

На правах рукописи

Банов Сергей Михайлович

ОПТИМИЗАЦИЯ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.18 – нейрохирургия  
14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ  
Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,  
академик РАН

Потапов Александр Александрович

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

Голанов Андрей Владимирович

Официальные оппоненты:

Данилов Валерий Иванович

доктор медицинских наук, профессор,

Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС, профессор кафедры

Карахан Владислав Борисович

доктор медицинских наук, профессор,

ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, нейрохирургическое отделение, ведущий научный сотрудник

Измайлов Тимур Раисович

доктор медицинских наук, ФГБУ "Российский

научный центр рентгенорадиологии" Минздрава России, дневной радиотерапевтический стационар, заведующий дневным радиотерапевтическим стационаром

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы"

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.025.01 при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу: 125047, г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте <http://www.nsi.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.025.01

доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Метастазы в головной мозг (МГМ) являются наиболее часто диагностируемой злокачественной опухолью центральной нервной системы (Nayak, 2012). По данным канцер-регистра Metropolitan Detroit SEER (J.S. Barnholtz-Sloan, 2004) МГМ развиваются у 19,9% пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ), у 5% пациентов при раке молочной железы (РМЖ), у 6,9% пациентов с меланомой, у 6,5% пациентов с диагнозом рак почки (РП) и у 1,8% пациентов с колоректальным раком (КРР). Частота выявления пациентов с МГМ вероятно увеличивается в связи с улучшением методик нейровизуализации, совершенствованием противоопухолевого лекарственного лечения и увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов.

Метастатическое поражение головного мозга является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет всего 51 день. Поэтому, эффективная лекарственная терапия и локальный контроль МГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни этой когорты пациентов (B. Lippitz, 2014).

Основными методами локального лечения пациентов с МГМ являются: нейрохирургическое лечение, облучение всего головного мозга (ОВГМ), стероидная терапия (дексаметазон) и, в последнее время, стереотаксическая радиохирургия (С.Р. Ильялов, 2008, R. Soffietti, 2017).

Контроль МГМ может иметь значение для сохранения функционального, неврологического статуса и качества жизни пациентов, но не всегда оказывает прямое влияние на выживаемость пациентов, которая определяется экстракраниальной прогрессией болезни. Поэтому в большинстве радиохирургических центров показанием к лечению является наличие у пациентов хорошего функционального статуса, стабилизации

экстракраниальных метастазов и ограниченного метастатического поражения головного мозга. В последние годы показания к проведению стереотаксической радиохирургии расширяются, поскольку сохранение качества жизни пациентов с МГМ путем стабилизации (или улучшения) функционального и неврологического статуса является такой же важной задачей радиохирургии, как и увеличение общей выживаемости (В. Lippitz, 2014).

Расширение показаний к проведению радиохирургии, выраженная гетерогенность популяции пациентов с МГМ по клиническим и биологическим факторам, определяющая широкий диапазон выживаемости пациентов после радиохирургии, совершенствование противоопухолевого лекарственного лечения определяют необходимость создания алгоритма проведения радиохирургии, что позволит обеспечить индивидуализацию лечения пациентов с МГМ.

В связи с этим требуется определение клинических ситуаций, в которых радиохирургическое лечение имеет максимальную эффективность с точки зрения общей выживаемости и/или сохранения качества жизни. Для решения этой задачи применяются различные инструменты прогноза, позволяющие классифицировать пациентов с МГМ в группы, различающиеся по показателю общей выживаемости (L. Gaspar, 1997; P. Sperduto, 2008; P. Sperduto, 2012).

Однако, большинство прогностических инструментов имеют ограничения для применения. Например, некоторые имеющиеся шкалы прогноза (RPA и BS-VM) не включают в себя число МГМ, как фактора прогноза общей выживаемости. В других инструментах прогноза (RPA, GPA) не учитывается тип первичной опухоли. Следовательно, поиск факторов прогноза основных клинических событий, (общей выживаемости, дистантных метастазов и локальных рецидивов) у пациентов после проведения радиохирургии остается актуальной задачей, поскольку ее решение позволит классифицировать пациентов в группы различного прогноза общей выживаемости, дистантного метастазирования и локальных рецидивов.

Кроме клинических факторов пациента и биологических свойств опухоли общая выживаемость пациентов определяется эффективностью лечебных опций, обеспечивающих локальный контроль интракраниальных и экстракраниальных метастатических очагов. В отношении обеспечения локального контроля метастатических очагов в головном мозге роль проведения повторной радиохирургии остается неопределенной. Показатели общей выживаемости большинства серий исследований свидетельствуют о том, что стратегия применения радиохирургии или нейрохирургического лечения в случае развития новых (дистантных) метастазов является оптимальным выбором для лечения (Н. McKay, 2017, К. Kwon, 2007). Однако остается вопрос: являются ли относительно хорошие показатели выживаемости пациентов в группе проведения повторной радиохирургии результатом снижения риска смерти от интракраниальной прогрессии или обусловлены преобладанием пациентов с изначально благоприятными факторами прогноза общей выживаемости и/или возможно лучшей эффективностью противоопухолевого лекарственного лечения в этой группе пациентов? Следовательно, уточнение роли повторной радиохирургии в отношении общей выживаемости, как в целом по группе исследования, так и в группах различного прогноза общей выживаемости является актуальной задачей.

По имеющимся данным клинических исследований наличие экстракраниальных метастазов являются фактором неблагоприятного прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ, поэтому эффективность противоопухолевого лекарственного лечения является важным фактором, определяющим общую выживаемость. В последние годы противоопухолевое лекарственное лечение существенно изменилось. Внедрение в клиническую практику таргетной терапии обеспечило увеличение выживаемости онкологических пациентов с наличием соответствующих активирующих мутаций. При этом необходимо отметить, что влияние радиохирургии на увеличение общей выживаемости пациентов в группах противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапии не установлено. Следовательно, оценка

влияния противоопухолевой лекарственной терапии на общую выживаемость у пациентов после проведения радиохирургии как в целом по группе исследования, так и в группах различного прогноза общей выживаемости остается актуальной задачей.

Таким образом, метастатическое поражение головного мозга, заболеваемость которым растет с каждым годом, остается важной онкологической проблемой в мире. Совершенствование противоопухолевой лекарственной терапии, введение оптимальных программ нейровизуализации в России неминуемо приведет к дальнейшему увеличению числа пациентов с метастатическим поражением головного мозга. С другой стороны, радиохирургическое лечение является важным компонентом комплексного лечения пациентов с МГМ, для которого в настоящее время не разработан рациональный лечебный алгоритм.

Следовательно, для оптимизации радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головном мозге необходимо создание лечебного алгоритма с учётом значимых клинических факторов, биологических свойств опухоли и эффективности повторной радиохирургии и противоопухолевого лекарственного лечения, что позволит в полной мере обеспечить индивидуализацию лечения в этой когорте пациентов.

#### Степень разработанность темы исследования

В отечественной литературе проблема радиохирургии метастазов в головной мозг, а также их рецидивов, тактики обследования и наблюдения после лечения практически не освещена. На фоне увеличения частоты метастатического поражения головного мозга существует проблема метода выбора лучевого лечения как первично выявленных метастазов в головном мозге, так и их рецидивов после ранее проведенной радиохирургии. Во многом это обусловлено отсутствием комплексного, дифференцированного подхода к проведению радиохирургии у пациентов с метастатическим поражением головного мозга с учетом эффективности противоопухолевого лекарственного

лечения. Все это обуславливает необходимость создания алгоритма радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг.

Цель исследования:

Изучение эффективности и разработка алгоритмов радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга на основе определения и анализа факторов прогноза общей выживаемости, дистантного метастазирования и локальных рецидивов с целью улучшения результатов лечения

Задачи исследования:

1. Изучить показатели общей выживаемости, локальных рецидивов и дистантных метастазов у пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения

2. Установить клинические и морфологические факторы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов и дистантных метастазов у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после проведения радиохирургии

3. С учётом установленных факторов прогноза разработать шкалу прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов и дистантных метастазов у пациентов после проведения радиохирургического лечения.

4. Систематизировать показания к проведению радиохирургии в группах пациентов различного прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов и дистантных метастазов

5. Определить эффективность радиохирургического и нейрохирургического лечения локальных рецидивов и дистантных метастазов у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

6. Установить частоту осложнений у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургии. Определить факторы прогноза развития постлучевых осложнений.

7. Оптимизировать алгоритм радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга с учетом факторов прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов и дистантных метастазов и сохранения качества жизни.

Научная новизна результатов исследования

В представленной работе установлены значимые прогностические факторы общей выживаемости (возраст, функциональный статус, тип первичной опухоли, число МГМ и наличие экстракраниальных метастазов), дистантного метастазирования (тип первичной опухоли, функциональный статус, число МГМ и наличие экстракраниальных метастазов), локальных рецидивов (тип первичной опухоли, объема облучаемого очага и величина краевой дозы радиации) и постлучевых осложнений (тип опухоли, максимальный объем метастатического очага и число МГМ) у пациентов с МГМ после радиохирургического лечения.

Впервые на большой репрезентативной серии пациентов с метастатическим поражением головного мозга созданы и научно обоснованы прогностические шкалы общей выживаемости, локального рецидива и дистантного метастазирования. Доказано, что прогноз дистантного метастазирования можно рассматривать в рамках шкалы прогноза общей выживаемости, где группа пациентов неблагоприятного прогноза общей выживаемости характеризуется высоким риском дистантного метастазирования, а группы пациентов с промежуточным и хорошим прогнозом общей выживаемости - низким риском дистантного метастазирования.

Проведен сравнительный анализ разработанной радиохирургической шкалы прогноза и рекурсивного парциального анализа (RPA), радиохирургического индекса (SIR) и шкалы GPA по показателю общей выживаемости, который установил преимущество прогноза общей выживаемости разработанной радиохирургической шкалы.

С учетом установленных факторов прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов, дистантного метастазирования и постлучевых осложнений создан научно обоснованный алгоритм радиохирургического лечения пациентов с впервые выявленным метастатическим поражением головного мозга.

Выявлены закономерности увеличения частоты локальных рецидивов и дистантных метастазов по мере увеличения общей выживаемости вследствие эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, что требует проведение повторной радиохирургии или нейрохирургического лечения.

Разработаны программы комплексного и комбинированного лечения пациентов с МГМ, основанные на разработанной радиохирургической шкале прогноза общей выживаемости и локальных рецидивов. Определены показания для проведения радиохирургического и нейрохирургического лечения локальных рецидивов и дистантных метастазов после проведения радиохирургии.

Установлена принципиальная возможность радиохирургии и нейрохирургического лечения улучшать функциональный и неврологический статус пациентов с МГМ, что позволило расширить показания к проведению радиохирургического и нейрохирургического лечения.

Проведена оптимизация алгоритма радиохирургического лечения у пациентов с метастатическим поражением головного мозга за счет применения радиохирургической шкалы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов и учета эффективности противоопухолевой лекарственной терапии, повторной радиохирургии и нейрохирургического лечения в группах различного прогноза общей выживаемости и локальных рецидивов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В исследуемой группе пациентов установлены факторы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов, дистантного метастазирования, постлучевых осложнений после проведения радиохирургии, всесторонний

анализ которых позволил создать радиохирургическую шкалу прогноза исследуемых клинических событий, которую необходимо учитывать при проведении радиохирургии.

Установлена эффективность повторной радиохирургии и нейрохирургического лечения локальных рецидивов и дистантных метастазов. Описаны возможные причины высоких показателей общей выживаемости пациентов после проведения повторной радиохирургии и нейрохирургического лечения, что позволяет интегрировать указанные клинические опции в алгоритм лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

Радиохирургическое лечение необходимо проводить в рамках противоопухолевого лекарственного лечения. Показана высокая эффективность комбинации таргетной терапии и радиохирургии. Научно обоснованы причины высоких показателей общей выживаемости пациентов в этой лечебной группе, что требует учета наличия активирующих мутаций и проведения таргетной терапии при планировании лечения пациентов с МГМ.

Результаты исследования позволили модернизировать алгоритм радиохирургии у пациентов с впервые выявленными МГМ за счет применения шкалы прогноза общей выживаемости, локальных рецидивов, учета эффективности повторной радиохирургии, нейрохирургического лечения и противоопухолевого лекарственного лечения. Полученные результаты работы могут быть использованы при создании рекомендаций по диагностике и лечению пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

#### Методология и методы исследования

Методология научного исследования заключалась в сборе материалов (текущей и ретроспективной информации преимущественно обзорно-аналитического характера), характеризующих проблему лечения пациентов с МГМ, накоплении фактических данных о результатах радиохирургического лечения пациентов с МГМ, систематизации полученных данных, статистическом анализе результатов и формировании выводов исследования.

Решение поставленных в работе задач осуществлялось на основе применения общенаучных методов исследования в рамках сравнительного, логического и статистического анализа, а также посредством анализа структуры, динамики и графической интерпретации результатов лечения пациентов с МГМ.

Для проведения работы был разработан дизайн ретроспективного исследования, согласно которому из информационной базы данных извлечены 1574 пациентов, получивших радиохирургическое лечение в отделении радиохирургии и радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и в АО «Деловой центр нейрохирургии» в период с апреля 2005 года по декабрь 2016 года. Информационная база пациентов является специализированной и включает клинические и радиологические данные пациентов с МГМ, получившим радиохирургическое лечение.

Критериями включения в исследование были: пациенты с впервые выявленными МГМ, которым проведена радиохирургия, установленный первичный очаг, морфологическое подтверждение онкологического заболевания, наличие РМЖ, НМРЛ, РП, КРР и меланомы как источника метастазирования в головной мозг, наличие данных об общей выживаемости на момент последнего наблюдения. Всего критериям включения соответствовали 462 пациентов.

Анализируемыми клиническими событиями были:

1. Общая выживаемость: время от проведения радиохирургии по поводу в первые выявленных МГМ до даты последнего наблюдения или смерти.
2. Выживаемость без локального рецидива: время от даты проведения радиохирургии до даты развития рецидива в облученном очаге или до даты последнего наблюдения в случае его отсутствия.
3. Выживаемость без дистантного метастазирования: время от проведения радиохирургии до даты регистрации новых метастатических очагов в мозге вне зоны ранее облученных метастазов или до даты последнего наблюдения в случае их отсутствия.

Клиническими факторами, потенциально влияющими на анализируемые клинические события, были: возраст, функциональный статус (индекс Карновского), число МГМ, суммарный объем МГМ, очаг с максимальным объемом, тип первичного опухолевого очага и наличие экстракраниальных метастазов.

Для установления влияния клинических факторов на общую выживаемость был проведен анализ Каплан-Мейера, который позволяет оценить выживаемость пациентов в зависимости от анализируемого фактора на всем периоде наблюдения. Для оценки различий между двумя группами и получения отношения риска (ОР) применялся логарифмический ранговый тест и тест Chi-квадрат (однофакторный анализ). Оценка риска смерти, локального рецидива и дистантного метастазирования выполнялась с помощью многофакторного регрессионного анализа с определением отношения риска (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнен с помощью программы «MedCalc» (версия 18.11).

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Формирование программ радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга необходимо проводить с учетом прогноза общей выживаемости, локального рецидива, дистантного метастазирования и постлучевых осложнений, что обуславливает необходимость проведения МРТ-мониторинга головного мозга и проведения повторной радиохирургии или нейрохирургического лечения в случае развития и локального рецидива и/или дистантных метастазов.

2. Для прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов после проведения радиохирургии необходимо использовать разработанную радиохирургическую шкалу прогноза.

3. Противоопухолевая лекарственная терапия (полихимиотерапия и таргетная терапия) пациентов с МГМ, основанная на биологических

характеристиках опухоли, в комбинации с повторной радиохирургией позволила увеличить общую выживаемость пациентов с МГМ.

4. Показано, что проведение повторной радиохирургии или нейрохирургического лечения в случае развития локальных рецидивов и/или дистантных метастазов позволяет увеличить общую выживаемость у

5. Применение в клинической практике алгоритма радиохирургического лечения позволяет оптимизировать программы специального лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга.

#### Степень достоверности результатов

Исследование выполнено на основе известных фактов и согласуется с современными представлениями и опубликованными результатами радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головном мозге. Приводится сравнение полученных в результате исследования данных с литературными данными. Установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике. Большой клинический материал, тщательный и всесторонний анализ клинико-морфологических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, а также современные методы статистической обработки клинических данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

#### Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены на научных конференциях в виде докладов на Большой конференции RUSSCO "Рак молочной железы" (Москва, 31 января - 1 февраля, 2019 г.), на I международном форуме онкологии и радиологии (Москва, 23-28 сентября, 2018 г.), на VIII Всероссийском съезде нейрохирургов (Санкт-Петербург, 18-22 сентября, 2018 г.), на IV Петербургском международном онкологическом форуме (г. Санкт-

Санкт-Петербург, 5-8 июля, 2018 г.), на Конференции с международным участием "Меланома и опухоли кожи" (Москва, Россия, 18-19 мая, 2018 г.), на X Международном конгрессе "Невский радиологический форум" (Санкт-Петербург, 27-28 апреля, 2018 г.), на XX Российском онкологическом конгрессе (Москва, 15-17 ноября, 2016 г.), на XXI Российском онкологическом конгрессе (Москва, Россия, 14-16 ноября, 2017 г.), на съезде «Нейровизуализация и нейрохирургическое лечение опухолей головного мозга и болевых синдромов» (Ростов на Дону, 7 июля, 2017 г.), на Международном нейрохирургическом форуме и образовательном курсе всемирной федерации нейрохирургических обществ, НИИ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (Москва, 17-20 мая, 2017 г.), на I Всероссийском конгрессе РАТРО «Новые технологии в лучевой терапии и ядерной медицине. перспективы развития» (Сочи, 27-28 апреля 2017 г.), на 19th International Ixsel gamma knife society (Дубай, О.А.Э., 4-8 марта, 2018 г.), на EANS-2019 Congress (Дублин, Ирландия, 24-28 сентября, 2019 г.), на ISRS-2019 (Рио-де-Жанейро, Бразилия, 9-13 июня, 2019 г.), на расширенном заседании проблемной комиссии «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России 17.9.2019г. (протокол № 3/19).

#### Личный вклад автора

Автор непосредственно принимал непосредственное участие во всех этапах выполнения научно-исследовательской работы: проведения аналитического обзора литературных данных, формулирования цели и задач исследования, разработке дизайна исследования, методических подходов сбора данных из первичной медицинской документации, статистического анализа клинических данных пациентов, в обобщении и систематизации результатов исследования, самостоятельной формулировке выводов и оформлении диссертационной работы, в непосредственном участии в подготовке публикаций по выполненной работе.

Внедрение результатов диссертации в клиническую практику

Результаты исследований используются в работе отделения радиохирургии и радиотерапии с дневным стационаром ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, а также в учебном процессе кафедры нейрохирургии с курсами нейронаук ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

### Публикации

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, которые полностью отражают основные положения, результаты и выводы диссертационного исследования, из них 16 статей - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 21 публикация в отечественных и иностранных журналах, 2 публикации в виде глав в научных сборниках.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 199 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, применяемых в тексте и списка использованной литературы.

Диссертация содержит 52 таблицы и 37 рисунков. Список литературы представлен 156 источниками (12 – отечественных, 144 - иностранных).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### **Клиническая характеристика пациентов**

В исследование включены 462 пациента, которые получили радиохирургическое лечение по поводу первично выявленных метастазов в головной мозг. В исследуемой группе пациентов было 256 (55,4%) женщин и 206 (44,6%) мужчин. Медиана возраста пациентов составила 57 лет (95% доверительный интервал (ДИ) 56-58 лет). Онкологический диагноз был

представлен немелкоклеточным раком легкого у 127 (27,5%) пациентов, раком молочной железы - у 123 (26,6%), раком почки - у 81 (17,5%) пациентов, меланомой - у 91 (19,7%) пациентов и колоректальным раком (КРР) - у 40 (8,7%) пациентов.

Число метастазов в головном мозге (МГМ) варьировалось в пределах от 1 до 37 очагов. Медиана числа облученных очагов составила 3,5 (95% ДИ 3-4). Число очагов, подвергнутых радиохирургическому лечению, составило 2492 (с учетом проведения повторной радиохирургии по поводу локальных рецидивов и/или дистантных метастазов – 3705). Медиана объема облученных очагов была 0,14 см<sup>3</sup> (95% ДИ 0,12 - 0,14 см<sup>3</sup>).

Большая часть МГМ (88,8%) были локализованы в лобных (30,7%), теменных (15,2%) височных (14,0%), затылочных (13,8%) долях и мозжечке (15,2%).

Краевая доза ионизирующего излучения снижалась в случае локализации метастатических очагов в стволе мозга (до 16 Гр), в хиазмально-селлярной области (до 18 Гр) и при наличии метастатических очагов любой локализации с объемом 10 см<sup>3</sup> и более (до 15 Гр).

Множественное (5 и более очагов) метастатическое поражение головного мозга было у 190 (41,1%) пациентов. Ограниченное метастатическое поражение (4 очага и менее) было у 272 (58,9%) пациентов.

Низкий функциональный статус (индекс Карновского  $\leq 70\%$ ) был у 153 (33,1%) пациентов. Экстракраниальный статус болезни был известен у 311 (67,3%) пациентов. У 270 (58,4%) пациентов на момент проведения радиохирургии были экстракраниальные метастазы. У 41 (8,9%) пациента проявления экстракраниальных метастазов отсутствовали.

У 130 (28,1%) пациентов проведено 2 и более сеанса радиохирургии по поводу локальных рецидивов и/или дистантных метастазов. Нейрохирургическое лечение и/или стереотаксическая радиотерапия по поводу локальных рецидивов и дистантных метастазов проведено у 18 (3,8%) пациентов. Противоопухолевое лекарственное лечение проведено у 318 пациентов.

Противоопухолевая химиотерапия (в соответствии с типом опухоли) на момент проведения радиохирургии проводилась у 207 (44,8%) пациентов. Таргетная терапия (в соответствии с наличием активирующих мутаций) на момент проведения радиохирургии проводилась у 111 (24%) пациентов.

## Результаты собственных исследований

### Прогноз общей выживаемости

В анализ общей выживаемости включены данные 462 пациентов, в отношении которых на момент последнего наблюдения имелись данные о выживаемости. Из них 336 (72,3%) пациентов умерли, а 126 (27,3%) пациентов продолжали наблюдаться на момент последнего наблюдения. Медиана общей выживаемости пациентов после радиохирургии составила 10,1 месяцев. Общая выживаемость на сроке 12, 24 и 36 месяцев составила 44,5%, 25,9% и 19,2% соответственно (Рисунок 1).

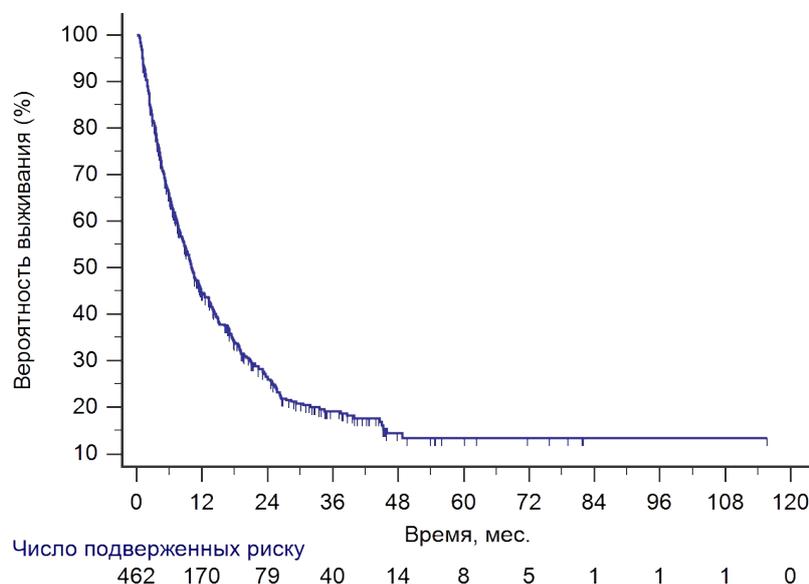


Рисунок 1 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии

По результатам многофакторного анализа статистически значимыми факторами, влияющими на увеличение общей выживаемости, были: возраст пациентов  $\leq 50$  лет ( $p=0,0058$ ), высокий функциональный статус (Индекс

Карновского  $\geq 80$  %,  $p < 0,0001$ ), наличие рака молочной железы как источника метастазирования в головной мозг ( $p = 0,0111$ ) и отсутствие экстракраниальных метастазов ( $p = 0,0177$ ). Наличие множественного метастатического поражения оказалось значимым ( $p = 0,0213$ ) фактором прогноза худшей выживаемости.

На основании результатов многофакторного анализа создана шкала прогноза радиохирургии, позволяющая классифицировать пациентов в группы неблагоприятного (сумма баллов 0-1), промежуточного (сумма баллов 2) и хорошего (сумма баллов  $\geq 3$ ) прогноза общей выживаемости (Таблица 1, Рисунок 2).

Таблица 1 - Многофакторный анализ клинических факторов, влияющих на общую выживаемость

	Отношение риска смерти	Изменение риска смерти	Уровень значимости Р	Баллы шкалы прогноза
Меланома	0,88	-12,0%	0,6223	0
НМРЛ	0,74	-26,0%	0,2728	0
РМЖ	0,53	-47,0%	<b>0,0111</b>	1
РП	0,63	-37,0%	0,0708	0
КРР*				0
Индекс Карновского $\geq 80$	0,52	-48,0%	<b>&lt;0,0001</b>	1
Индекс Карновского $\leq 70$ *				0
Возраст $\leq 50$	0,6	-40,0%	<b>0,0058</b>	1
Возраст $> 50$ *				0
Число МГМ $\geq 5$	1,44	44,0%	<b>0,0213</b>	0
Число МГМ $\leq 4$ *				1
Объем максимального очага $\leq 4$ см <sup>3</sup>	1,01	1,0%	0,9509	-
Объем максимального очага $> 4$ см <sup>3</sup> *				-
Суммарный объем МГМ $\leq 5$ см <sup>3</sup>	0,65	-35,0%	0,0678	-
Суммарный объем МГМ $> 5$ см <sup>3</sup> *				-
ЭК. Метастазы (нет)	0,56	-44,0%	<b>0,0177</b>	1
ЭК. Метастазы (есть)*				0
* - референсное значение				

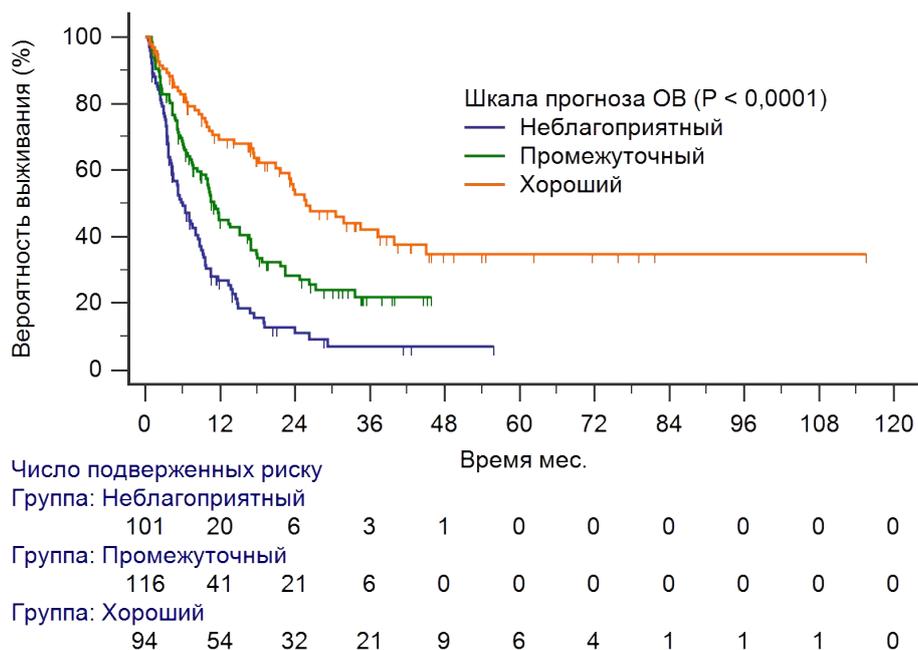


Рисунок 2 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии согласно шкале прогноза

На следующем этапе исследования было проведено сравнение показателей прогнозируемой (согласно применяемым инструментам прогноза) и реальной медианы выживаемости пациентов после радиохирургии. В качестве инструментов прогноза выживаемости использованы наиболее часто используемые: шкала RPA, индекс SIR и шкала GPA (Таблица 2).

Таблица 2 - Сравнение прогнозируемой и реальной выживаемости пациентов согласно шкалам прогноза

	Прогнозируемая медиана общей выживаемости (мес.)	Реальная медиана общей выживаемости (мес.)	Уровень значимости (p)
<b>RPA</b>			
Неблагоприятный	2,3	4,3	<b>&lt;0,0001</b>
Промежуточный	4,2	10,0	<b>&lt;0,0001</b>
Хороший	7,1	22,3	<b>&lt;0,0002</b>
<b>GPA</b>			
Неблагоприятный	4,9	4,5	0,2509
Промежуточный	13,7	9	<b>0,0076</b>
Хороший	15,8	14,5	<b>0,0382</b>
<b>SIR</b>			
Неблагоприятный	2,9	4,4	<b>&lt;0,0001</b>
Промежуточный	7	10	<b>&lt;0,0001</b>
Хороший	26,5	31,8	0,59
Неблагоприятный прогноз: III класс RPA; GPA 0-1,5 балл; SIR 0-3 балла			
Промежуточный прогноз: II класс RPA; GPA 1,5-2,5 балл; SIR 4-7 баллов			
Хороший прогноз: I класс RPA; GPA 3-4 балла; SIR 8-10 баллов			

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение шкалы RPA не обеспечивает точность прогноза выживаемости пациентов после радиохирургического лечения. Применение радиохирургического индекса (SIR) и шкалы GPA для прогноза общей выживаемости пациентов после проведения радиохирургии также имеют ограниченное значение, поскольку точность прогноза совпадает с показателями реальной выживаемости: в случае применения радиохирургического индекса, только в группе хорошего прогноза общей выживаемости, а в случае применения шкалы GPA - в группе неблагоприятного прогноза общей выживаемости (Таблица 2).

Таким образом, созданная шкала прогноза радиохирургии позволяет не только классифицировать пациентов в группы различного прогноза общей выживаемости, но и наиболее точно определить время дожития пациентов после проведения радиохирургического лечения.

### Прогноз дистантного метастазирования

Дистантные метастазы развились у 176 (50,9%) из 346 пациентов, в отношении которых на момент последнего наблюдения имелись данные радиологического наблюдения. Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии составила 11,0 месяцев (Рисунок 3).

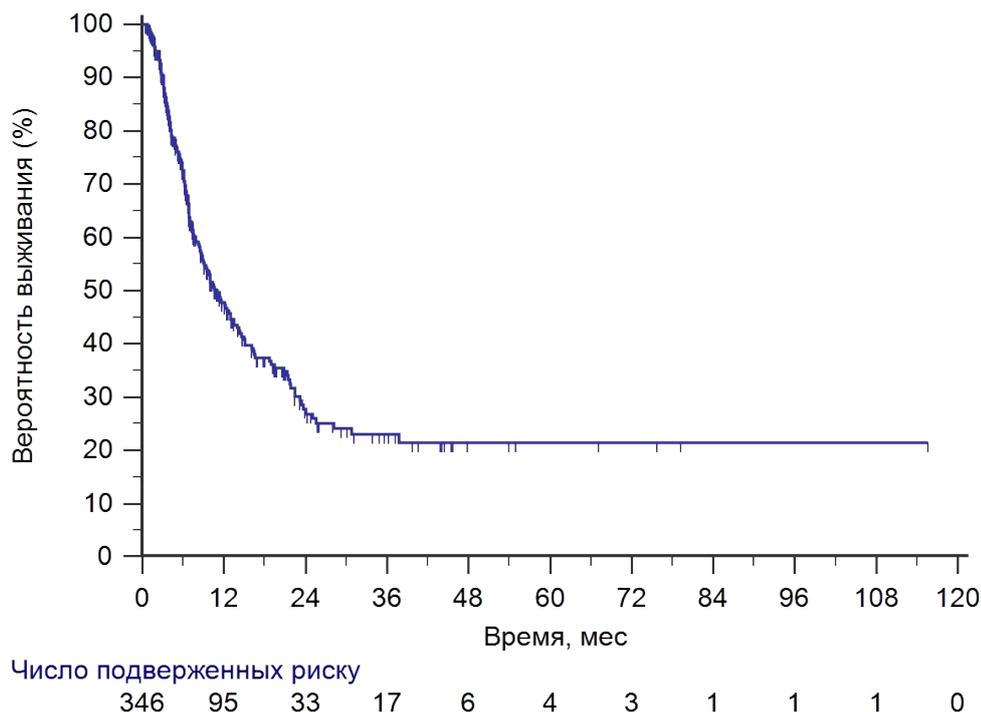


Рисунок 3 - График (Каплан-Майер) выживаемости без развития дистантных метастазов после проведения радиохирургии

Общая выживаемость без дистантного метастазирования на сроке 12, 24 и 36 месяцев составила 47,8%, 27,7% и 21,5% соответственно. Результаты многофакторного анализа показали, что статистически значимыми факторами низкого риска дистантного метастазирования были: метастазы рака молочной железы в головной мозг ( $p=0,0209$ ) и высокий функциональный статус ( $p=0,0148$ ), а множественное метастатическое поражение головного мозга ( $p < 0,0001$ ) и наличие экстракраниальных метастазов ( $p=0,033$ ) были ассоциированы с высоким риском дистантного метастазирования. Такие

клинические факторы, как возраст пациентов ( $p=0,3678$ ) суммарный объем МГМ ( $p=0,599$ ), объем максимального очага ( $p=0,0955$ ) не оказались статистически значимыми в прогнозе риска дистантного метастазирования. На основании полученных данных создана шкала высокого и низкого риска развития дистантных метастазов (Рисунок 4).

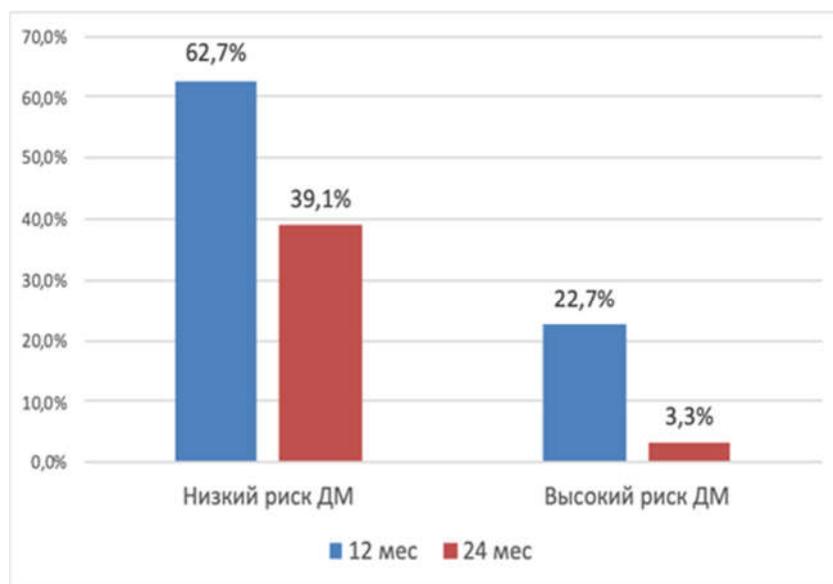


Рисунок 4 - Диаграмма выживаемости без развития дистантных метастазов после проведения радиохирургии согласно шкале прогноза

Дополнительный анализ показал, что пациенты с высоким риском развития дистантных метастазов в подавляющем большинстве представлены в группе неблагоприятного прогноза общей выживаемости. Кроме того, показатели общей выживаемости были эквивалентны у пациентов в группах высокого риска дистантного метастазирования и неблагоприятного прогноза общей выживаемости ( $p=0,5835$ ), а также в группах низкого риска дистантного метастазирования и промежуточного прогноза общей выживаемости ( $p=0,1691$ ). Эти данные позволяют рассматривать прогноз дистантного метастазирования в рамках шкалы прогноза общей выживаемости, где группа пациентов неблагоприятного прогноза общей выживаемости характеризуется высоким риском дистантного метастазирования, а группы пациентов с промежуточным и

хорошим прогнозом общей выживаемости - низким риском дистантного метастазирования.

### Эффективность лечебных опций у пациентов с МГМ

Выживаемость пациентов с МГМ зависит от контроля интракраниальных и экстракраниальных метастатических очагов, что обеспечивает снижение риска смерти от интракраниальной и экстракраниальной прогрессии болезни. Поэтому, для создания лечебного алгоритма необходимо оценить эффективность лечебных опций (противоопухолевой лекарственной терапии, повторной радиохирургии и нейрохирургического лечения) в отношении общей выживаемости у пациентов с МГМ как в целом по группе исследования, так и в группах различного прогноза общей выживаемости. Медиана общей выживаемости пациентов в группах без лекарственного лечения, в группах с противоопухолевой и таргетной терапией составила 4,1; 9,8 и 17,7 месяцев соответственно ( $p < 0,0001$ , Рисунок 5).

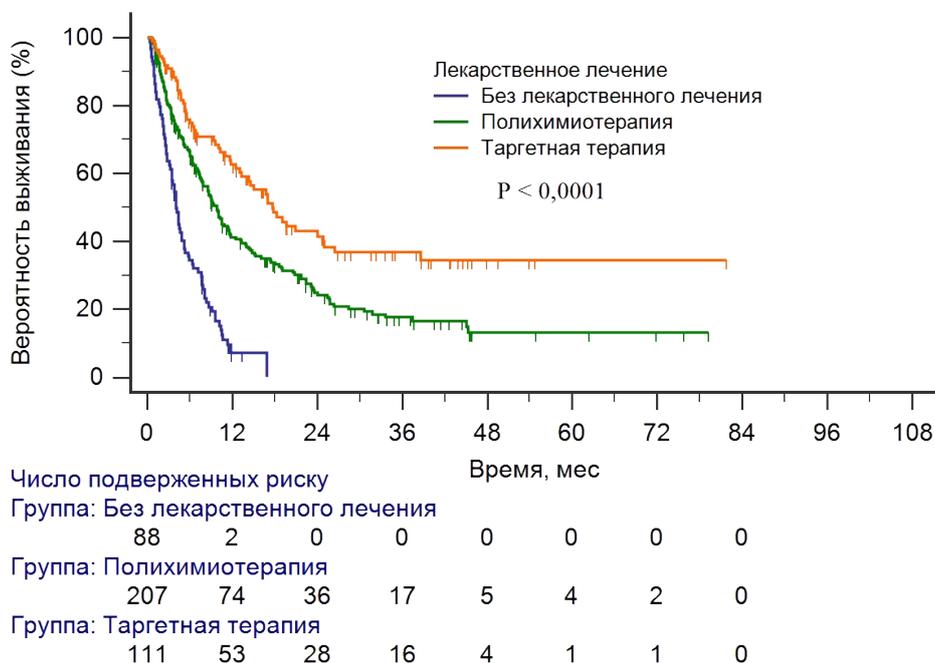


Рисунок 5 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от вида противоопухолевой лекарственной терапии

Следовательно, результаты радиохирургического лечения пациентов с МГМ зависят от эффективности противоопухолевого лекарственного лечения, которое обеспечивает контроль экстракраниальных метастазов, что, в свою очередь, снижает риск смерти от экстракраниальной прогрессии болезни. Медиана общей выживаемости пациентов в группе однократной радиохирургии и в группах радиохирургического и нейрохирургического лечения локального рецидива и/или дистантных метастазов составила 6,8; 22,4 и 27,4 месяцев соответственно ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 6).

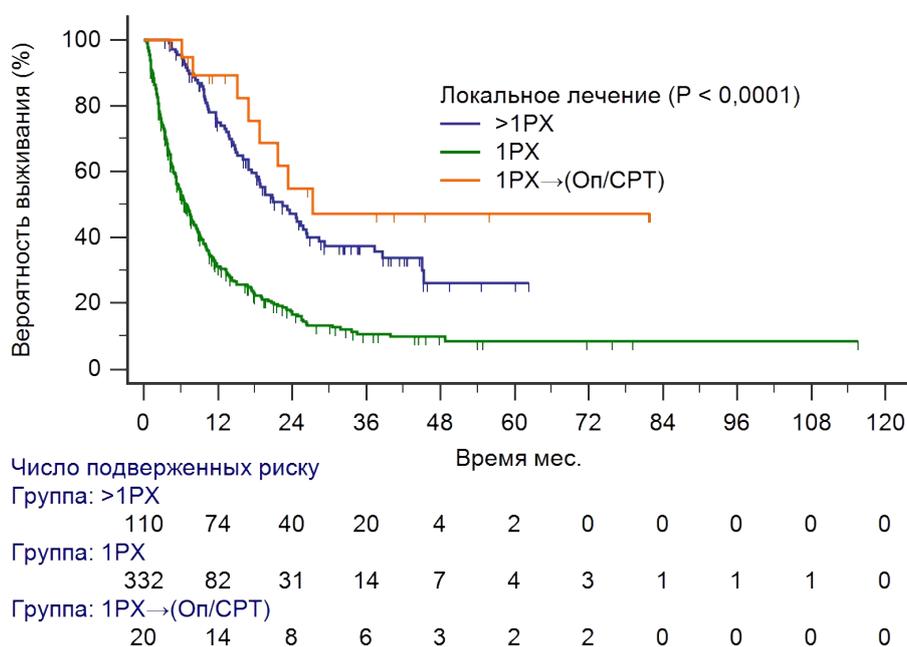


Рисунок 6 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от вида локального лечения

Таким образом, общая выживаемость пациентов с МГМ после радиохирургии зависит от эффективности локального контроля метастатических очагов в головном мозге. Улучшение локального контроля достигается проведением радиохирургического или нейрохирургического лечения (в случае развития локального рецидива и/или дистантных метастазов), что, в свою очередь, обеспечивает увеличение общей выживаемости за счет снижения риска смерти от интракраниальной прогрессии болезни.

Радиохирургия для лечения локального рецидива или дистантного метастазирования проводилась: у 6,8% пациентов в группе пациентов без противоопухолевого лекарственного лечения, у 27,0% пациентов в группе с проведением противоопухолевой химиотерапии и у 34,2% пациентов в группе пациентов с проведением таргетной терапии. Также необходимо отметить, что медиана общей выживаемости в группе пациентов, где проводилось радиохирургическое или нейрохирургическое лечение локального рецидива и/или дистантных метастазов была минимальной в группе без противоопухолевого лекарственного лечения (10,4 месяца), возрастала в группе пациентов с проведением противоопухолевой химиотерапии (22,4 месяца) и достигала максимума в группе пациентов с проведением таргетной терапии (44,6 месяцев).

Таким образом, увеличение общей выживаемости в группе пациентов, где проводилось радиохирургическое или нейрохирургическое лечение локального рецидива и/или дистантных метастазов, наблюдалось независимо от наличия или отсутствия противоопухолевого лекарственного лечения, однако показатели выживаемости были выше в группах с проведением противоопухолевой химиотерапии ( $p < 0,0001$ ) и таргетной терапии ( $p < 0,0001$ ) в сравнении с пациентами без противоопухолевого лекарственного лечения.

Полученные результаты подтверждают данные об увеличении частоты развития локального рецидива и/или дистантных метастазов у пациентов по мере увеличения общей выживаемости вследствие эффективной противоопухолевой лекарственной терапии. В этой клинической ситуации, на фоне снижения риска смерти от экстракраниальной прогрессии, проведение радиохирургического или нейрохирургического лечения локального рецидива и/или дистантных метастазов, с целью обеспечения локального контроля метастатических очагов в головном мозге, обеспечивает увеличение общей выживаемости. В группе неблагоприятного прогноза общей выживаемости и высокого риска дистантного метастазирования медиана общей выживаемости составила 5,5 месяцев с выживаемостью на сроке 12 и 24 месяцев 24,3% и 6,9%

соответственно. Преимущество в общей выживаемости было у пациентов с радиохирургическим лечением локального рецидива и/или дистантного метастазирования в сравнении с однократной радиохирургией ( $p=0,0033$ ). В группах пациентов с проведением противоопухолевой химиотерапии ( $p=0,8389$ ) и таргетной терапией ( $p=0,8389$ ) в сравнении с пациентами без противоопухолевого лекарственного лечения аналогичного преимущества в отношении общей выживаемости не было достигнуто (Таблица 3).

Таблица 3 - Многофакторный анализ эффективности лечебных опций в отношении общей выживаемости пациентов с МГМ

	Отношение риска смерти	Изменение риска смерти	Уровень значимости (p)
<b>В целом по группе исследования</b>			
Без лекарственного лечения*	0,4534	-54,7 %	<b>&lt;0,0001</b>
Противоопухолевая химиотерапия			
Таргетная терапия	0,3088	-69,1 %	<b>&lt;0,0001</b>
Однократная радиохирургия*	0,3242	-67,6 %	<b>&lt;0,0001</b>
Повторная радиохирургия/НХЛ			
<b>Группа неблагоприятного прогноза ОВ</b>			
Без лекарственного лечения*	0,943	-5,7 %	0,8389
Противоопухолевая химиотерапия			
Таргетная терапия	0,5652	-43,5 %	0,1048
Однократная радиохирургия*	0,3276	-67,2 %	<b>0,0033</b>
Повторная радиохирургия			
<b>Группа промежуточного прогноза ОВ</b>			
Без лекарственного лечения*	0,5749	-42,5 %	0,0765
Противоопухолевая химиотерапия			
Таргетная терапия	0,3398	-66,0 %	<b>0,0021</b>
Однократная радиохирургия*	0,2551	-74,5 %	<b>&lt;0,0001</b>
Повторная радиохирургия			
<b>Группа хорошего прогноза ОВ</b>			
Противоопухолевая химиотерапия*	1,0987	9,9 %	0,7918
Таргетная терапия			
Однократная радиохирургия*	0,2502	-75,0 %	<b>0,0005</b>
Повторная радиохирургия			
* - референсное значение			

Таким образом, в анализируемой подгруппе прогноза преимущество в общей выживаемости было у пациентов с радиохирургическим лечением

локального рецидива и/или дистантного метастазирования, которое сохранялось только в рамках подгруппы неблагоприятного прогноза, поскольку показатели выживаемости этих пациентов были ниже, чем аналогичные показатели в целом по группе исследования.

В группе промежуточного прогноза медиана общей выживаемости у пациентов без проведения противоопухолевого лекарственного лечения, с проведением противоопухолевой химиотерапии и проведением таргетной терапии составила 5,2; 10,3 и 17,8 месяцев соответственно.

Аналогично, в группе пациентов с проведением однократной радиохирургии и в группе радиохирургического лечения локального рецидива и/или дистантного метастазирования медиана общей выживаемости составила 7,2 и 24,8 месяцев соответственно.

По данным многофакторного анализа преимущество в общей выживаемости было достигнуто у пациентов с проведением таргетной терапии ( $p=0,0021$ ) и у пациентов с проведением радиохирургического лечения локального рецидива и/или дистантного метастазирования ( $p<0,0001$ ), в то время как аналогичного преимущества не отмечалось у пациентов без активирующих мутаций с проведением противоопухолевой химиотерапии, у пациентов без проведения противоопухолевой лекарственной терапии и в группе пациентов с проведением однократной радиохирургии.

Показатели общей выживаемости пациентов в группе радиохирургического лечения локального рецидива и/или дистантного метастазирования и в группе с наличием активирующих мутаций и проведением таргетной терапии были выше, чем аналогичные показатели как в анализируемой подгруппе прогноза, так и в целом по группе исследования.

Таким образом, проведение радиохирургического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга и проведения повторной радиохирургии в случае развития локального рецидива и/или дистантных метастазов у пациентов в анализируемой подгруппе прогноза является оптимальной лечебной стратегией, поскольку обеспечивает увеличение общей выживаемости и

сохранение качества жизни пациентов. Применение радиохирургии с целью увеличения общей выживаемости целесообразно рассматривать также в группе пациентов с наличием активирующих мутаций и проведения таргетной терапии.

В группе хорошего прогноза общей выживаемости пациентов без проведения противоопухолевой лекарственной терапии не было. Медиана общей выживаемости у пациентов с проведением противоопухолевой химиотерапии составила 25,6 месяцев, а в группе пациентов с наличием активирующих мутаций и проведения таргетной терапии медиана общей выживаемости не достигнута. Аналогично, в группе пациентов с проведением однократной радиохирургии медиана общей выживаемости составила 21,7 месяцев, а в группе пациентов с проведением радиохирургического лечения локального рецидива и/или дистантного метастазирования медиана общей выживаемости не достигнута.

По данным многофакторного анализа преимущество в общей выживаемости было в группе пациентов радиохирургического лечения локального рецидива и/или дистантного метастазирования и в группе пациентов с проведением противоопухолевого лекарственного лечения (таргетной терапии или противоопухолевой химиотерапии). При дополнительном анализе преимущества общей выживаемости у пациентов с проведением таргетной терапии в сравнении с пациентами с проведением полихимиотерапии не обнаружено ( $p=0,7918$ ), хотя имеется тенденция к лучшей выживаемости пациентов в группе проведения таргетной терапии.

Таким образом, проведение радиохирургического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга и проведением радиохирургического лечения и в случае развития локального рецидива и/или дистантных метастазов у пациентов в анализируемой подгруппе прогноза является основной лечебной стратегией, поскольку обеспечивает увеличение общей выживаемости и сохранение качества жизни.

### Прогноз локальных рецидивов

Локальные рецидивы после проведения радиохирургии зарегистрированы у 72 (20,8%) из 346 пациентов, в отношении которых на момент последнего наблюдения имелись данные радиологического наблюдения. Медиана выживаемости без локального рецидива не достигнута. Выживаемость без локального рецидива на сроке 6, 12 и 24 месяцев составила 94,2%, 73,3% и 60,1% соответственно. Из 2492 облученных очагов данные радиологического наблюдения были известны в отношении 2093 (84,0%) очагов. Локальный рецидив зарегистрирован в 171 (8,2%) из 2093 облученных метастатических очагов. Медиана выживаемости без развития локального рецидива не достигнута. На сроке 6; 12 и 24 месяцев без локального рецидива наблюдались 96,2%, 90,9% и 82,6% очагов соответственно (Рисунок 7).

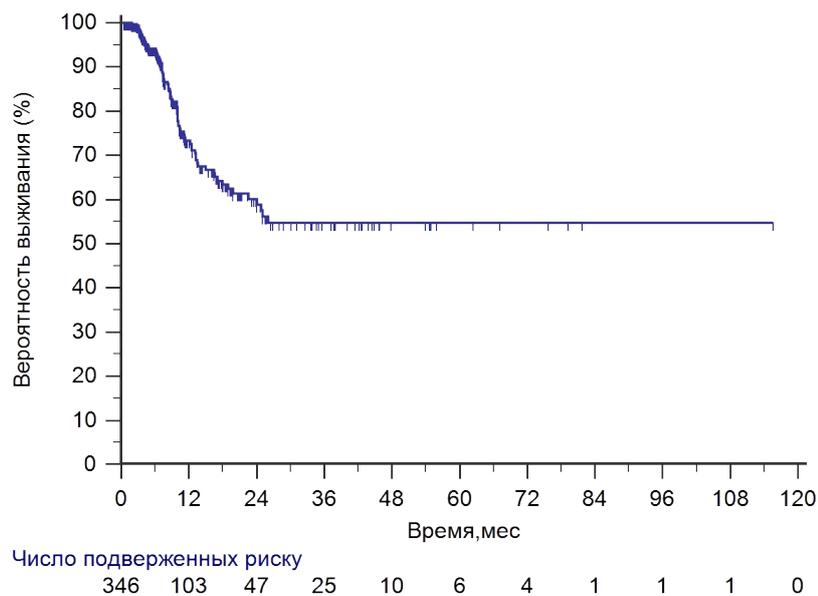


Рисунок 7 - График (Каплан-Майер) выживаемости без развития локального рецидива после радиохирургии

Оценка прогноза риска локального рецидива после радиохирургического лечения проведена как по пациентам, используя ранее примененные клинические факторы, так и по облученным очагам. Анализ локальных рецидивов по облученным очагам позволил детализировать объем очага (1 см<sup>3</sup>,

1-4 см<sup>3</sup> и 4 см<sup>3</sup> и более) и добавить в анализ фактор краевой дозы ионизирующей радиации.

В результате проведенного анализа тип опухоли первичного очага ( $p < 0,0001$ ), объём метастатического очага ( $p < 0,0001$ ) и величина краевой дозы ( $p = 0,0335$ ) оказались статистически значимыми факторами прогноза локальных рецидивов, на основании которых создана шкала прогноза локальных рецидивов после проведения радиохирургического лечения, что позволило классифицировать пациентов в группы низкого (4 балла), умеренного (3 балла) и высокого (0-2 балла) риска развития локального рецидива (Рисунок 8, Таблица 4).

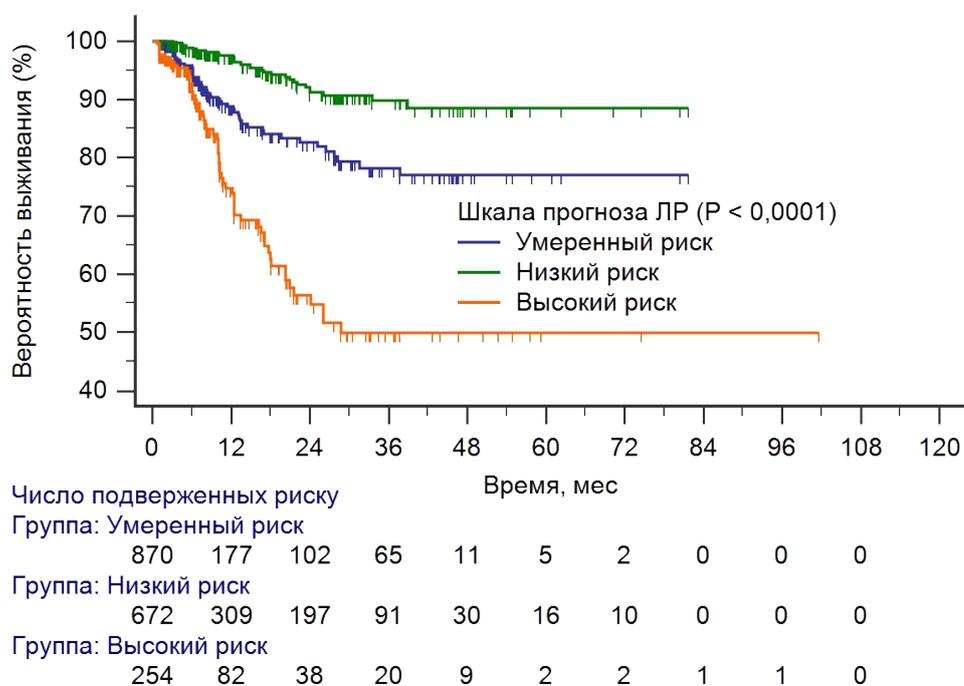


Рисунок 8 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии согласно шкале прогноза

Таблица 4 - Многофакторный анализ клинических факторов, влияющих на развитие локального рецидива у пациентов с МГМ после радиохирургии

	Отношение рисков ЛР	Изменение риска ЛР	Уровень значимости	Баллы шкалы прогноза
<b>Анализ по пациентам</b>				
КРР*				0
Меланома	0,8147	-18,5 %	0,6851	0
НМРЛ	0,2484	-75,2 %	<b>0,0166</b>	1
РМЖ	0,2569	-74,3 %	<b>0,0071</b>	1
РП	0,3703	-63,0 %	0,0694	0
ИК ≤70*	0,5977	-0,4 %	0,1126	-
ИК ≥80				-
Возраст >50	1,3849	38,5 %	0,2629	-
Возраст ≤50*				-
Число МГМ ≤4	1,6042	60,4 %	0,1152	-
Число МГМ ≥5*				-
Объем макс. очага >4 см <sup>3</sup> *	0,5337	-46,6 %	0,1259	-
Объем макс. очага ≤4 см <sup>3</sup>				-
Сумм. объем МГМ >5 см <sup>3</sup> *	0,7542	-24,6 %	0,5009	-
Сумм. объем МГМ "≤5 см <sup>3</sup>				-
ЭК. метастазы «есть» *	1,2556	25,6 %	0,5036	-
ЭК. метастазы «нет»				-
<b>Анализ по очагам</b>				
КРР, РП, Меланома*	0,3645	-63,6 %	<b>&lt;0,0001</b>	0
РМЖ, НМРЛ				1
Объем очага > 4 см <sup>3</sup> *				0
Объем очага ≤ 1 см <sup>3</sup>	0,2611	-73,9 %	<b>&lt;0,0001</b>	2
Объем очага 1-4 см <sup>3</sup>	0,585	-41,5 %	<b>0,05</b>	1
Краевая доза ≥18Гр*	1,6328	63,3 %	<b>0,0335</b>	0
Краевая доза <18Гр				1
* - Референсное значение				

Проведенный анализ показал, что радиохирургическое лечение пациентов группы высокого риска развития локального рецидива обеспечивает хорошие показатели локального контроля метастатических очагов на сроке 6 месяцев (92,5%), в то время как аналогичны показатели на сроке 12 и 24 месяцев составили только 76,2% и 61,7%. Следовательно, у пациентов с ожидаемой общей выживаемостью менее 6 месяцев (группа неблагоприятного прогноза и высокого риска дистантного метастазирования) радиохирургическое лечение можно проводить без учета риска развития локального рецидива. В этой клинической ситуации при планировании радиохирургии выбор дозы ионизирующей радиации должен осуществляться исходя из минимизации постлучевых осложнений и сохранения качества жизни пациентов.

У пациентов с ожидаемым прогнозом выживаемости 6 месяцев и более в стратегии лечения должен учитываться риск развития локального рецидива. В группе пациентов с высоким риском локального рецидива радиохирургическое лечение не обеспечивает стойкий локальный контроль метастатических очагов и его применение необходимо рассматривать в рамках нейрохирургического лечения. У пациентов группы умеренного и низкого риска локального рецидива проведение радиохирургического лечения обеспечивает хорошие показатели локального контроля на сроке 12 и 24 месяцев и может рассматриваться как самостоятельный вариант лечения.

### **Постлучевые осложнения**

Перифокальный отек, документированный данными МРТ, развился у 47 (13,6%) из 346 пациентов, у которых доступны данные радиологического наблюдения постлучевой токсичности. Отек на сроке 6, 12 и 24 месяцев развился у 5,9%, 14,8% и 22,8% пациентов соответственно (Рисунок 10).

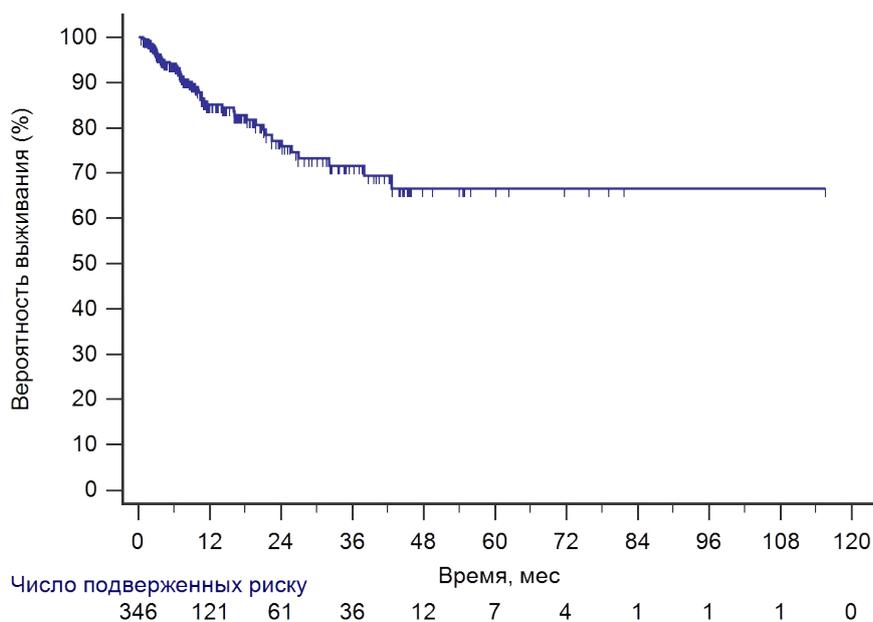


Рисунок 10 - График (Каплан-Майер) выживаемости без развития постлучевого отека

Радионекроз, документированный данными МРТ, ПЭТ или СКТ перфузии зарегистрирован у 46 (13,3%) из 346 пациентов. Радионекроз на сроке 6, 12 и 24 месяцев развился у 2,4%; 11,1% и 22,9% соответственно (Рисунок 11).

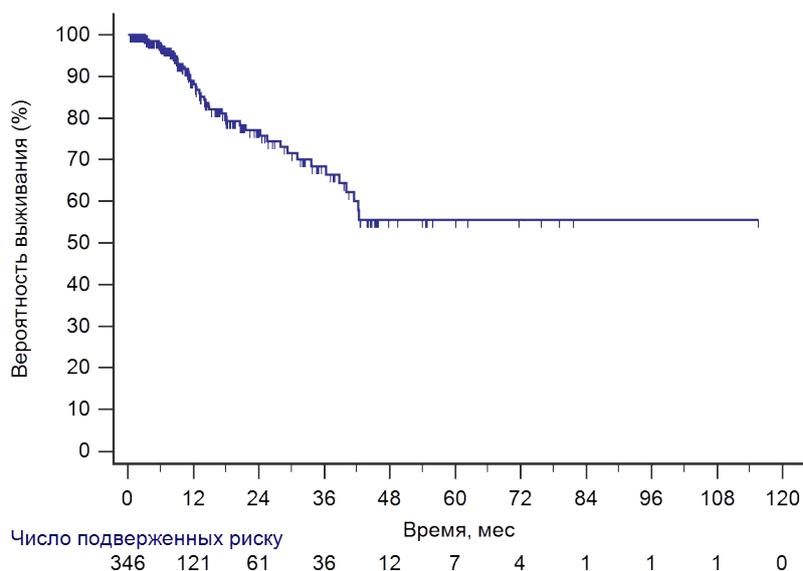


Рисунок 11 - График (Каплан-Майер) выживаемость без развития радионекроза

Для создания прогноза постлучевой токсичности (отека и радионекроза) использовались те же клинические факторы, которые применялись для создания шкалы прогноза общей выживаемости и дистантного метастазирования.

По данным многофакторного анализа значимым фактором прогноза постлучевого отека являются: метастазы РМЖ в головной мозг ( $p=0,045$ ) и число облученных метастатических очагов ( $p=0,0171$ ). Аналогично, по данным многофакторного анализа значимым фактором прогноза радионекроза были: метастазы РМЖ в головной мозг ( $p=0,0016$ ) и объем максимального очага ( $p=0,003$ ).

### **Качество жизни после радиохирургии**

На момент проведения радиохирургического лечения низкий (индекс Карновского  $\leq 70\%$ ) и высокий (индекс Карновского  $\geq 80\%$ ) функциональный статус был у 153 (33,1%) и 309 (66,9%) соответственно.

На момент последнего наблюдения данные о функциональном статусе были доступны у 210 пациентов: из них низкий и высокий функциональный статус был у 75 (35,7%) и 135 (64,3%) пациентов соответственно. Отсутствие изменений, улучшение или ухудшение функционального статуса на момент последнего наблюдения было у 57 (27,1%), 70 (33,3%) и у 83 (39,6%) пациентов соответственно.

При анализе качества жизни в зависимости от наличия интра- и экстракраниальной прогрессии на сроке 6 месяцев было обнаружено, что статистически значимое снижение качества жизни было в группе пациентов с наличием прогрессии болезни ( $p=0,0008$ ), но не у пациентов с интра- и экстракраниальной стабилизацией болезни. Таким образом снижение качества жизни зависит от прогрессии онкологической болезни, а не от проведения радиохирургического лечения. Это позволяет определить интра- и экстракраниальную стабилизацию болезни как суррогатный маркер сохранения (улучшения) качества жизни.

Неврологическая симптоматика на момент проведения радиохирургии была оценена у 435 пациентов. На момент проведения радиохирургии у пациентов с МГМ из неврологических симптомов преобладали: пирамидная (18,2%), мозжечковая (26,2%) симптоматика и симптоматическая эпилепсия (10,6%). У 208 (47,8%) пациентов проведен повторный неврологический осмотр. Улучшение и стабилизация неврологической симптоматики наблюдалось у 47 (22,6%) и у 90 (43,3%) пациентов соответственно. Ухудшение неврологической симптоматики наблюдалось у 71 (34,1%) пациента. У всех пациентов в группе пациентов с ухудшением неврологического и функционального статуса на момент последнего наблюдения была интракраниальная прогрессия

### **Алгоритм радиохирургического лечения**

Результаты проведенного исследования, базирующиеся на практическом применении разработанных инструментов прогноза общей выживаемости, дистантных метастазов и локальных рецидивов легли в основу рекомендуемого алгоритма радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга, который, может быть использован в повседневной работе радиотерапевтов, нейрохирургов, и онкологов (Рисунок 12 и 13).

На основе полученных результатов было установлено, что основной целью радиохирургического лечения у пациентов с МГМ является снижение риска смерти от интракраниальной прогрессии, сохранение качества жизни и увеличение общей выживаемости в отдельных клинических ситуациях.

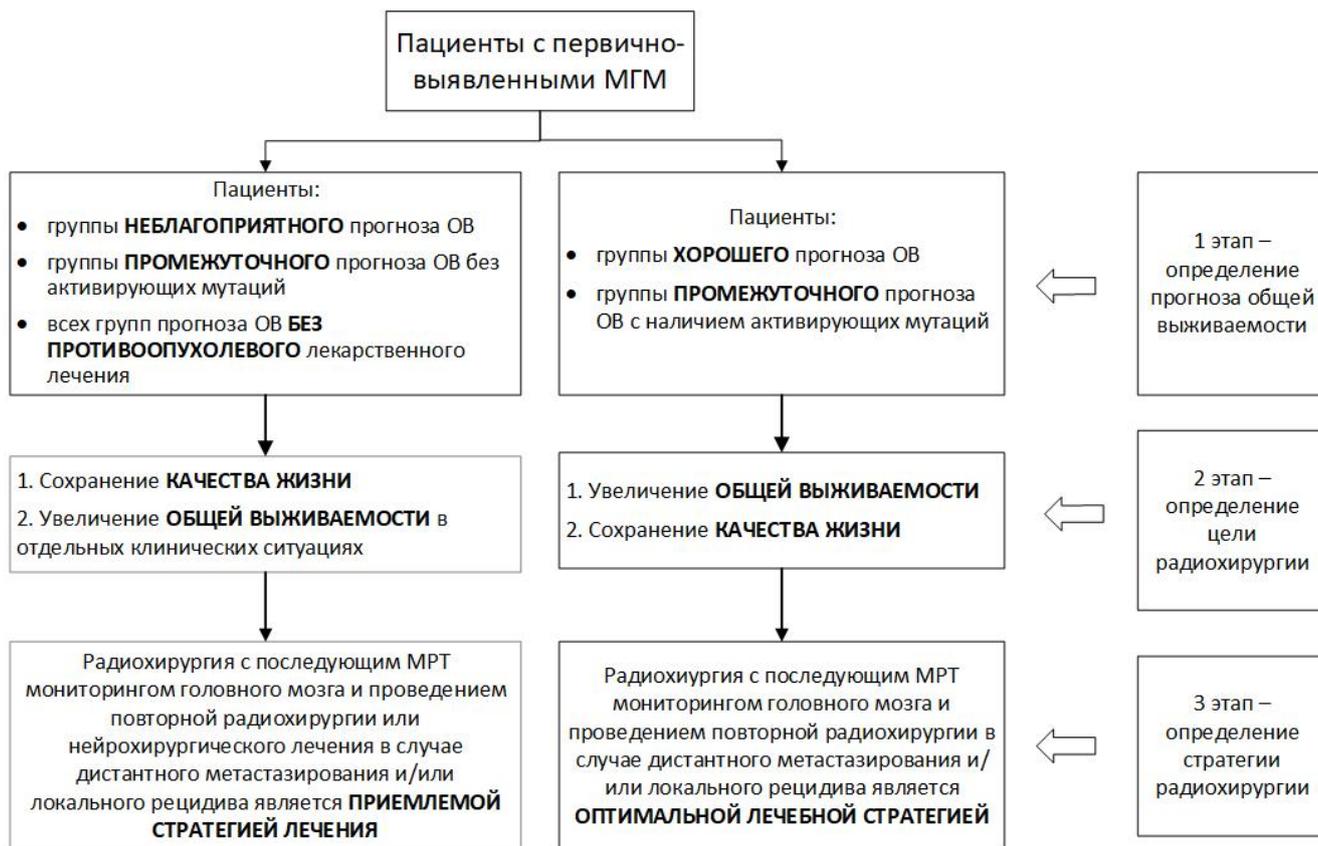


Рисунок 12 - Алгоритм радиохирургического лечения (общая выживаемость)

У пациентов группы промежуточного прогноза с наличием активирующих мутаций и группы хорошего прогноза общей выживаемости проведение радиохирургического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга и проведением радиохирургического или нейрохирургического лечения в случае развития локального рецидива и/или дистантных метастазов является оптимальной лечебной стратегией, поскольку обеспечивает увеличения общей выживаемости и сохранение качества жизни пациентов после проведенного лечения.

У пациентов группы неблагоприятного прогноза и группы промежуточного прогноза без активирующих мутаций проведение радиохирургии обеспечивает сохранение качества жизни, но не увеличение общей выживаемости. С этих позиций проведение радиохирургического лечения

с последующим МРТ мониторингом головного мозга и проведением повторной радиохирургии в случае развития локального рецидива и/или дистантных метастазов является приемлемой лечебной стратегией.

При планировании радиохирургии необходимо учитывать риск развития локальных рецидивов (Рисунок 13).

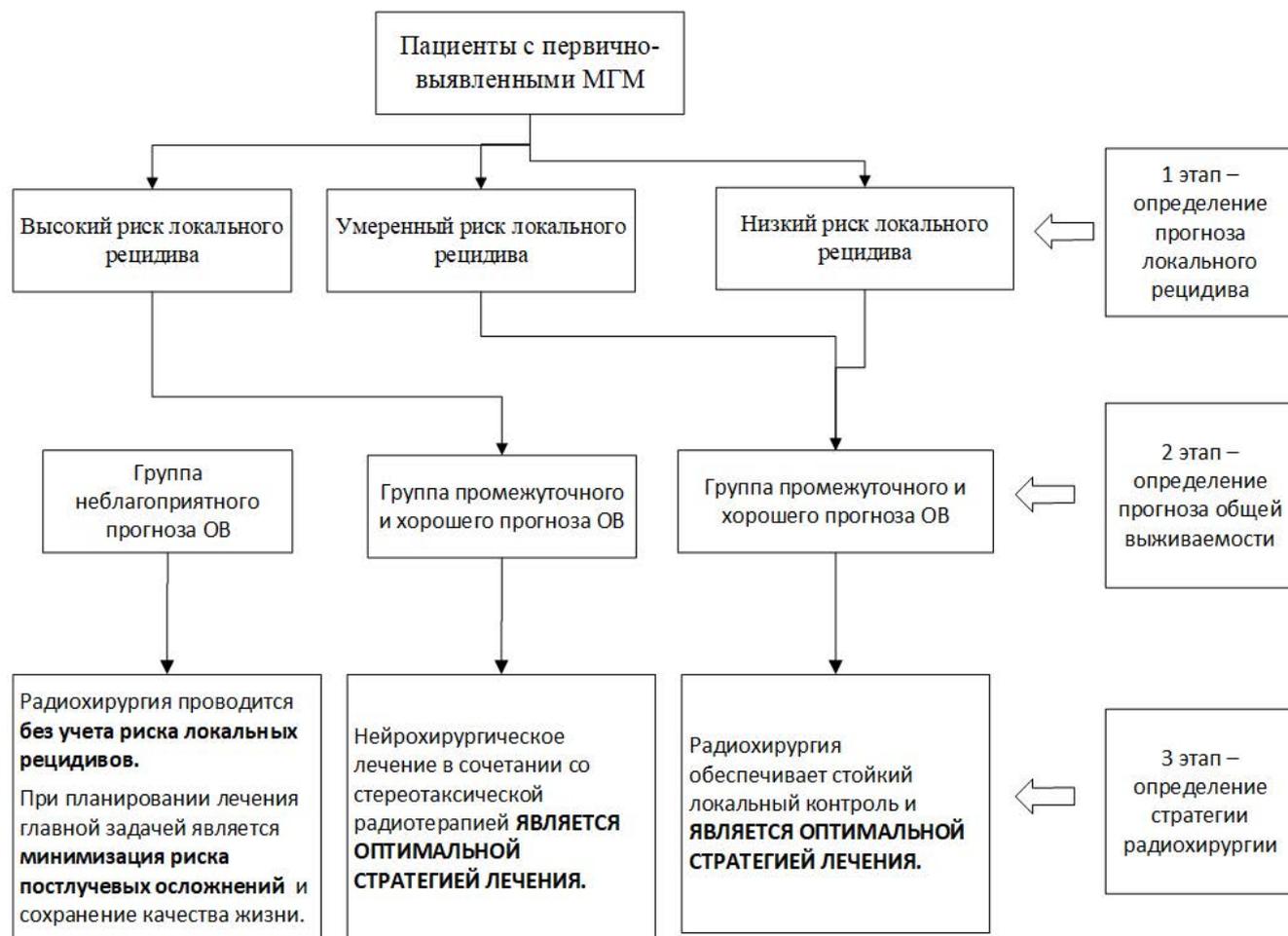


Рисунок 13 - Алгоритм радиохирургического лечения (локальный контроль)

У пациентов с ожидаемой общей выживаемостью 6 месяцев и более (группа промежуточного, хорошего прогноза и низкого риска развития дистантных метастазов) рекомендуется проведение радиохирургии в группах пациентов с умеренным и низким риском развития локальных рецидивов. В этой

клинической ситуации радиохирургическое лечение обеспечивает хороший локальный контроль метастатических очагов и является оптимальной стратегией лечения.

В группе пациентов с ожидаемой общей выживаемостью 6 месяцев и менее (группа неблагоприятного прогноза общей выживаемости и высокого риска дистантного метастазирования) планирование радиохирургии можно проводить без учета риска локальных рецидивов с акцентом на минимизацию риска постлучевых осложнений.

У пациентов в группе высокого риска локального рецидива при наличии промежуточного и хорошего прогноза общей выживаемости, радиохирургическое лечение не обеспечивает долгосрочный локальный контроль. В этой клинической ситуации нейрохирургическое лечение в самостоятельном варианте лечения или в комбинации со стереотаксической радиотерапией является оптимальной стратегией лечения.

## **ВЫВОДЫ**

1. Радиохирургическое лечение пациентов с метастазами в головной мозг характеризуется высокими годовыми показателями локального контроля метастатических очагов (90,9%) и общей выживаемости (44,5%).

2. Установлены факторы: хорошего прогноза общей выживаемости (возраст  $\leq 50$  лет, наличие метастазов рака молочной железы, высокий функциональный статус, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, отсутствие экстракраниальных метастазов); низкого риска дистантного метастазирования (метастазы рака молочной железы, высокий функциональный статус, ограниченное метастатическое поражение головного мозга, отсутствие экстракраниальных метастазов) и низкого риска локальных рецидивов (наличие метастазов рака молочной железы и немелкоклеточного рака легких, объем

облученного очага  $\leq 1 \text{ см}^3$  и краевая доза ионизирующего излучения  $\geq 18 \text{ Гр}$ ) после проведения радиохирургии.

3. С учетом полученных данных разработаны шкалы прогноза общей выживаемости и локальных рецидивов, которые необходимо использовать при проведении радиохирургического лечения. Шкала прогноза дистантного метастазирования не является самостоятельной прогностической шкалой и может рассматриваться в рамках шкалы прогноза общей выживаемости.

4. Проведение радиохирургии с целью увеличения общей выживаемости должно рассматриваться в рамках проведения противоопухолевой лекарственной терапии, которая обеспечивает снижение риска смерти от экстракраниальной прогрессии.

5. Радиохирургическое лечение с целью увеличения общей выживаемости показано всем пациентам группы хорошего прогноза и группы промежуточного прогноза в случае наличия активирующих мутаций и проведения таргетной терапии. Применение радиохирургии у пациентов с МГМ в группе неблагоприятного прогноза и у пациентов группы промежуточного прогноза без активирующих мутаций является оправданным, поскольку обеспечивает сохранение функционального и неврологического статуса, но не увеличение общей выживаемости.

6. Увеличение общей выживаемости пациентов с МГМ вследствие проведения противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапии сопровождается увеличением риска дистантного метастазирования и локальных рецидивов. В этой клинической ситуации проведение радиохирургического или нейрохирургического лечения является оптимальной лечебной стратегией, поскольку обеспечивает увеличение общей выживаемости за счет снижения риска смерти от интракраниальной прогрессии.

7. Радиохирургическое лечение пациентов в группах умеренного и низкого риска локального рецидива является оптимальной лечебной стратегией, поскольку позволяет достичь высоких показателей локального контроля метастатических очагов в головном мозге.

8. Нейрохирургическое лечение и/или стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования являются оптимальной лечебной стратегией у пациентов группы высокого риска локального рецидива, поскольку проведение радиохирургии в этой клинической ситуации не обеспечивает высокие показатели локального контроля метастатических очагов в головном мозге.

9. Радиохирургическое лечение сопровождается низкими показателями постлучевых осложнений. Установлены факторы низкого риска постлучевого отека (метастазы рака молочной железы и ограниченное метастатическое поражение головного мозга) и радионекроза (наличие объема облученного очага  $\leq 4$  см<sup>3</sup> и метастазы рака молочной железы), что позволяет оптимизировать проведение противоотечной терапии после проведения радиохирургии.

10. Алгоритм радиохирургического лечения, созданный, на основе факторов прогноза основных клинических событий, с учетом эффективности проведения радиохирургии или нейрохирургического лечения (в случае развития локальных рецидивов и/или дистантных метастазов) и противоопухолевого лекарственного лечения, позволяет оптимизировать стратегию радиохирургического лечения пациентов с первично выявленными метастазами в головной мозг и улучшить результаты лечения.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Современные стандарты лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга должны включать радиохирургическое лечение, которое проводится с использованием стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования (специализированный линейный ускоритель, Кибер-нож, Гамма-нож), что позволяет обеспечить прецизионное подведение высокой дозы ионизирующей радиации к облучаемому объему за одну фракцию.

2. Радиохимию с целью увеличения общей выживаемости рекомендуется проводить на фоне применения современных схем противоопухолевого лекарственного лечения. Стратегия радиохимиического лечения должна включать МРТ-мониторинг головного мозга и проведение повторной радиохимиии или нейрохимиического лечения в случае развития локального рецидива и/или дистантных метастазов.

3. У пациентов с МГМ в группе хорошего прогноза и в группе промежуточного прогноза с наличием активирующих мутаций и проведением таргетной терапии, стратегия проведения радиохимиического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга является оптимальной лечебной опцией.

4. Пациентам с МГМ в группе неблагоприятного прогноза и пациентам группы промежуточного прогноза без активирующих мутаций радиохимиическое лечение обеспечивает сохранение качества жизни, но не увеличение общей выживаемости.

5. У пациентов группы неблагоприятного прогноза планирование радиохимиического лечения рекомендуется проводить без учета риска локального рецидива с максимальной минимизацией риска постлучевых осложнений.

6. У пациентов группы промежуточного и хорошего прогноза общей выживаемости рекомендуется проведение радиохимиического лечения в случае умеренного и низкого риска локального рецидива. При наличии высокого риска локального рецидива у пациентов промежуточного и хорошего прогноза необходимо рассматривать нейрохимиическое лечение и/или стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования.

7. Пациентам с МГМ и высоким риском развития постлучевых осложнений (отек, радионекроз) необходимо планировать проведение стероидной терапии в постлучевом периоде.

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ  
ДИССЕРТАЦИИ**

1. Лучевая терапия и таргетная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова, А.Х. Бекашев, Д.Р. Насхлеташвили, А.В. Смолин, А.Н. Редькин // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №5. – С.683–692.
2. Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова, С.В. Ильялов, И.К. Осинев, В.В. Костюченко // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №1. – С.52–61.
3. Метастатическое поражение головного мозга, современные стандарты лечения / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, А.М. Зайцев, А.Х. Бекашев, Е.Р. Ветлова, А.А. Дургарян // Русский медицинский журнал. – 2017. – Т.25, №16. – С.1181–1185.
4. Современные стратегии лечения пациентов с метастазами в головной мозг / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина, А.Х. Бекашев, А.А. Потапов // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №4. – С.523–535.
5. Результаты радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастазами в головной мозг / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, С.А. Маряшев, Д.Р. Насхлеташвили, И.К. Осинев, В.В. Костюченко, А.А. Дургарян // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т.7, №3. – С.19–30.
6. Лучевая терапия и таргетная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга: новые возможности лечения / **Банов С.М.**, Голанов А.В., Ветлова Е.Р., Редькин А.Н. // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, №5. – С.684–694.
7. Использование машинного обучения для прогнозирования выживаемости у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после радиохирургического лечения на аппарате Гамма-нож / Г.А. Важенин,

- С.М. Банов**, А.В. Голанов, П.Н. Рябов, А.В. Далечина // Вестник НИЯУ МИФИ. – 2018. – Т.7, №6. – С.537–544.
8. Роль лучевой терапии в лечении метастатического поражения головного мозга / Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина, А.В. Голанов, **С.М. Банов** // Медицинская физика. – 2016. – Т.71, №4. – С.108–118.
  9. Ветлова, Е.Р. Современная стратегия комбинации хирургического и лучевого лечения у пациентов с метастазами в головном мозге / Е.Р. Ветлова, **С.М. Банов**, А.В. Голанов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2017. – №6. – С.108–115.
  10. Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения / А.В. Голанов, **С.М. Банов**, Е.Р. Ветлова, О.Н. Древаль, А.Х. Бекашев, С.Р. Ильялов, Н.А. Антипина, А.А. Дургарян, А.А. Погосова // Вопросы онкологии. – 2016. – Т.62, №4. – С.442–449.
  11. Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга / А.В. Голанов, **С.М. Банов**, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, А.В. Смолин, А.Х. Бекашев, М.Б. Долгушин, Д.Р. Насхлеташвили, А.В. Назаренко, С.В. Медведев // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т.80, №4. – С.89–101.
  12. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов / А.В. Голанов, **С.М. Банов**, С.Р. Ильялов, Ю.Ю. Трунин, С.А. Маряшев, Е.Р. Ветлова, И.К. Осинев, В.В. Костюченко, А.В. Далечина, А.А. Дургарян // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т.80, №2. – С.35–46.
  13. Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга: Проект клинических рекомендаций / А.В. Голанов, А.Х. Бекашев, М.Б. Долгушин, Г.Л. Кобяков, Д.Р. Насхлеташвили, А.В. Смолин, А.В. Назаренко, С.В. Медведев, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, **С.М. Банов** // Современная онкология. – 2015. – Т.17, №3. – С.109–117.

14. Голанов А.В. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения / Голанов А.В., **Банов С.М.**, Ветлова Е.Р. // Вопросы онкологии. – 2015. – Т.61, №4. – С.530–545.
15. Первый опыт применения методов машинного обучения в анализе баз данных для пациентов, получивших радиохирургическое лечение / Далечина А.В., **Банов С.М.**, Голанов А.В., Костюченко В.В., Маряшев С.А. // Медицинская физика. – 2018. – №1(77). – С.18.
16. Вемурафениб в лечении больных меланомой с метастазами в головной мозг / Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекашев, Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, **С.М. Банов**, И.В. Самойленко, К.А. Барышников, К.В. Орлова, И.А. Утяшев // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т.6, №4. – С.30–34.
17. **Банов С.М.** Метастатическое поражение головного мозга // Нейрорадиохирургия на Гамма-ноже / Под ред. А.В. Голанов, В.В. Костюченко. - ИП "Т.А. Алексеева", Москва, 2018. - С. 521–562.
- 18.2. Опухоли центральной нервной системы / А.В. Голанов, **С.М. Банов**, Е.Р. Ветлова, С.В. Золотова, М.В. Галкин, К.В. Никитин, Ю.Ю. Трунин, И.К. Осинюв: // Терапевтическая радиология: национальное руководство / под ред. А.Д. Каприна, Ю.С. Мардынского. - ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2018. - С. 141–186.
19. Preoperative Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Preliminary Results / E.Vetlova; A.Golbin; A.Golanov; A.Potapov; **S.Banov**; N.Antipina// Cureus. – 2017. – Vol. 9, №12.
20. Advanced Survival in Patients with Multiple Irradiations for Brain Melanoma Metastases and Associated Abscopal Effect / M.Galkin; A.Golanov; E.Vetlova; **S.Banov**; V.Kostjuchenko// Cureus. – 2018. – Vol. 10, №1.
21. Лучевое лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова, А.А. Дургарян // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – №1. – Р.7–14.

22. Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, Е.Р. Ветлова, И.К. Осинев, С.А. Маряшев, А.А. Дургарян // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, №3-S1. – Р.200–201.
23. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, М.Б. Долгушин, А.Х. Бекашев, Е.Р. Ветлова, А.А. Дургарян // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т. 1, №3. – Р.75–84.
24. Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг / **С.М. Банов, А.В.**, Голанов, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина, А.А. Дургарян // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4-S1. – С.298–299.
25. Радиохирургическое лечение пациентов с множественными метастазами в головной мозг / **С.М. Банов**, А.В. Голанов, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, С.А. Маряшев, И.К. Осинев, А.А. Дургарян // Исследования и практика в медицине. – 2017. – №1. – Р.22.
26. Ветлова, Е.Р. Метастазы колоректального рака в головной мозг. Диагностика и лечение / Е.Р. Ветлова, **С.М. Банов**, А.В. Голанов // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т. 1, №1. – Р.63–68.
27. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования крупных метастазов в головной мозг. Результаты рандомизированного исследования / Е.Р. Ветлова, **С.М. Банов**, А.В. Голанов, Н.А. Антипина, Е.Н. Игошина // Злокачественные опухоли. – 2018. – №3. – Р.201–202.
28. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования крупных симптоматических метастазов в головной мозг. Оценка качества жизни пациентов после лечения / Е.Р. Ветлова, **С.М. Банов**, А.В. Голанов, А.В. Терентьева, С.С. Подкин // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, №3-S1. – Р.108–109.

29. Стереотаксическая радиотерапия ложа удаленного метастаза в головной мозг / Е.Р. Ветлова, А.В. Голанов, **С.М. Банов**, Н.А. Антипина, А.С. Беляшова // Злокачественные опухоли. – 2016. – Т. 1, №№4. – Р.299–300.
30. Стереотаксическая радиотерапия ложа удаленного метастаза в головной мозг / Е.Р. Ветлова, А.В. Голанов, **С.М. Банов**, Н.А. Антипина, А.С. Беляшова // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 1, №1. – Р.36.
31. Стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования крупных метастазов в головном мозге / Е.Р. Ветлова, А.В. Голанов, **С.М. Банов**, Н.А. Антипина, А.Н. Тюрина, А.Х. Бекашев // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4-S1. – Р.216–217.
32. Preoperative Stereotactic Radiosurgery of Brain Metastases: Preliminary Results / Е.Р. Ветлова, Д.А. Гольбин, А.В. Голанов, А.А. Потапов, **С.М. Банов**, Н.А. Антипина, В.В. Костюченко, Д.Ю. Усачев, А.Ю. Беляев, С.А. Горайнов // Cureus. – 2017. – Vol. 9, №12. – e1987.
33. Ветлова Е. Р., Банов С. М., Голанов А. В. Метастазы колоректального рака в головной мозг. Диагностика и лечение / Ветлова Е. Р., **Банов С. М.**, Голанов А. В. // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – Т.1, №1. – С.63–68.
34. Прогностические факторы радиохирургического лечения метастазов в головной мозг рака молочной железы / А.В. Голанов, **С.М. Банов**, С.А. Ильялов, С.А. Маряшев, В.В. Костюченко, И.К. Осинев, Е.Р. Ветлова // Злокачественные опухоли. – 2014. – Т. 3, №10. – Р.231–232.
35. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга / А.В. Голанов, **С.М. Банов**, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, В.В. Костюченко // Злокачественные опухоли. – 2014. – №3 (10). – Р.137–140.
36. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования / А.В. Голанов, **С.М.**

- Банов**, Е.Р. Ветлова, С.Р. Ильялов, С.А. Маряшев, И.К. Осинов, В.В. Костюченко // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4s2. – P.58–65.
- 37.Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (> 3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение? / Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекашев, Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, **С.М. Банов**, И.В. Самойленко, К.А. Барышников, К.В. Орлова, И.А. Утяшев // Злокачественные опухоли. – 2016. – №4-S1 (21). – P.74–80.
- 38.Практические рекомендации по лекарственному лечению метастазов солидных опухолей в головном мозге / Насхлеташвили Д.Р., **Банов С.М.**, Бекашев А.Х., Борисова Т.Н., Ветлова Е.Р., Голанов А.В., Зайцев А.М., Кобяков Г.Л., Назаренко А.В., Смолин А.В. // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7, №3-S2. – P.93–104.
- 39.Лучевое лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга / **С. М. Банов**, А. В. Голанов, Е. Р. Ветлова, А. А. Дургарян // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2018. – №1. – P.7–14.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Гр - грей
- ДМ – дистантные метастазы
- КРР – колоректальный рак
- ЛР – локальные рецидивы
- МГМ - метастазы в головном мозге
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого
- ОВ – общая выживаемость
- РМЖ - рак молочной железы
- РП - рак почки
- РХ - радиохирургия