

УДК 616.24-006.6

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-3-39-47>

АДАПТИВНАЯ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОХИРУРГИЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗАХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О. А. Гиземова^{ID*}, П. Д. Демешко^{ID}

Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

ВВЕДЕНИЕ: Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является частой причиной развития метастатического поражения головного мозга (МПГМ). Адаптивная стереотаксическая радиохирургия (АСРХ) может быть полезной опцией в лечении пациентов с крупными нерезектабельными метастазами в головном мозге (МГМ), однако на сегодняшний день имеется лишь ограниченное число исследований, позволяющих оценить эффективность данного метода.

ЦЕЛЬ: Анализ эффективности АСРХ у пациентов с крупными МГМ НМРЛ, не подлежащими хирургической резекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Ретроспективно проанализированы данные 37 пациентов, страдающих НМРЛ, с 45 крупными (>2 см в диаметре, объемом >4 см³) нерезектабельными МГМ, пролеченными на Гамма-ноже модели Perfexion с использованием двух- и трехфракционной АСРХ. Из них метастазами плоскоклеточного рака легкого были 14 очагов (31,1%), метастазами аденокарциномы — 31 (68,9%). Медиана объема очагов, подвергнутых АСРХ, составила 9,8 (разброс значений 4,6–30,6 см³). Изучены динамика изменения объема между фракциями и кумулятивная инцидентность локальных рецидивов (КИЛР), выполнен ROC-анализ для параметра объема опухоли. Оценены выживаемость без интракраниального прогрессирования (иВБП) и общая выживаемость (ОВ).

Статистика: Для установления статистической значимости различий для связанных переменных использованы критерий Вилкоксона для попарных сравнений, критерий Фридмана для трех и более групп. Для расчета показателей локального контроля, иВБП и ОВ использован метод Каплана–Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Медиана периода наблюдения составила 19,4 мес. При двухфракционной АСРХ медиана объема метастаза уменьшилась на 28,6% ко второму сеансу, при трехфракционной — на 40,0% к третьему сеансу. Показатели 1-годичной и 2-летней КИЛР составили соответственно $8,6 \pm 6,1\%$; $26,1 \pm 12,3\%$. При ROC-анализе площадь под кривой (AUC) для параметра объема опухоли составила 0,80 (95% ДИ 0,6–1,0) с оптимальным порогом разделения значений 18,5 см³. Различия в КИЛР между группами с объемом метастаза $<18,5$ см³ и $\geq 18,5$ см³ были статистически значимыми ($p < 0,001$). Медиана иВБП составила 8,3 (95% ДИ 5,9–10,7) месяца, 1-годичная иВБП — $33,5 \pm 8,1\%$; 2-летняя — $7,8 \pm 5,2\%$. Медиана ОВ составила 13,2 (95% ДИ 9,0–17,4) месяца; 1-годичная ОВ — $52,9 \pm 8,7\%$, 2-летняя — $22,4 \pm 8,8\%$.

ОБСУЖДЕНИЕ: Используя двух- и трехфракционную АСРХ, мы подвели к крупным МГМ дозы, достаточные для высокого уровня локального контроля при приемлемом риске развития нейротоксичности: 1-годичный локальный контроль составил 91,4%; 2-летний — 73,9%; частота развития радионекроза — 8,5%. Было выявлено статистически значимое влияние объема очага $\geq 18,5$ см³ на риск развития локальных рецидивов. Показатели иВБП и ОВ после проведения АСРХ можно считать удовлетворительными для данной группы пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: АСРХ является эффективной и, возможно, оптимальной стратегией в лечении крупных нерезектабельных МГМ у пациентов с НМРЛ, однако необходимо сравнение с другими современными методами лучевой терапии, такими как стереотаксическая гипофракционированная лучевая терапия и ОВГМ с симультанным интегрированным бустом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гамма-нож, метастатическое поражение головного мозга, адаптивная стереотаксическая радиохирургия, немелкоклеточный рак легкого, локальный рецидив

* Для корреспонденции: Гиземова Ольга Анатольевна, e-mail: gizemova@mail.ru

Для цитирования: Гиземова О.А., Демешко П.Д. Адаптивная стереотаксическая радиохирургия при церебральных метастазах немелкоклеточного рака легкого: ретроспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2024. Т. 15, № 3. С. 39–47, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-3-39-47>.

ADAPTIVE STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR CEREBRAL METASTASES OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY

Volha A. Hizemava^{ID*}, Pavel D. Dziameshka^{ID}

N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Belarus, Minsk

INTRODUCTION: Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a common cause of brain metastases (BM). Adaptive stereotactic radiosurgery (ASRS) may be a useful option in the treatment of patients with large unresectable brain metastases (BM), but to date there are only a limited number of studies evaluating the effectiveness of this method.

OBJECTIVE: To analyze the effectiveness of ASRS in patients with large BM NSCLC not subject to surgical resection.

MATERIAL AND METHODS: We retrospectively analyzed data from 37 patients suffering from NSCLC with 45 large (>2 cm in diameter, volume >4 cm³) unresectable BM treated with the Gamma Knife Perfexion model using two- and three-fraction ASRS. Of these, 14 foci (31.1%) were metastases of squamous cell lung cancer, 31 (68.9%) were metastases of adenocarcinoma. The median volume of lesions treated with ASRS was 9.8 (range 4.6–30.6 cm³). The dynamics of volume changes between fractions and the cumulative incidence of local relapses (CILR) were studied, and ROC analysis was performed for the tumor volume parameter. Intracranial progression-free survival (iPFS) and overall survival (OS) were assessed.

Statistics: To establish statistical significance of differences for related variables, the Wilcoxon test for pairwise comparisons and the Friedman test for three or more groups were used. The Kaplan-Meier method was used to calculate local control, PFS, and OS rates. The log-rank test was used to compare survival data in two groups.

RESULTS: The median follow-up period was 19.4 months. With two-fraction ASRS, the median volume of metastasis decreased by 28.6% by the second session, with three-fraction — by 40.0% by the third session. The 1-year and 2-year CILR rates were 8.6±6.1%, respectively; 26.1±12.3%. In ROC analysis, the area under the curve (AUC) for tumor volume was 0.80 (95% CI 0.6–1.0) with an optimal cutoff of 18.5 cm³. The differences in CILR between the groups with metastasis volume <18.5 cm³ and ≥18.5 cm³ were statistically significant ($p<0.001$). Median iPFS was 8.3 (95% CI 5.9–10.7) months, 1-year iPFS was 33.5±8.1%; 2-year — 7.8±5.2%. Median OS was 13.2 (95% CI 9.0–17.4) months; 1-year OS — 52.9±8.7%, 2-year — 22.4±8.8%.

DISCUSSION: Using two- and three-fraction ASRS, we delivered doses to large BM sufficient for a high level of local control with an acceptable risk of neurotoxicity: 1-year local control was 91.4%; 2-year — 73.9%; the incidence of radionecrosis is 8.5%. A statistically significant effect of lesion volume ≥18.5 cm³ on the risk of local recurrence was found. The iPFS and OS indicators after ASRS can be considered satisfactory for this group of patients.

CONCLUSION: ASRS is an effective and perhaps optimal strategy for the treatment of large unresectable BM in patients with NSCLC, but comparison with other modern radiotherapy modalities such as stereotactic hypofractionated radiotherapy and WBRT with simultaneous integrated boost is needed.

KEYWORDS: Gamma Knife; metastatic brain damage, adaptive stereotactic radiosurgery, non-small cell lung cancer, local relapse

* For correspondence: Volha A. Hizemava, e-mail: gizemova@mail.ru

For citation: Hizemava V.A., Dziameshka P.D. Adaptive stereotactic radiosurgical for cerebral metastases of non-small cell lung cancer: a retrospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 3. P. 39–47, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-3-39-47>.

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является частой причиной развития метастатического поражения головного мозга (МПГМ). Широкое использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) и совершенствование системных методов лечения приводит к увеличению частоты регистрации МГМ, которые выявляются более чем у 10% пациентов с НМРЛ в общей когорте и у 26% пациентов с IV стадией заболевания на момент диагностики [1].

МПГМ серьезно влияет на качество жизни пациентов и является одной из основных причин их смерти, в связи с чем поиск эффективных методов лечения МГМ остается актуальным в современных условиях. Разработка и все более широкое использование противоопухолевых лекарственных средств проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), привело к успехам в терапии МПГМ у паци-

ентов с подтвержденными драйверными мутациями в опухоли (например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), киназа анапластической лимфомы (ALK) и онкоген c-ros 1 (ROS1)), и несколько изменило подход к лечению этой группы пациентов, особенно в случае бессимптомного МПГМ [2, 3]. Немаловажную роль для интракраниального контроля играет применение иммунотерапии при наличии экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1) [4].

Тем не менее хирургическая резекция и лучевые методы остаются стандартом лечения пациентов с МПГМ. Облучение всего головного мозга (ОВГМ) применяется в послеоперационном периоде с целью улучшения интракраниального контроля [5], а также является распространенным методом лечения пациентов с множественными МГМ [6]. Следует отметить, что такой современный подход,

как исключение из зоны облучения гиппокампа, не всегда возможен при ОВГМ, а в стандартном варианте ОВГМ ассоциировано с ухудшением нейрокогнитивных функций и существенным снижением качества жизни [7]. Учитывая тенденцию к увеличению продолжительности жизни даже у пациентов с МПГМ, объяснимо стремление избежать либо максимально отсрочить ОВГМ и минимизировать позднюю нейротоксичность, используя высокопрецизионные методы лучевого лечения.

Классическая однофракционная стереотаксическая радиохирургия (СРХ) высоко эффективна при МГМ небольших размеров, но ее применение ограничено при крупных (>2 см в диаметре) очагах из-за невозможности подвести высокую дозу за одну фракцию без увеличения риска развития постлучевых осложнений. Рекомендуемые RTOG 90–05 дозы 15–18 Гр при крупных метастазах в большинстве случаев недостаточны для достижения адекватного уровня локального контроля [8]. И поэтому в случае невозможности хирургической резекции при крупных МГМ методами выбора могут быть стереотаксическая радиотерапия (СРТ) или поэтапная (адаптивная) СРХ. Поэтапная радиохирургия была предложена в 2009 г. Y. Higuchi и соавт. [9] и в 2012 г. модифицирована S. Yomo и соавт. [10]. Суть метода в том, что необходимая доза подводится к крупному метастатическому очагу за 2–3 фракции с интервалом в 2–4 недели. Наличие большого интервала является принципиальным отличием АСРХ от СРТ, где фракции, как правило, проводятся ежедневно или через день. Благодаря значительному интервалу между фракциями при АСРХ происходит редукция объема опухоли ко второму и третьему сеансам, что позволяет уменьшить объем облучаемых тканей и снизить риск постлучевых осложнений.

Таким образом, применение АСРХ может быть полезной опцией в лечении пациентов с крупными нерезектабельными МГМ НМРЛ ввиду относительно высокой радиочувствительности опухоли и быстрого ответа на высокие дозы ионизирующего излучения, однако на сегодняшний день имеется лишь ограниченное число исследований, позволяющих оценить эффективность АСРХ при МПГМ у пациентов с НМРЛ [11].

Целью нашего исследования являлся анализ эффективности АСРХ у пациентов с крупными МГМ НМРЛ, не подлежащими хирургической резекции.

Материалы и методы. Исследование одобрено этическим комитетом РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, протокол № 12, дата 11.12.2018. Информированное согласие получено от каждого пациента.

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 37 пациентов с крупными (>2 см в диаметре, объемом >4 см³) МГМ НМРЛ, которые были про-

лечены с использованием АСРХ в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в период с 2018 по 2023 г.

Хирургическая резекция метастазов не выполнялась в связи с высоким анестезиологическим риском, риском развития или усугубления неврологического дефицита после операции, а также при категорическом отказе пациента от хирургического вмешательства.

У 33 пациентов АСРХ была первичным лечением крупных очагов, у 2 пациентов АСРХ была выполнена на область рецидива в послеоперационной полости, у 2 пациентов — на зону рецидива после ранее проведенной СРХ.

В исследование не включались пациенты, у которых АСРХ выполнялась после ранее проведенного ОВГМ.

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов определялась на основании шкалы градуированной прогностической оценки выживаемости (GPA) [12].

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

У 37 пациентов АСРХ были подвергнуты 45 крупных МГМ, диаметром более 2 см. Из них метастазами плоскоклеточного рака легкого были 14 очагов (31,1%), метастазами аденокарциномы — 31 (68,9%). Медиана объема очагов, подвергнутых АСРХ, составила 9,8 (разброс значений 4,6–30,6 см³).

СРХ была проведена на аппарате «Гамма-нож» модели Perfexion (Elekta, Швеция). Всем пациентам перед каждым сеансом лечения выполнялась иммобилизация головы с помощью стереотаксической рамы Лекселла. Топометрическая МРТ проводилась на томографах Magnetom Avanto (Siemens) и Optima MR 45W (General Electric) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Для планирования СРХ использовались T1-взвешенные изображения с контрастным усилением двойной дозой препаратов гадолиния (0,2 ммоль/кг) в аксиальной плоскости без наклона с толщиной томографического слоя 1 мм. В некоторых случаях для получения дополнительной информации применялись другие режимы МРТ. Планирование СРХ осуществлялось с использованием планирующей системы Leksell Gamma Plan, версия 10.1 (Elekta).

Крупные МГМ были пролечены с использованием двух- либо трехфракционной АСРХ. Двухфракционная АСРХ выполнялась при метастазах объемом 4,1–20 см³. Краевая предписанная доза (ПД) при первом сеансе во всех случаях составляла 12 Гр, по 50% изодозе. При втором сеансе ПД определялась с учетом измененного объема очага и составляла 12–15 Гр. Если объем очага ко второму сеансу составлял ≥ 10 см³, то ПД составляла 12 Гр по 50% изодозе. Если объем очага был <10 см³, то доза эскалировалась до 13–15 Гр по 50% изодозе. Выбор ПД при втором сеансе мы осуществляли на основании критерия V_{12Гр} (объем тканей, облученных дозой 12 Гр,

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Таблица 1

Table 1

General characteristics of patients included in the study

Показатель	Значение
Число пациентов, абс.	37
Пол:	
мужской, абс. (%)	32 (86,5)
женский, абс. (%)	5 (13,5)
Возраст:	
медиана (разброс значений), годы	59,1 (34–84)
<70 лет, абс. (%)	31 (83,8)
≥70 лет, абс. (%)	6 (16,2)
Статус по шкале Карновского:	
медиана (разброс значений), %	70 (40–90)
≤60, абс. (%)	3 (8,1)
70, абс. (%)	17 (45,9)
80, абс. (%)	16 (43,2)
90–100, абс. (%)	1 (2,7)
Наличие экстракраниальных метастазов на момент АСРХ:	
есть, абс. (%)	21 (56,8)
нет, абс. (%)	16 (43,2)
Морфологическая и молекулярно-генетическая структура:	
плоскоклеточный рак, абс. (%)	12 (32,4)
аденокарцинома, абс. (%)	25 (67,6)
EGFR «+», абс. (%)	4 (16)
ALK «+», абс. (%)	1 (4)
ROS 1 «+», абс. (%)	1 (4)
PDL 1 «+», абс. (%)	1 (4)
Статус EGFR, ALK, ROS1, PDL1 отрицательный или неизвестен, абс. (%)	18 (72)
Индекс GPA	
Пациенты с плоскоклеточным раком:	
0–1, абс. (%)	1 (2,7)
1,5–2, абс. (%)	4 (10,8)
2,5–3, абс. (%)	5 (13,5)
3,5–4, абс. (%)	2 (5,4)
Пациенты с аденокарциномой:	
0–1, абс. (%)	6 (16,2)
1,5–2, абс. (%)	11 (29,7)
2,5–3, абс. (%)	4 (10,8)
3,5–4, абс. (%)	0 (0)
Индекс GPA не определен	4 (10,8)
Число очагов, подвергнутых АСРХ	45
Общее число метастазов у одного пациента на момент АСРХ медиана (разброс значений), абс. (%)	3 (1–4)

включая объем метастаза) [13], и стремились адаптировать ПД так, чтобы $V_{12\text{Гр}}$ не превышал 10 см^3 . Интервал между фракциями составлял 4 недели. Суммарная биологическая эквивалентная доза при $\alpha/\beta=10\text{ Гр}$ ($\text{BED}_{\alpha/\beta 10\text{Гр}}$) за два сеанса составила $52,8\text{--}63,9\text{ Гр}$. При МГМ объемом $>20\text{ см}^3$, а также в случае рядом расположенных крупных очагов, суммарный объем которых превышал 20 см^3 , выполнялась трехфракционная АСРХ с интервалом между фракциями 2 недели и ПД за фракцию 10 Гр по 50% изодозе ($\text{BED}_{\alpha/\beta 10\text{Гр}}=60\text{ Гр}$). На очаги $<4\text{ см}^3$ была проведена классическая однофракционная СРХ (ПД $20\text{--}24\text{ Гр}$).

Оценка локального контроля проводилась на основании данных МРТ головного мозга с конт-

растным усилением с использованием вольюметрии, проведенной на станции планирования Leksell Gamma Plan, версия 10.1 (Elekta). Увеличение объема опухоли $>20\%$ от минимального расценивалось как потеря локального контроля.

Постлучевые осложнения анализировались на основании данных МРТ головного мозга и оценки функционального и неврологического статуса с использованием шкалы токсичности RTOG/EORTC [14].

Информация о статусе пациента уточнялась на основании данных белорусского канцер-регистра. Для установления статистической значимости различий для связанных переменных использовали критерий Вилкоксона для попарных сравнений, критерий Фридмана для трех и более групп. Для расчета

показателей локального контроля, иВБП и ОВ использован метод Каплана–Мейера. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использован критерий log-rank. Проведена оценка влияния различных факторов на развитие локальных рецидивов и радионекроза после АСРХ, а также на показатели ОВ пациентов с использованием однофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Для статистически значимых пере-

Медиана объема очагов, подвергнутых двухфракционной АСРХ, при первом сеансе составила 8,4 (разброс значений 4,6–20,0 см³), Ко второму сеансу медиана объема уменьшилась на 28,6% и составляла 6,0 (разброс значений 0,67–19,73) см³. Уменьшение объема очагов ко второму сеансу было статистически значимым ($p < 0,001$) (рис. 1). Медиана $V_{12Гр}$ при втором сеансе составила 9,0 см³ (разброс значений 2,4–19,7) см³.

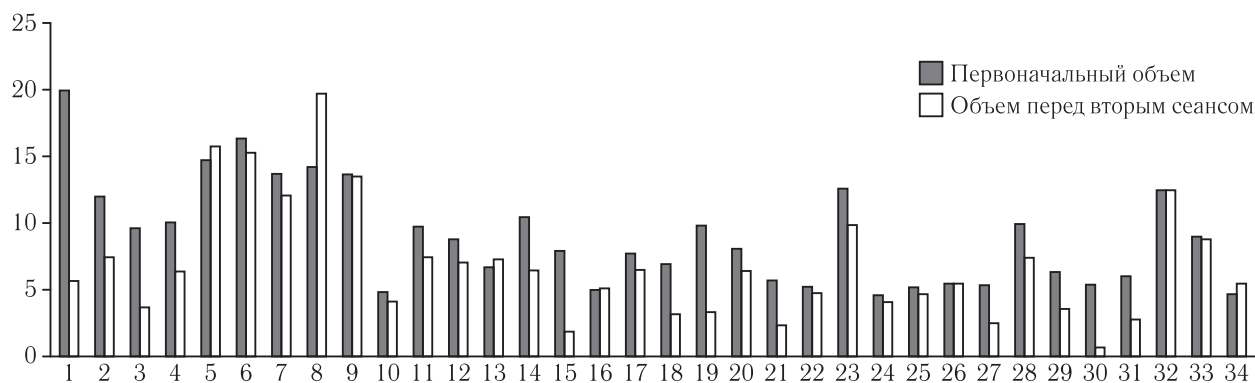


Рис. 1. Динамика изменения объема очагов при двухфракционной адаптивной стереотаксической радиохирургии
Fig. 1. Dynamics of changes in the volume of lesions during two-fraction ASRS

менных были построены ROC-кривые с определением AUC и порога разделения значений, соответствующего оптимальному соотношению чувствительности и специфичности.

Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics (версия 23).

Результаты. Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены запланированные сеансы АСРХ, однако у 4 (10,8%) больных не были соблюдены сроки проведения сеансов по причинам, не связанным с интракраниальным процессом. Медиана периода наблюдения составила 19,4 мес.

Локальный контроль. Двухфракционная АСРХ была проведена на 34 МГМ. Интервал между сеансами при двухфракционной АСРХ составил 21–70 дней (медиана 28 дней). Объем очагов уменьшился ко второму сеансу в 26 (76,5%) случаев, в 4 (11,8%) случаях объем очагов оставался без динамики, в 4 (11,8%) — объем увеличился.

Трехфракционная АСРХ была проведена на 11 очагов. Интервал между сеансами составил 13–28 дней (медиана 14 дней). ПД 10 Гр за фракцию. Объем очагов уменьшился к третьему сеансу в 7 (63,6%) случаях, в 1 (9,0%) — объем очагов оставался стабильным, в 3 (27,3%) — объем увеличился.

Медиана объема очагов, подвергнутых трехфракционной АСРХ, при первом сеансе составила 21,7 (разброс значений 4,5–30,6) см³. Ко второму сеансу медиана объема уменьшилась на 25,8% и составляла 16,1 (разброс значений 4,3–27,0) см³, к третьему сеансу — на 40,0% и составляла 13,0 (разброс значений 4,5–25,6) см³. Уменьшение объема очагов не достигло статистической значимости ($p = 0,078$), что, возможно, обусловлено малым числом наблюдений (рис. 2).

За период наблюдения было зафиксировано 4 случая локальных рецидивов после проведенной АСРХ. Все случаи были зарегистрированы у пациентов с аденокарциномой легкого. Показатели 6-месячной,

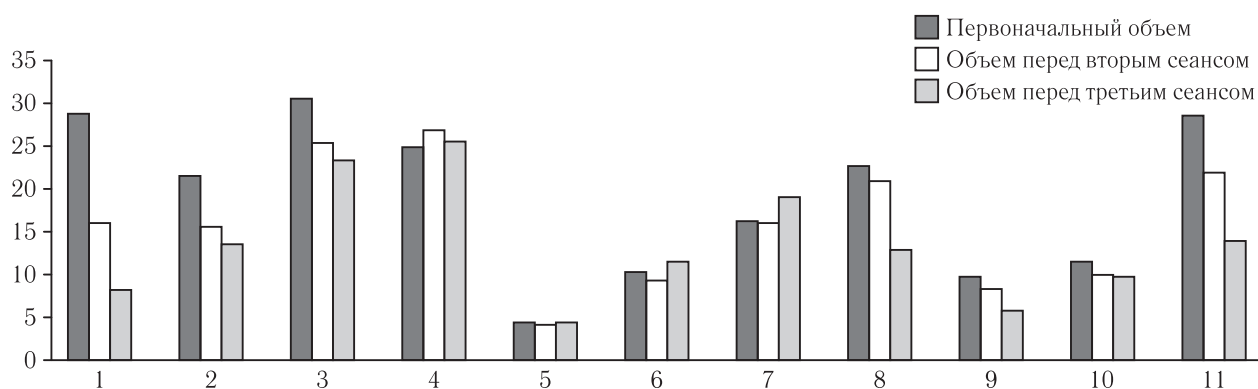


Рис. 2. Динамика изменения объема очагов при трехфракционной адаптивной стереотаксической радиохирургии
Fig. 2. Dynamics of changes in the volume of lesions during three-fraction ASRS

1-годичной, 2-летней КИЛР составили соответственно $2,9\pm 2,8\%$; $8,6\pm 6,1\%$; $26,1\pm 12,3\%$. Таким образом, в $73,9\pm 12,3\%$ был достигнут 2-летний локальный контроль (рис. 3).

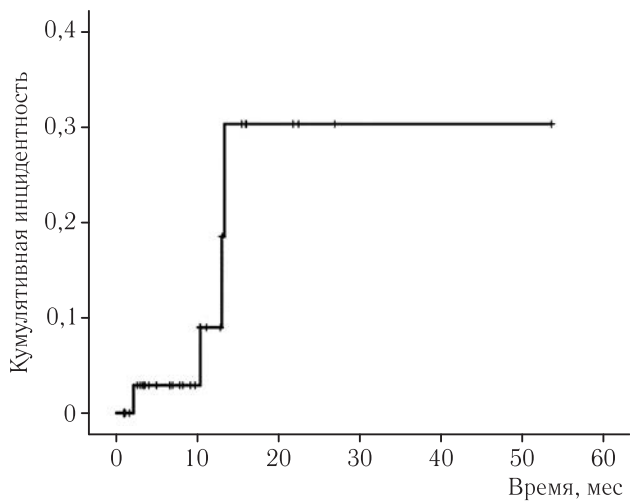


Рис. 3. Кумулятивная инцидентность локальных рецидивов после проведенной адаптивной стереотаксической радиохирургии

Fig. 3. Cumulative incidence of local relapses after adaptive stereotactic radiosurgery

Было исследовано влияние объема опухоли и подведенной дозы (BED) на риск развития локального рецидива. В однофакторном регрессионном анализе влияние объема опухоли оказалось статистически значимым (табл. 2).

Для параметра объема опухоли был проведен ROC-анализ. AUC составила 0,80 (95% ДИ 0,6–1,0) с оптимальным порогом разделения значений $18,5\text{ см}^3$, соответствующим чувствительности 75,0% и специфичности 91,2%. Частота развития локальных рецидивов за период наблюдения в очагах объемом менее $18,5\text{ см}^3$ составила 2,6%, а в очагах объемом, равным или превышающим рас-

По данным МРТ радионекроз был зарегистрирован в 4 (8,5%) случаях и клинически проявлялся судорожным синдромом у 2 пациентов и нарастанием гемипареза у 2 пациентов. Симптоматика была купирована длительным применением стероидов и противосудорожных препаратов.

Не было выявлено статистически значимого влияния на риск развития радионекроза объема и локализации очага, подведенной дозы, показателя $V_{12\text{Гр}}$ для двухфракционной АСРХ, морфологической структуры первичной опухоли.

Выживаемость без интракраниального прогрессирования. За период наблюдения у 4 (10,8%) пациентов был зарегистрирован локальный рецидив, у 10 (27,0%) — появление новых очагов, у 4 (10,8%) — лептоменингеальное поражение. Медиана иВБП составила 8,3 (95% ДИ 5,9–10,7) месяца, 6-месячная, 1-годичная и 2-летняя иВБП составили соответственно $64,0\pm 8,0\%$; $33,5\pm 8,1\%$; $7,8\pm 5,2\%$ (рис. 4).

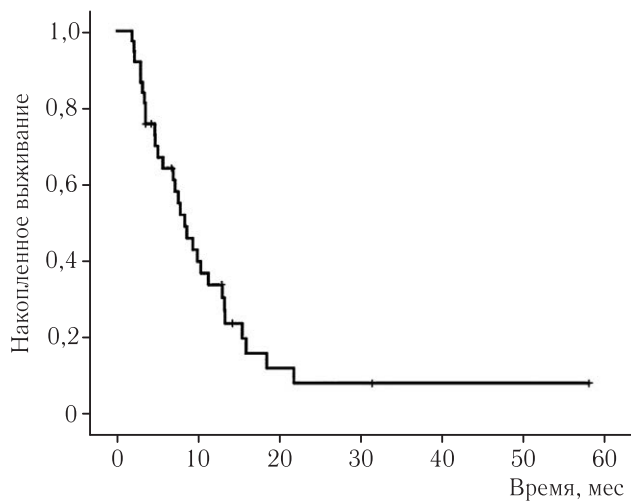


Рис. 4. Выживаемость без интракраниального прогрессирования

Fig. 4. Survival without intracranial progression

Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса

Таблица 2

Results of Univariate Cox Regression Analysis

Table 2

Переменные	Результаты регрессионного анализа		
	ОР	95% ДИ	РСох
Объем	1,22	1,04–1,45	0,02
Доза (BED)	1,15	0,85–1,58	0,37

считанное значение — 42,9%. Различия в КИЛР между двумя группами были статистически значимыми ($p<0,001$). При этом медиана КИЛР во второй группе составила $10,3\pm 6,1$ месяца, а 1-годичный локальный контроль составил $64,3\pm 21,0\%$.

Постлучевые осложнения. Все пациенты удовлетворительно перенесли АСРХ. Острой постлучевой токсичности выше II степени не наблюдалось.

Не было выявлено статистически значимых различий в иВБП у пациентов с МГМ плоскоклеточного рака и аденокарциномы; медиана иВБП составила соответственно 8,3 (95% ДИ 2,8–13,8) месяца и 7,8 (95% ДИ 5,6–10,0) мес ($p=0,3$).

При выявлении интракраниального прогрессирования у 2 (5,4%) пациентов было выполнено хирургическое лечение, у 7 (18,9%) — СРХ, у 5

(13,5%) — ОВГМ. По показаниям пациенты получали системную терапию, в том числе таргетные препараты, обладающие интракраниальной активностью. У 1 пациента применялась иммунотерапия атезолизумабом.

Общая выживаемость. Медиана ОВ после проведенной АСРХ в общей когорте составила 13,2 (95% ДИ 9,0–17,4) мес; 6-месячная, 1-годичная, 2-летняя выживаемость составили соответственно $69,3 \pm 7,7\%$; $52,9 \pm 8,7\%$; $22,4 \pm 8,8\%$. У пациентов с плоскоклеточным раком легкого показатели ОВ были хуже, чем у пациентов с аденокарциномой легкого, однако статистически значимо не различались. Медиана ОВ у пациентов с аденокарциномой составила 16,6 (95% ДИ 10,5–22,6) мес, а у пациентов с плоскоклеточным раком — 8,3 (95% ДИ 9,0–17,4) мес ($p=0,1$) (рис. 5).

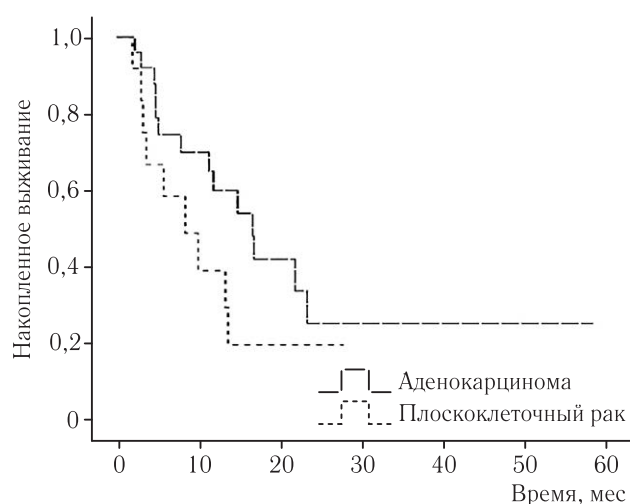


Рис. 5. Общая выживаемость у пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого

Fig. 5. Overall survival in patients with adenocarcinoma and squamous cell lung cancer

Следует отметить, что у пациентов с плоскоклеточным раком значение медианы ОВ совпало со значением медианы иВБП, а у пациентов с аденокарциномой показатель медианы ОВ был значительно выше, чем медианы иВБП ($p=0,02$).

Не было выявлено статистически значимого влияния на показатели ОВ пола, возраста, статуса по шкале Карновского, наличия экстракраниальных метастазов, числа МГМ, общего объема МГМ ($p>0,05$).

Обсуждение. Нами были продемонстрированы результаты лечения неоперабельных пациентов, страдающих НМРЛ, с крупными (объемом $>4 \text{ см}^3$) МГМ с использованием двух и трехфракционной АСРХ, проведен анализ частоты локальных рецидивов и постлучевых осложнений, оценена иВБП и ОВ.

Эффективность и безопасность метода поэтапной или адаптивной СРХ в лечении крупных нерезектабельных МГМ была продемонстрирована в ряде исследований [16–21]. Тем не менее роль данного метода для пациентов с МГМ из различных первич-

ных очагов до сих пор не определена. D. Ito и соавт. проанализировали результаты лечения методом двухфракционной поэтапной СРХ у пациентов с МГМ, рака молочной железы, гастроинтестинального рака и НМРЛ, акцентировали внимание на различия в результатах лечения у пациентов с МГМ из различных первичных очагов и рекомендовали данный метод к использованию для пациентов с крупными МГМ рака молочной железы и НМРЛ при невозможности хирургической резекции [16]. МГМ НМРЛ являлись наиболее частым субстратом для проведения поэтапной радиохирургии и в других исследованиях, показавших удовлетворительные результаты, не уступающие и даже превосходящие результаты гипофракционированной СРХ [17]. В 2018 г. T. Serizawa и соавт. опубликовали крупное исследование, включающее 335 пациентов, однако данная работа была нацелена на сравнение результатов применения двух- и трехэтапной радиохирургии, а не на различия в результатах, связанные с морфологической структурой МГМ [18].

В большинстве исследований использована двухэтапная СРХ с применением различных комбинаций ПД, при этом суммарная BED, как правило, аналогична BED, получаемой при подведении 20 Гр ($BED=60$) и более за одну фракцию, что позволяет достигать высокого уровня локального контроля, а проведение сеансов с интервалом 3–4 нед — снизить риск тяжелой нейротоксичности.

В нашем исследовании у большей части пациентов была использована двухфракционная АСРХ, однако у пациентов с МГМ объемом $>20 \text{ см}^3$ мы использовали трехфракционную АСРХ, так как предполагали, что данный вариант позволит более безопасно подвести необходимую дозу к особенно крупным очагам. При эскалации ПД во время второго сеанса двухфракционной АСРХ мы стремились соблюдать рекомендованные значения критерия $V_{12\text{Гр}}$, являющегося доказанным предиктором развития радионекроза, $V_{12\text{Гр}} \leq 10 \text{ см}^3$ [13]. Суммарная BED составляла 52,8–63,9 Гр, и ПД, выбранные в этом диапазоне, на риск развития локального рецидива и радионекроза значимого влияния не имели.

Мы выявили статистически значимое уменьшение очагов ко второму сеансу радиохирургии при двухфракционной АСРХ и значительное (40,0%), однако статистически незначимое, — при трехфракционной АСРХ, что позволило уменьшить облучаемый объем и снизить лучевую нагрузку на здоровую мозговую ткань.

Используя АСРХ, мы получили высокие показатели локального контроля у пациентов с нерезектабельными МГМ НМРЛ: 1-годичный локальный контроль составил 91,4%; 2-летний — 73,9%. Выявлено статистически значимое влияние объема очага $\geq 18,5 \text{ см}^3$ на риск развития локальных рецидивов, однако даже в этих случаях уровень локального контроля был приемлемым и 1-годичный

локальный контроль составил 64,3%. При этом риск развития радионекроза был относительно невысоким и составил 8,5%.

АСРХ, как правило, не требовала госпитализации, проводилась в амбулаторных условиях и хорошо переносилась пациентами. Тяжелых острых лучевых осложнений не наблюдалось. При наличии показаний в перерыве между сеансами проводились курсы системной терапии с целью адекватного контроля над экстракраниальным процессом.

Показатели иВБП и ОВ также были удовлетворительными. Медиана иВБП и ОВ составили соответ-

ственно 8,3 и 13,2 мес. При этом у пациентов с аденоткарциномой легкого проведение локального и адекватного системного лечения после выявления интракраниального прогрессирования позволило значительно продлить жизнь этим пациентам.

Закключение. АСРХ является эффективной и, возможно, оптимальной стратегией в лечении крупных нерезектабельных МГМ у пациентов с НМРЛ, однако необходимо сравнение с другими современными методами лучевого лечения, такими как стереотаксическая гипотракционированная лучевая терапия, и ОВГМ с симультаным интегрированным бустом.

Сведения об авторах:

Гиземова Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, врач — радиационный онколог государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: gizemova@mail.ru; ORCID 0000-0002-9724-9625;

Демешко Павел Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории лучевой терапии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова»; 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг. Лесной; e-mail: pdemeshko@me.com; ORCID 0000-0002-1324-3656.

Information about the authors:

Volha A. Hizemava — Cand. of Sci. (Med.), radiation oncologist, N. N. Alexandrov Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy; e-mail: gizemova@mail.ru; ORCID 0000-0002-9724-9625;

Pavel D. Dziameshko — Dr. of Sci. (Med.), professor, chief researcher, Laboratory of radiation therapy, N. N. Alexandrov Belarus National Cancer Center; 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy; e-mail: pdemeshko@me.com; ORCID 0000-0002-1324-3656.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — П. Д. Демешко; сбор и анализ данных — О. А. Гиземова; подготовка к публикации — О. А. Гиземова, П. Д. Демешко.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution: PDD aided in the concept and plan of the study; OAG provided collection and analysis of data; OAG, PDD preparation of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интереса, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Соответствие принципам этики: Исследование одобрено этическим комитетом РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, протокол № 12, от 11.12.2018. Информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards: The study was approved by the Ethics Committee of the N. N. Alexandrov Russian National Research Center for Oncology and Medical Radiology, Protocol No. 12, from 12.11.2018. Informed consent is obtained from each of the patient.

Поступила/Received: 27.03.2024

Принята к печати/Accepted: 29.08.2024

Опубликована/Published: 29.09.2024

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Waqar S.N., Samson P.P., Robinson C.G. et al. Non-small-cell lung cancer with brain metastasis at presentation // *Clin. Lung. Cancer*. 2018. Vol. 19, No. 4. P. 373–379. doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.007.
2. Solomon B.J., Bauer T.M., Ignatius Ou S.H. et al. Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study // *J. Clin. Oncol.* 2022. Vol. 40, No. 31. P. 3593–3602. doi: 10.1200/JCO.21.02278.
3. Vogelbaum M.A., Brown P.D., Messersmith H. et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO guideline // *J. Clin. Oncol.* 2022. Vol. 40, No. 5. P. 492–516. doi: 10.1200/JCO.21.02314.
4. Nadal E., Rodríguez-Abreu D., Simó M. et al. Phase II trial of atezolizumab combined with carboplatin and pemetrexed for patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with untreated brain metastases (Atezo-Brain, GECP17/05) // *J. Clin. Oncol.* 2023. Vol. 41, No. 28. P. 4478–4485. doi: 10.1200/JCO.22.02561.
5. Kocher M., Sofiotti R., Abacioglu U. et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952–26001 study // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, No. 2. P. 134–141. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1655.

6. Sas-Koreczynska B., Rucinska M. et al. WBRT for brain metastases from non-small cell lung cancer: for whom and when? — Contemporary point of view // *J. Thorac. Dis.* 2021. Vol. 13, No. 5. P. 3246–3257. doi: 10.21037/jtd-2019-rbmlc-06.
7. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K.R. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10, No. 11. P. 1037–1044. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
8. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 47, No. 2. P. 291–298. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00507-6.
9. Higuchi Y., Serizawa T., Nagano O. et al. Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74, No. 5. P. 1543–1538. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.035.
10. Yomo S., Hayashi M., Nicholson C. A prospective pilot study of two-session Gamma Knife surgery for large metastatic brain tumors // *J. Neurooncol.* 2012. Vol. 109, No. 1. P. 159–165. doi: 10.1007/s11060-012-0882-8.
11. Осинов И.К., Голанов А.В., Банов С.М. и др. Стажированная радиохирургия в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга // *Нейрохирургия.* 2021. Т. 3, С. 26–37. [Osinov I.K., Golanov A.V., Banov S.M. et al. Staged radiosurgery in the management of patients with brain metastases // *Russian journal of neurosurgery.* 2021. Vol. 23, No. 1. P. 26–37 (In Russ.)] doi: 10.17650/1683-3295-2021-23-1-26-37.
12. Sperduto P.W., De B., Li J. et al. Graded prognostic assessment (GPA) for patients with lung cancer and brain metastases: initial report of the small cell lung cancer GPA and update of the non-small cell lung cancer GPA including the effect of programmed death ligand 1 and other prognostic factors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2022. Vol. 114, No. 1. P. 60–74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2022.03.020.
13. Korytko T., Radivoyevitch T., Colussi V. et al. 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 64, No. 2. P. 419–424. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.980.
14. Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995. Vol. 31, No. 5. P. 1341–1346. doi: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
15. Shaw E., Scott C., Souhami L. et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 47, No. 2. P. 291–298. doi: 10.1016/S0360-3016(99)00507-6.
16. Ito D., Aoyagi K., Nagano O. et al. Comparison of two-stage Gamma Knife radiosurgery outcomes for large brain metastases among primary cancers // *J. Neurooncol.* 2020. Vol. 147, No. 1. P. 237–246. doi: 10.1007/s11060-020-03421-y.
17. Terry F., Merenzon M., Daggubati L. et al. Two-stage radiosurgery for large brain metastases: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes // *Neurosurg Focus.* 2023. Vol. 55, No. 2. E5.
18. Serizawa T., Higuchi Y., Yamamoto M. et al. Comparison of treatment results between 3- and 2-stage Gamma Knife radiosurgery for large brain metastases: a retrospective multi-institutional study // *J. Neurosurg.* 2018. Vol. 131, No. 1. P. 227–237. doi: 10.3171/2018.4.JNS172596.
19. Медведева К.Е., Баулин А.А., Лепилина О.Г. и др. Двухэтапная стажированная стереотаксическая радиохирургия на Гамма-ноже в лечении метастазов в головной мозг // *Радиация и риск.* 2022. Т. 3, № 1. С. 136–149. [Medvedeva K.E., Baulin A.A., Lepilina O.G. et al. Two-stage Gamma Knife radiosurgery for brain metastases. *Radiation and Risk*, 2022, Vol. 3, No. 1, pp. 136–149 (In Russ.)]. doi: 10.21870/0131-3878-2022-31-1-136-149.
20. Cho A., Medvedeva K.E., Kranawetter B. et al. How to dose-stage large or high-risk brain metastases: an alternative two-fraction radiosurgical treatment approach // *J. Neurosurg.* 2022. Vol. 137. P. 1666–1675. doi: 10.3171/2022.2.JNS212440.
21. Ильялов С.Р., Паршунина А.М., Квашнин К.М. и др. Стажированная радиохирургия крупного внутримозгового метастаза с масс-эффектом и дислокацией мозга: клиническое наблюдение // *Нейрохирургия.* 2022. Т. 24. С. 66–71. [Ilyalov S.R., Parshunina A.M., Kvashnin K.M. Staged radiosurgery of large brain metastasis with mass effect and brain dislocation: case report. *Russian Journal of Neurosurgery*, 2022, Vol. 24, pp. 66–71 (In Russ.)] doi: 10.17650/1683-3295-2022-24-2-66-71.

Открыта подписка на 1-е полугодие 2025 года.

Подписной индекс:

«Урал Пресс» (Пресса России) **014023**