов СРХ – медиана ОВ не достигнута, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – 94,7 ± 5,1% и 55,7 ± 15,5%, соответственно (p < 0,001).

Адаптивная стереотаксическая радиохирургия у неоперабельных пациентов с крупными метастазами в головном мозге

При разработке метода проведения лучевого лечения основная задача состояла в поиске режима фракционирования, который позволил бы добиться корреляции краевых доз при первом сеансе радиохирургии с первоначальным объемом облучаемого очага и, по возможности, изменять их в соотношении с изменением объема очага при последующих сеансах (адаптация плана облучения).

Был разработан курс АСРХ на основании линейно-квадратичной модели, которая в настоящее время нашла наиболее широкое применение в радиобиологии [Fowler J.F., 2010].

Были рассчитаны значения биологически эффективной дозы (BED) для опухоли (усредненное значение α/β для основных морфологических вариантов метастазов в головном мозге составило 10,0 Гр) для стандартного однофракционного и разрабатываемого методов СРХ. Если в качестве референсного значения дозы излучения, подводимой однократно при стандартной СРХ, использовать дозу 20,0 Гр, (эскалация дозы по отношению к рекомендуемым RTOG 90-05 дозам для метастазов размером > 2 см в максимальном диаметре), то значения BED_{опухоли} составит 60,0 Гр. Для того, чтобы получить аналогичные значения BED при разделении суммарной дозы на фракции при 2-фракционном облучении, краевая доза при первой фракции должна составлять 12,0 Гр, при второй фракции – 12,0–15,0 Гр (адаптация дозы при уменьшении размеров метастаза), при 3-фракционном – 10,0 Гр (BED_{опухоли 2 фракции} – 52,8–63,9 Гр, BED_{опухоли 3 фракции} – 60,0 Гр). При проведении облучения интервал между фракциями при 2-фракционной АСРХ составляет 4 недели, для 3-фракционной – 2 недели. Адаптация дозы при втором сеансе 2-фракционной АСРХ осуществляется на основании степени редукции объема опухоли, с учетом объема здорового мозга, облучаемого дозой 12 Гр (≤ 10 см³). В связи с этим, при объеме опухоли ко второму сеансу ≤ 10 см³ ПД эскалируется до 15 Гр, при объеме > 10 см³ ПД не изменяется и составляет, как и при первой фракции, 12 Гр.

Медиана ОВ в контрольной группе (ОВГМ) составила 5,5 месяца, 1-годовалая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – 14,0 ± 4,9%; 6,0 ± 3,6% и 0%, соответственно. В основной группе (АСРХ) показатели выживаемости оказались значительно выше: медиана ОВ составила 10,1 месяца, 1-годовалая,

2-летняя и 3-летняя выживаемость – $44,3 \pm 8,0\%$, $37,2 \pm 8,2\%$ и $37,2 \pm 8,2\%$, соответственно ($p < 0,001$).

Показатель 6-месячной, 1-годовой и 3-летней кумулятивной инцидентности локальных рецидивов составил соответственно 4,2%, 24,4% и 43,3% (т.е. 6-месячный, 1-годовой и 3-летний локальный контроль за метастатическими очагами составил соответственно 95,8%, 75,6% и 56,7%).

Поздняя токсичность II степени была зарегистрирована у 5 (10,0%) человек, проявлялась общемозговой симптоматикой и была представлена по данным МРТ нарастанием перифокального отёка. Поздняя токсичность III степени развилась у 2 (4,0%) пациентов и проявлялась развитием радионекроза по данным МРТ.

Стереотаксическая радиохирurgia у пациентов с интракраниальным прогрессирующим метастазом после облучения всего головного мозга

Все пациенты удовлетворительно перенесли курс стереотаксического облучения, случаев острой токсичности выше II степени не наблюдалось.

Медиана ОВ составила 13,0 месяца, 1-годовая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,6 \pm 5,3\%$, $22,5 \pm 4,6\%$ и $7,4 \pm 5,8\%$, соответственно.

Выявлены статистически значимо лучшие показатели ОВ у пациентов, которым в случаях дальнейшего интракраниального прогрессирования и удовлетворительного статуса удавалось провести повторные сеансы СРХ вновь выявленных очагов ($p = 0,025$). Так, медиана ОВ при однократном сеансе СРХ составила 10,3 месяца (1-годовая и 2-летняя выживаемость – $44,2 \pm 6,0\%$ и $22,9 \pm 4,6\%$, соответственно), при 2 и более сеансах – 19,9 месяца (1-годовая и 2-летняя выживаемость – $81,0 \pm 6,0\%$ и $30,4 \pm 9,6\%$, соответственно). При анализе частоты поздних лучевых осложнений симптомный радионекроз ткани головного мозга был зафиксирован у 10 (10,4%) пациентов. Срок развития радионекроза широко варьировал от 4,2 месяца до 24,5 месяца после СРХ (медиана времени до возникновения радионекроза – 6,9 месяца).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1) Проведение СРХ у пациентов с МПГМ характеризуется относительно удовлетворительными результатами: медиана ОВ составила 12,2 месяца, 1-годовая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,1 \pm 3,5\%$, $30,3 \pm 3,6\%$ и $25,9 \pm 3,9\%$, соответственно. По данным мультифакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса независимыми

факторами, ассоциированными с показателем ОВ, являлись: первичный очаг ($p_{\text{Cox}} = 0,01$), число метастазов при первой СРХ ($p_{\text{Cox}} = 0,02$) и факт проведения повторных сеансов СРХ при дальнейшем прогрессировании ($p_{\text{Cox}} = 0,02$) [1, 5, 6].

2) Наилучшие показатели выживаемости получены у пациентов с метастазами рака почки (медиана ОВ 18,3 месяца) и рака молочной железы (медиана ОВ 16,3 месяца). Медианы выживаемости пациентов с меланомой, раком легкого и другими опухолями составили 9,1, 10,4 и 7,6 месяца, соответственно. Различия между этими группами пациентов были статистически значимыми ($p = 0,01$). ОВ пациентов с единичным метастазом и одиночными метастазами (2–3) статистически значимо между собой не отличалась (медианы ОВ составили, соответственно, 13,0 и 13,4 месяца, $p = 0,07$), при этом получена статистически значимая разница в показателе по сравнению с подгруппой пациентов с множественным поражением головного мозга (медиана ОВ составила 7,3 месяца, $p_{\text{единичный против множественных}} = 0,01$, $p_{\text{одиночные против множественных}} = 0,03$) [1, 5, 7, 9].

3) Проведение повторных сеансов СРХ при интракраниальном прогрессировании ассоциировано с продлением жизни пациентов с удовлетворительным общим статусом и возможностью продолжать системную терапию: в случаях проведения одного сеанса СРХ медиана ОВ, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость составили, соответственно, 9,8 месяца, $41,1 \pm 4,1\%$ и $20,1 \pm 4,0\%$; 2 сеансов – 19,7 месяца, $71,2 \pm 7,4\%$ и $37,9 \pm 9,3\%$, соответственно; трех и более сеансов СРХ – медиана ОВ не достигнута, 1-годовалая и 3-летняя выживаемость – $94,7 \pm 5,1\%$ и $55,7 \pm 15,5\%$, соответственно ($p < 0,001$) [1, 5].

4) Разработанные режимы фракционирования при проведении АСРХ являются эквивалентными по радиобиологическому противоопухолевому эффекту однофракционному облучению с эскалацией рекомендуемой дозы: ВЕД в опухоли для режимов однофракционной СРХ и разработанных методик фракционирования при АСРХ составила, соответственно: ВЕД_{опухоли 1 фракция} – 60,0 Гр, ВЕД_{опухоли 2 фракции} – 52,8 – 63,9 Гр, ВЕД_{опухоли 3 фракции} – 60,0 Гр [2].

5) Разработанный метод лучевого лечения с использованием АСРХ у пациентов с нерезектабельными крупными интракраниальными метастазами характеризуется удовлетворительной переносимостью: ранняя токсичность выше II степени не зарегистрирована, частота поздней токсичности III степени составила 4,0% [2, 4, 11].

6) Проведение АСРХ позволяет повысить медиану ОВ по сравнению со стандартным ОВГМ с 5,5 месяца до 10,1 месяца, 1-годовалую и 2-летнюю ОВ с $14,0 \pm 4,9\%$ и $6,0 \pm 3,6\%$ до $44,3 \pm 8,0\%$ и $37,2 \pm 8,2\%$, соответственно

($p < 0,001$). Показатель 1-годовой и 3-летней кумулятивной инцидентности локальных рецидивов составил, соответственно 24,4% и 43,3% при проведении АСРХ [2, 4, 8, 11, 12].

7) Проведение реоблучения в виде СРХ у пациентов с прогрессирующим злокачественного процесса в головном мозге после проведенного ранее ОВГМ по поводу его метастатического поражения позволяет достигнуть удовлетворительных отдаленных результатов лечения (медиана ОВ – 13,0 месяца, 1-годовая, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,6 \pm 5,3\%$, $22,5 \pm 4,6\%$ и $7,4 \pm 5,8\%$, соответственно), при условии общего удовлетворительного состояния пациента и наличии резервов для системной терапии экстракраниальных метастазов перед проведением повторного облучения. Частота развития симптомных радионекрозов (поздняя токсичность III степени) составила 10,4% и была характерна для пациентов, переживших 6 месяцев после реоблучения [3, 10].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Однофракционная стереотаксическая радиохирургия

Однофракционная СРХ с использованием радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож» проводится пациентам с МППГМ, соответствующим следующим критериям:

- число выявленных очагов не более 10, максимальный размер очага ≤ 3 см в диаметре;
- функциональный статус по шкале Карновского $\geq 70\%$;
- отсутствие экстракраниальных метастазов либо наличие резервов системной терапии при экстракраниальном метастатическом процессе.

При планировании сеанса СРХ подводимые на метастатические очаги дозы определяются в соответствии со следующими критериями:

- при размере метастаза до 1 см в диаметре ПД составляет 20–24 Гр;
- при размере метастаза 2–3 см в диаметре ПД составляет 18–19 Гр;
- при метастазах в стволе головного мозга ПД составляет 15–18 Гр.

Планы облучения должны удовлетворять следующим условиям:

- нагрузка на здоровую ткань мозга $V_{12Гр} \leq 10$ см³;
- нагрузка на ствол головного мозга $V_{12Гр} \leq 50$ мм³;
- максимальная доза на зрительные пути не должна превышать 12 Гр, на ствол головного мозга – 18 Гр.

В случае проведения реоблучения после ОВГМ дозиметрическое планирование выполняется с редуцией дозы на 20–25% с целью снижения риска развития постлучевых осложнений, в результате чего медиана краевой дозы, подведенной на мишень, составляет 15–19 Гр.

Адаптивная стереотаксическая радиохирurgia

АСРХ проводится при наличии противопоказаний к хирургическому лечению либо отказе от него. При этом максимальный диаметр крупного метастаза должен быть 2,1–5,0 см; его объем 4,0–20,0 см³ для двухфракционной СРХ; 21,0–50,0 см³ – для трехфракционной СРХ, число очагов – не более 10, а суммарный объем очагов не более 50 см³.

Данное лечение не показано пациентам с лептоменингеальной диссеминацией и расположением крупного (более 2 см в диаметре) очага в стволе головного мозга.

С целью минимизации лучевой нагрузки на здоровую ткань мозга и риска постлучевых осложнений при опухолях объемом > 20 см³ применяется 3-фракционная АСРХ, при объеме ≤ 20 см³ – 2-фракционная. Адаптация дозы при втором сеансе 2-фракционной АСРХ осуществляется на основании редукции объема опухоли, с учетом объема здорового мозга, облучаемого дозой 12 Гр (≤ 10 см³). В связи с этим, при объеме опухоли ко второму сеансу ≤ 10 см³ ПД эскалируется до 15 Гр, при объеме > 10 см³ ПД не изменяется и составляет, как и при первой фракции, 12 Гр.

Интракраниальные очаги размером ≤ 2 см в максимальном диаметре облучаются дозой 20–24 Гр по краю опухоли [13].

Разработанный метод АСРХ изложен в инструкции по применению «Метод лечения пациентов, страдающих метастатическим поражением головного мозга, с использованием стереотаксической радиохирurgia» [13] и внедрен в практическую деятельность в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в журналах, включенных в перечень ВАК

1. Отдаленные результаты применения радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, О. А. Новосельская, А. И. Бринкевич, И. И. Минайло // *Здравоохранение*. – 2021. – № 11. – С. 66–70.

2. Гиземова, О. А. Разработка и апробация метода адаптивной радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга / О. А. Гиземова // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 587–595.

3. Стереотаксическая радиохирургия у пациентов с интракраниальным прогрессированием метастазов после тотального облучения головного мозга / П. Д. Демешко, О. А. Гиземова, О. А. Новосельская, А. И. Бринкевич, И. И. Минайло // *Онколог. журн.* – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 5–10.

4. Непосредственные и отдаленные результаты применения адаптивной стереотаксической радиохирургии у неоперируемых пациентов с крупными метастазами в головном мозге / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, О. А. Новосельская, А. И. Бринкевич, И. А. Штуро, И. И. Минайло, С. Л. Поляков // *Онколог. журн.* – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 14–20.

5. Гиземова, О. А. Результаты применения радиохирургии для лечения церебральных метастазов / О. А. Гиземова, С. Л. Поляков // *Онколог. журн.* – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 42–50.

Тезисы докладов и материалы конференций

6. Неoadьювантная радиохирургия как компонент комбинированного лечения крупных метастазов в головном мозге / П. Д. Демешко, О. А. Гиземова, И. И. Минайло, О. А. Новосельская // XII внеочередной съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии им. Трапезникова Н.Н., посвященного 25-летию I Съезда АДИОР, Москва, 7–9 апреля, 2021 г. : тезисы. – [Опубл. в журн.] *Евраз. онколог. журн.* – 2021. – Т. 9, № 1, прил. – С. 91.

7. Возможности радиохирургического лечения интракраниальных метастазов рака почки / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, О. А. Новосельская, И. А. Штуро, И. И. Минайло // Профилактика, диагностика и современное лечение урогенитальных опухолей : сборник тезисов республиканской науч.-практ. конф. онкологов Узбекистана, Андижан, 24–25 сентября 2021 г. – [Опубл. в журн.] *Клиническая и экспериментальная онкология*. – 2021. – С. 118.

8. Двухфракционная адаптивная стереотаксическая радиохирургия в лечении пациентов с крупными метастазами в головном мозге / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, О. А. Новосельская, И. А. Штуро, И. И. Минайло // Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей : материалы республиканской науч.-практ. конф., Минск, 24 декабря 2021 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 6–7.

9. Отдаленные результаты стереотаксической радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, О. А. Новосельская, И. А. Штуро, И. И. Минайло // Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей : материалы республиканской науч.-практ. конф., Минск, 24 декабря 2021 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 7–8.

10. Стереотаксическая радиохирургия при интракраниальном прогрессировании после облучения всего головного мозга / П. Д. Демешко, О. А. Гиземова, О. А. Новосельская, А. И. Бринкевич, И. И. Минайло // Современные тенденции в лечении опухолей кожи и мягких тканей : материалы республиканской науч.-практ. конф., Минск, 24 декабря 2021 г. – [Опубл. в журн.] Онколог. журн. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 10.

11. Адаптивная стереотаксическая радиохирургия при крупных нерезектабельных церебральных метастазах / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, И. А. Штуро, И. И. Минайло // Невский радиологический форум – 2022 : тезисы XIII Международного конгресса, Санкт-Петербург, 22–23 апреля 2022 г. – [Опубл. в журн.] Лучевая диагностика и терапия – 2022. – № S. – С. 134.

12. Результаты применения метода адаптивной радиохирургии у пациентов с крупными нерезектабельными церебральными метастазами / О. А. Гиземова, П. Д. Демешко, О. А. Новосельская, А. И. Бринкевич, И. И. Минайло // 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. 160.

Инструкция по применению

13. Метод лечения пациентов, страдающих метастатическим поражением головного мозга, с использованием стереотаксической радиохирургии : инструкция по применению № 004–0122 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.06.2022 / Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии им. Н. Н. Александрова ; сост.: И. И. Минайло, О. А. Гиземова, О. А. Новосельская, И. И. Штуро, А. И. Бринкевич, П. Д. Демешко. – Минский р-н, 2022. – 5 с.

РЭЗІЮМЭ

Гіземава Вольга Анатольеўна

Адаптыўная стэрэатаксічная радыехірургія ў пацыентаў з метастатычным пашкоджаннем галаўнога мозга

Ключавыя словы: метастатычнае пашкоджанне галаўнога мозгу (МППМ), Гама-нож, стэрэатаксічная радыехірургія (СРХ), адаптыўная стэрэатаксічная радыехірургія (АСРХ), апрамяненне ўсяго галаўнога мозга (АУГМ).

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць лячэння неаперабельных пацыентаў з МППМ, у тым ліку пасля праведзенага раней АУГМ шляхам выкарыстання радыехірургіі з прымяненнем радыетэрапеўтычнага комплексу «Гама-нож».

Матэрыял і метады даследавання: у даследаванні ўключана 439 пацыентаў; 243 пацыенты ўвайшлі ў рэтраспектыўнае даследаванне па аналізе аддаленых вынікаў стандартнай аднафракцыйнай СРХ; 96 пацыентаў – па ацэнцы вынікаў рэапрамянення з выкарыстаннем СРХ з рэдукцыяй дозы выпраменьвання пры інтракраніяльным прагрэсіраванні пасля раней праведзенага АУГМ. 50 пацыентаў склалі праспектыўную групу па вывучэнні АСРХ, 50 пацыентаў, якім было праведзена АУГМ, – гістарычную групу кантролю.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: правядзенне СРХ у пацыентаў з МППМ характарызуецца адносна здавальняючымі вынікамі: медыяна агульнай выжывальнасці (АВ) склала 12,2 месяца, 1-гадовая, 2-гадовая і 3-гадовая выжывальнасць – $51,1 \pm 3,5\%$, $30,3 \pm 3,6\%$ і $25,9 \pm 3,9\%$ адпаведна. Правядзенне АСРХ у пацыентаў з буйнымі нерэзектабельнымі цэрэбральнымі метастазамаі дазваляе павысіць медыяну АВ у параўнанні са стандартным АУГМ з 5,5 месяца да 10,1 месяца, 1-гадовую і 2-гадовую АВ з $14,0 \pm 4,9\%$ і $6,0 \pm 3,6\%$ да $44,3 \pm 8,0\%$ і $37,2 \pm 8,2\%$, адпаведна ($p < 0,001$). Паказчык 1-гадовай і 3-гадовай кумулятыўнай інцыдэнтнасці мясцовых рэцыдываў склаў, адпаведна, 24,4% і 43,3%. Правядзенне рэапрамянення ў выглядзе СРХ у пацыентаў з прагрэсіраваннем злаякаснага працэсу ў галаўным мозгу пасля праведзенага раней АУГМ з нагоды яго метастатычнага пашкоджання дазваляе дасягнуць здавальняючых вынікаў лячэння (медыяна АВ – 13,0 месяца, 1-гадовая, 2-гадовая і 3-гадовая выжывальнасць – $51,6 \pm 5,3\%$, $22,5 \pm 4,6\%$ і $7,4 \pm 5,8\%$. адпаведна).

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

Галіна ўжывання: анкалогія, прамянёвая тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Гиземова Ольга Анатольевна

Адаптивная стереотаксическая радиохирургия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга (МППГМ), Гамма-нож, стереотаксическая радиохирургия (СРХ), адаптивная стереотаксическая радиохирургия (АСРХ), облучение всего головного мозга (ОВГМ).

Цель исследования: повысить эффективность лечения неоперабельных пациентов с МППГМ, в том числе после проведенного ранее ОВГМ путем использования радиохирургии с применением радиотерапевтического комплекса «Гамма-нож».

Материал и методы исследования: в исследование включено 439 пациентов; 243 пациента вошло в ретроспективное исследование по анализу отдаленных результатов стандартной однофракционной СРХ; 96 пациентов – по оценке результатов реоблучения с использованием СРХ с редукцией дозы излучения при интракраниальном прогрессировании после ранее проведенного ОВГМ. 50 пациентов составили проспективную группу по изучению АСРХ, 50 пациентов, которым было проведено ОВГМ, – историческую группу контроля.

Полученные результаты и их новизна: Проведение СРХ у пациентов с МППГМ характеризуется относительно удовлетворительными результатами: медиана ОБ составила 12,2 месяца, 1-годичная, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,1 \pm 3,5\%$, $30,3 \pm 3,6\%$ и $25,9 \pm 3,9\%$, соответственно. Проведение АСРХ у пациентов с крупными нерезектабельными церебральными метастазами позволяет повысить медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с ОВГМ с 5,5 месяца до 10,1 месяца, 1-годичную и 2-летнюю ОБ с $14,0 \pm 4,9\%$ и $6,0 \pm 3,6\%$ до $44,3 \pm 8,0\%$ и $37,2 \pm 8,2\%$, соответственно, ($p < 0,001$). Показатель 1-годичной и 3-летней кумулятивной инцидентности локальных рецидивов составил, соответственно, 24,4% и 43,3%. Проведение реоблучения в виде СРХ у пациентов с прогрессированием в головном мозге после проведенного ранее ОВГМ по поводу его метастатического поражения позволяет достигнуть удовлетворительных результатов лечения (медиана ОБ – 13,0 месяца, 1-годичная, 2-летняя и 3-летняя выживаемость – $51,6 \pm 5,3\%$, $22,5 \pm 4,6\%$ и $7,4 \pm 5,8\%$, соответственно).

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

Область применения: онкология, лучевая терапия.

SUMMARY

Hizemava Volha Anatolyeuna

Adaptive stereotactic radiosurgery in patients with metastatic brain lesions

Key words: metastatic brain lesion (MBL), Gamma Knife, stereotactic radiosurgery (SRS), adaptive stereotactic radiosurgery (ASRS), whole brain irradiation (WBRT).

Purpose: to improve the effectiveness of treatment of inoperable patients with MBL, including after WBRT, by using radiosurgery with the Gamma Knife radiotherapy complex.

Material and methods: 439 patients were included in the study; 243 patients were included in the retrospective study to analyze the long-term results of standard single-fraction SRS; 96 patients – to evaluate the results of reradiation using SRS with radiation dose reduction in intracranial progression after previously performed WBRT. Fifty patients constituted the prospective ASRS study group and 50 patients who underwent WBRT constituted the historical control group.

Results and their novelty: performing SRS in patients with MBL was characterized by relatively satisfactory results: median overall survival (OS) in the overall cohort was 12.2 months, 1-year, 2-year, and 3-year survival rates were $51.1 \pm 3.5\%$, $30.3 \pm 3.6\%$, and $25.9 \pm 3.9\%$, respectively. Performing ASRS in patients with large unresectable cerebral metastases improves median OS compared with WBRT from 5.5 months to 10.1 months, 1-year and 2-year OS from $14.0 \pm 4.9\%$ and $6.0 \pm 3.6\%$ to $44.3 \pm 8.0\%$ and $37.2 \pm 8.2\%$, respectively ($p < 0.001$). The 1-year and 3-year cumulative local recurrence rates were 24.4% and 43.3%, respectively. The use of re-irradiation in the form of SRS in patients with progression of malignant process in the brain after WBRT for metastatic lesions allows satisfactory results of treatment (median survival time in the general cohort – 13.0 months, 1-year, 2-year and 3-year survival rates were $51.6 \pm 5.3\%$, $22.5 \pm 4.6\%$ and $7.4 \pm 5.8\%$, respectively).

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

Scope: oncology, radiation therapy.