

Федеральное государственное автономное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1 Патогенез метастазов в головной мозг	21
1.2 Методы лечения пациентов с метастазами в головной мозг	23
1.3 Прогноз общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг	24
1.4 Радиохирургическое лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга.....	31
1.5 Радиохирургия пациентов с множественными метастазами в головной мозг	38
1.6 Лечение локальных рецидивов и дистантных метастазов	47
1.7 Клиническая эффективность радиохирургии у пациентов с метастазами в головной мозг с различной локализацией первичной опухоли.	51
1.8 Лекарственная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга.....	55
1.9 Осложнения после радиохирургии на аппарате Гамма нож	64
1.10 Качество жизни у пациентов с МГМ после радиохирургии	66
ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	68
2.1 Клиническая характеристика пациентов	68
2.2 Критерии отбора пациентов на радиохирургию.....	70
2.3 Методика радиохирургии на аппарате Гамма нож.....	71
2.3 Методы нейровизуализации.....	73
2.4 Статистические методы исследования	74

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКИ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПОСЛЕ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	76
3.1 Общая выживаемость	76
3.2 Дистантные метастазы.....	78
3.3 Локальные рецидивы	81
3.4 Постлучевые осложнения.....	83
3.5 Функциональный и неврологический статус пациентов	84
ГЛАВА 4 АЛГОРИТМ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	85
4.1 Анализ эффективности нейрохирургического лечения, повторной радиохирургии и противоопухолевого лекарственного лечения	86
4.2 Алгоритм радиохирургического лечения пациентов в группах с различным прогнозом общей выживаемости.....	88
4.3 Алгоритм радиохирургического лечения пациентов с различным риском локального рецидива	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	123
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ А (к главе 2)	151
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (к главе 3)	153
ПРИЛОЖЕНИЕ В (к главе 3)	165
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (к главе 3)	176
ПРИЛОЖЕНИЕ Д (к главе 4)	193

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Метастазы в головной мозг (МГМ) являются наиболее часто диагностируемой опухолью центральной нервной системы [77; 80]. Оценка частоты метастатического поражения головного мозга значительно варьирует во всем мире, но считается, что у 9-10% всех онкологических пациентов развиваются МГМ [148].

Распространенность МГМ трудно определить, поскольку в России, США и ряде других стран регистрация сведений о метастатическом поражении головного мозга в центральном онкологическом регистре не является обязательной. Частота метастатического поражения головного мозга существенно зависит от типа первичной опухоли.

Основной причиной МГМ по данным канцер-регистра является рак легких [20; 17]. Метастазы в головной мозг развиваются у 19,9% пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ). Лептоменингеальное поражение регистрируется у 8% пациентов с НМРЛ [111].

В случае рака молочной железы (РМЖ) МГМ развиваются у 5% пациенток. Частота метастатического поражения головного мозга считается недооцененной, поскольку по данным аутопсийных исследований у 18-30% пациенток с диагнозом РМЖ обнаруживаются МГМ [153]. У пациенток с Her2- положительным подтипом частота метастазирования в головной мозг значительно выше, чем при остальных подтипах [36; 84].

Меланома является третьей по частоте причиной метастазов в головной мозг [17]. Из всех опухолей меланома имеет наиболее высокую тропность к ткани головного мозга. У 10-40% пациентов с распространенной формой меланомы развиваются МГМ [112; 65].

МГМ развиваются примерно у 2-16% пациентов с диагнозом рак почки (РП). Частота развития МГМ выше у пациентов с метастазами в легкие и кости

составляет 16% по сравнению 2% в случае другой локализации экстракраниальных метастазов [20].

Пациенты с колоректальным раком (КРР) характеризуются относительно редкой (1-4%) частотой метастазирования в головной мозг [17].

Частота выявления пациентов с МГМ вероятно увеличивается в связи с улучшением программ нейровизуализации, совершенствованием противоопухолевого лекарственного лечения и, соответственно, с 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 пациентов [63].

Основными методами лечения пациентов с МГМ являются: стероидная терапия (дексаметазон), нейрохирургическое лечение, облучение всего головного мозга (ОВГМ) и, в последнее время, радиохирurgia [104].

Под радиохирургией понимают подведение высокой дозы ионизирующей радиации к четко отграниченному очагу в головной мозг за одну фракцию с минимизацией облучения окружающих тканей. Проведение радиохирургического лечения с высоким индексом конформности позволяет интенсифицировать дозу радиации и обеспечить высокий уровень локального контроля облученных очагов.

В свою очередь, контроль МГМ может иметь значение для сохранения функционального и неврологического статуса и качества жизни пациентов, но не всегда оказывает прямое влияние на выживаемость пациента, которая определяется экстракраниальной прогрессией болезни [63]. Поэтому в большинстве радиохирургических центров показанием к лечению является наличие у пациентов хорошего функционального статуса, стабилизации экстракраниальных метастазов и ограниченного метастатического поражения головного мозга.

Однако в последние годы показания к проведению 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 [63].

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.

Для решения этой задачи применяются различные инструменты прогноза общей выживаемости, позволяющие классифицировать пациентов с МГМ в группы, различающиеся по общей выживаемости [132; 106; 108]. Однако, большинство прогностических инструментов имеют ограничения. Например, некоторые имеющиеся шкалы (RPA и BS-VM) не включают в себя число МГМ, как фактора прогноза. В других инструментах прогноза (RPA, GPA) не учитывается тип первичной опухоли.

В наиболее часто применяемой диагност-адаптированной шкале GPA популяция анализируемых пациентов была крайне гетерогенна по лечебным опциям: пациенты получали как ОБГМ, нейрохирургическое лечение или радиохирургию, так и их комбинацию, что затрудняет применение этого прогностического инструмента у пациентов, которым планируется проведение только радиохирургического лечения. Кроме того, имеющиеся инструменты прогнозирования общей выживаемости пациентов с МГМ были созданы с использованием различных методологических подходов анализа пациентов, отличающихся друг от друга по набору клинических факторов и биологических свойств опухоли.

Таким образом, поиск факторов прогноза основных клинических событий, (общей выживаемости, дистантных метастазов и локальных рецидивов) у

пациентов после проведения радиохирургии остается актуальной задачей, поскольку позволит классифицировать пациентов в группы различного прогноза общей выживаемости, дистантного метастазирования и локальных рецидивов.

Кроме клинических факторов пациента и биологических свойств опухоли на общую выживаемость пациентов влияет эффективность 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 не определенной. Показатели общей выживаемости большинства серий исследований свидетельствуют о том, что стратегия применения повторной радиохирургии в случае развития новых (дистантных) метастазов является оптимальным выбором для лечения [59; 71].

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 благоприятным факторам 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, поэтому эффективность противоопухолевого лекарственного лечения является важным фактором контроля экстракраниальной болезни. В последние годы противоопухолевое лекарственное лечение существенно изменилась. Внедрение в клиническую практику таргетной терапии существенно увеличило выживаемость пациентов с наличием соответствующих активирующих мутаций. Кроме того, эффективность таргетной терапии в

отношении МГМ, по-видимому, выше, чем противоопухолевой химиотерапии [23].

Однако, следует отметить, что влияние радиохирургии на общую выживаемость 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 является актуальной задачей.

Таким образом, для оптимизации радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг необходимо создание лечебного алгоритма с учётом значимых клинических факторов, биологических свойств опухоли и эффективности противоопухолевого лекарственного лечения, что позволит в полной мере обеспечить индивидуализацию лечения в этой когорте пациентов.

Степень разработанности темы исследования

В странах с существующими программами МРТ скрининга головного мозга у онкологических пациентов доля метастатического поражения головного мозга составляет 8-10% [80]. Эта когорта пациентов представляют собой гетерогенную в отношении общей выживаемости и интракраниальных рецидивов популяцию, что обусловлено многообразием биологических характеристик первичной опухоли - источника метастазирования в головной мозг, экстракраниальной распространенностью болезни и различной эффективностью применяемых методов локального контроля МГМ.

Современное представление о гетерогенности популяции пациентов с МГМ основывается на анализе клинических факторов, морфологических и биологических свойств опухоли, которые влияют на общую выживаемость и интракраниальные рецидивы после проведения радиохирургии. Имеющийся в этом отношении дефицит информации обуславливает поиск оптимальных методов прогнозирования общей выживаемости и интракраниальных рецидивов после радиохирургического лечения, что позволит установить оптимальные для проведения радиохирургии клинические ситуации.

Кроме того, оценка эффективности радиохирургии, как метода локального контроля метастатических очагов в головном мозге в самостоятельном варианте лечения и в комбинации с противоопухолевым лекарственным лечением, а, главное, анализ биологических и клинических факторов прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов после проведения радиохирургии не представлены на достаточном клиническом материале.

Метастатическое поражение головного мозга, как клиническая составляющая онкологической болезни, недостаточно изучено в России. Прогностическая роль клинических факторов, морфологических и биологических свойств опухоли, определяющих общую выживаемость и частоту интракраниальных рецидивов у пациентов с МГМ после проведения радиохирургии, на достаточном клиническом материале ранее не проводилась.

Таким образом, на текущий момент отсутствует единая радиохирургическая шкала прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов у пациентов с МГМ, не определена роль повторной радиохирургии в группах различного прогноза общей выживаемости, не уточнена роль радиохирургического лечения в зависимости от эффективности различных вариантов лекарственного лечения.

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-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 leksell 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 36 рисунков. Список литературы представлен 156 источниками (12 – отечественных, 144 - иностранных).

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Метастатическое поражение головного мозга - гетерогенная группа интракраниальных новообразований, объединяющих различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения новообразования, являющихся следствием гематогенного метастазирования экстракраниальных злокачественных опухолей. Данные об увеличении числа пациентов с метастатическим поражением головного мозга противоречивы. В исследовании L. Schouten [148] были использованы данные 2724 онкологических пациентов (Maastricht Cancer Registry), наблюдавшихся в период с 1986 по 1995 год. Метастазы в головной мозг были обнаружены у 232 пациентов (8,5%). У пациентов с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) диагностированных в периоды 1986-1990 гг. и 1991-1995 гг. частота метастазирования в головной мозг составила 32,5% и 26% соответственно. Аналогичные показатели были получены у пациентов с диагнозом РМЖ (6,5% в сравнении с 3,9% в периоды 1986-1990 и 1991-1995 годов соответственно). Авторы пришли к выводу, что отсутствуют доказательства увеличения частоты метастазирования в головной мозг у пациентов с диагнозом РМЖ и МРЛ.

Напротив, в исследовании K. Smedby [102] в когорте 15 517 онкологических пациентов с МГМ (данные Шведского национального регистра) было показано, что частота метастатического поражения головного мозга в период между 1987 и 2006 годами удвоилась: с 7 до 14 пациентов на 100 000 человек. Первичными злокачественными новообразования лежащими в основе увеличения МГМ были РМЖ и НМРЛ.

Несоответствие между этими двумя исследованиями можно объяснить тремя основными причинами: различным методом определения группы населения, подверженного риску заболеваемости МГМ, различными размерами выборки, а также более коротким периодом наблюдения в исследовании L. Schouten [148].

Также увеличение частоты МГМ в исследовании К. Smedby [102] может быть объяснено улучшением качества нейровизуализации за счет внедрения в практику магнитно-резонансной томографии (МРТ). На сегодняшний день МРТ является наиболее широко используемым методом диагностики МГМ: у 64% пациентов на текущий момент в сравнении с 14% - 20 лет назад [79].

Другим возможным объяснением увеличения числа пациентов с метастазами в головной мозг может быть глобальное увеличение частоты онкологических заболеваний. За аналитический период в исследовании К. Smedby [102] заболеваемость злокачественными опухолями в стране увеличились с 490 до 530 на 100 000 человек.

Кроме того, в настоящее время для многих типов злокачественных опухолей наблюдается улучшение прогноза выживаемости из-за более раннего выявления, а также вследствие совершенствования методик лечения. Например, улучшение прогноза общей выживаемости пациенток с диагнозом рак молочной железы обеспечивает существенное увеличение числа пациентов с метастазами в головной мозг.

Введение в стандарты лечения таргетной терапии с более низким проникновением в головной мозг существенно улучшило контроль экстракраниальных метастатических очагов и демаскировало центральную нервную систему как потенциального органа сохранения метастатических клеток в условиях агрессивного лекарственного лечения [63; 23].

В популяционном исследовании (Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System) собрали данные 6 210 пациентов, которым был поставлен диагноз МГМ от различных первичных опухолей в период между 1973 и 2001 годами. Частота регистрации МГМ составила 9,6% от всей исследуемой популяции онкологических пациентов. Наиболее часто МГМ обнаруживались у пациентов с раком легких (19,9%), меланомой (6,9%), раком почки (6,5%), раком молочной железы (5,1%) и колоректальным раком (1,8%) [17].

Последние исследования показали, что число пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг увеличиваются. В исследовании E. Pelletier [83] было показано

увеличение числа пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг с 6,6% в 2002 году до 11,8% в 2004 году.

В другом исследовании C.Nieder [79] сравнил две когорты пациентов с МГМ, первая из которых наблюдалась между 2005 и 2009 годами, а вторая между 1983 и 1989 годами, т. е. приблизительно 20 годами ранее. Число пациентов с МГМ рака молочной железы было приблизительно одинаковым в обеих временных когортах ($\approx 17\%$). В более поздней по времени когорте было несколько меньше пациентов с первичным раком легких (40% в сравнении с 52%) и немного больше пациентов с МГМ меланомы (9% в сравнении с 5%), но различия не были значительными. Однако в более поздней по времени когорте пациентов было значительно больше пациентов с МГМ колоректального рака и рака почки.

В исследовании V.Hess [44] в когорте из 3690 пациентов с эпителиальным раком яичников и описали увеличение числа пациентов с метастатическим поражением головного мозга с 0,3% в период с 1980 по 1994 год до 1,3% в период между 1995 и 1999 годами ($p < 0,001$). Эти данные могли быть результатом улучшения лечения пациентов с раком яичников, приводящего к увеличению выживаемости пациентов и, следовательно, к увеличению риска метастатического поражения головного мозга.

В настоящее время глобальная распространенность МГМ колеблется от 8,5% до 9,6% [148]. Эти данные, вероятно, недооценивают истинную распространенность МГМ из-за бессимптомного течения МГМ у части пациентов.

В исследовании J. Pickren [146] показали аналогичную (8,7%) частоту МГМ на аутопсийном исследовании, хотя большинство других серий аутопсийных исследований сообщили о более высоких показателях метастатического поражения головного мозга.

Так J. Posner [112] опубликовали данные о 2375 вскрытиях пациентов с онкологическими заболеваниями и обнаружили, что у 15% обнаруживаются МГМ. Более того, на аутопсии пациентов с меланомой у 40% пациентов выявили МГМ.

По данным А. Percy [145] у 41% онкологических пациентов имеются МГМ. В другом исследовании по данным аутопсии пациентов с раком молочной железы МГМ были обнаружены у 30% пациентов [100].

Таким образом, число пациентов с метастатическим поражением головного мозга, вероятно, увеличивается. Это во многом обусловлено улучшением нейровизуализации, совершенствованием лекарственного лечения и увеличением общей выживаемости пациентов. Увеличивается ли истинная частота МГМ не ясно. Последние аутопсийные исследования проводились более 30 лет назад. Новые данные вскрытия вряд ли будут получены, поскольку показатели вскрытия в США сейчас составляют лишь около 5% [35].

1.1 Патогенез метастазов в головной мозг

Для формирования метастаза в головном мозге, опухолевая клетка должна завершить ряд последовательных действий, которые начинаются с ее отделения от первичного очага и инвазии в окружающие ткани. В нормальных тканях эпителиальные клетки удерживаются в плотном прилегании друг к другу с помощью адгезивных белков, которые поддерживают структуру целостности ткани. Снижение белков адгезии, (E-cadherin) коррелирует с увеличением метастатического потенциала опухоли [46].

Первым барьером, с которым сталкиваются опухолевые клетки, является базальная мембрана, отделяющая эпителий от субэпителиальных тканей. Опухолевые клетки секретируют протеолитические ферменты, которые обеспечивают деградацию эпителиальной базальной мембраны, что обуславливает процесс перехода от карциномы «in situ» к злокачественной инвазивной опухоли. Затем мигрирующие опухолевые клетки сталкиваются с мембраной тонкостенных кровеносных сосудов и необходимостью последующей инвазии в кровеносное русло. Альтернативно, опухолевые клетки могут циркулировать в лимфатических сосудах, которые сообщаются с системным кровообращением. Опухолевые клетки циркулируют в виде отдельных клеток, гомотопических эмболов или они образуют

гетеротипические ассоциации с другими клеточными элементами (например, тромбоцитами, нейтрофилами).

Задержка опухолевых клеток в органах-мишенях может быть обусловлена ограничением размера капилляров или это может быть следствием селективных молекулярных адгезионных взаимодействий с микрососудистыми эндотелиальными клетками или субэндотелиальной базальной мембраной [9]. Опухолевые клетки, которые получают доступ к окружающей сосуда паренхиме, активируют ангиогенные программы для формирования нового сосудистого питания. Интенсивность неоангиогенеза определяет скорость роста опухолевых клеток и увеличивает вероятность дальнейшего распространения опухолевых клеток [60; 139].

Исследования, в которых опухолевые клетки метили радиоактивными изотопами и вводили в сингенных мышей, показали, что только 0,1% инъецированных опухолевых клеток в итоге образовывали метастазы [60].

Экспериментальные данные подтверждают гипотезу о том, что метастазы происходят из одной клетки-предшественника, а повышенный метастатический потенциал связан с увеличением генетической нестабильности. Считается, что генетическая нестабильность делает метастатические клоны более устойчивыми к противоопухолевой терапии [28].

Увеличивается количество данных, свидетельствующих о том, что микроокружение органов играет важную роль в реализации процесса метастазирования и чувствительности опухоли к терапии. Многие из терапевтических схем первой линии, используемых в настоящее время для лечения злокачественных опухолей, предназначены для воздействия, как на опухолевые клетки, так и на модуляцию микроокружения опухоли (например, антиангиогенная терапия, иммунотерапия) [60; 28].

Результаты исследования показали, что некоторые клетки, метастазирующие в мозг, фактически приносят с собой клеточные компоненты из своего первоначального микроокружения во время их транзита в головной мозг [32].

1.2 Методы лечения пациентов с метастазами в головной мозг

В настоящее время, локальное лечение (стереотаксическая радиотерапия и нейрохирургическое лечение) являются важнейшими компонентами мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга [104].

Нейрохирургическое лечение является одним из основных методов лечения этой когорты пациентов. Совершенствование технологий нейрохирургического вмешательства значительно расширило возможности лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Длительное время нейрохирургическое лечение ограничивалось только рамками паллиативной помощи, однако, в последнее время, в нескольких проспективных исследованиях были определены группы пациентов, у которых проведение нейрохирургического лечения обеспечивает увеличение общей выживаемости [86; 88].

Основными целями нейрохирургического вмешательства, наряду с установлением (или подтверждением) гистологического диагноза, являются локальный контроль метастатических очагов в головном мозге, снижение риска смерти от интракраниальной прогрессии, уменьшение неврологической симптоматики, сохранение функционального статуса, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости [115; 8; 5; 4; 12].

Радиотерапия, наряду с нейрохирургическим лечением, является основным методом лечения пациентов с метастазами в головной мозг [63; 104; 11; 6]. Применение радиотерапии у пациентов с МГМ начинается с работ Chao J. [128], который в 1954 году опубликовал первые результаты облучения всего головного мозга у 38 пациентов с интракраниальными опухолями и работ L. Leksell [137; 138], опубликовавшего в 1951 году в журнале «Acta chirurgica scandinavica» статью «стереотаксическая радиохирургия в мозге». С внедрением в клиническую практику стереотаксической радиохирургии ландшафт лечения пациентов с МГМ значительно изменился: радиотерапия существенно эволюционировала от методики облучения всего головного мозга до стереотаксической радиотерапии (в

режиме радиохирургии или гипофракционирования) и её комбинации с другими лечебными опциями [3].

В настоящее время под стереотаксической радиотерапией понимают вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающие прецизионную доставку максимальной дозы ионизирующего излучения к четко отграниченной мишени за минимально возможное число фракций, при этом максимальная величина дозы радиации ограничивается риском развития постлучевых осложнений со стороны здоровых тканей.

Стереотаксическая радиотерапия может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию и в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (чаще от 2 до 7) фракций.

В отличие от традиционных методов нейрохирургии радиохирургия является амбулаторным, не инвазивным режимом лечения, который обеспечивает возможность точно ориентировать высокую дозу ионизирующего излучения в любую область мозга к любому количеству патологических очагов за один сеанс лечения. В связи с этим роль радиохирургии в лечении пациентов с МГМ постоянно увеличивается.

1.3 Прогноз общей выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг

Пациенты с МГМ являются гетерогенной группой пациентов с различными клинико-биологическими характеристиками опухоли и выживаемостью. Поэтому важно учитывать различные клинические факторы, влияющие на прогноз пациентов с МГМ до принятия лечебных решений.

Понятие «прогностический фактор» определяется как клиническая ситуация, которая может использоваться для оценки вероятности выздоровления или вероятности рецидива болезни (National Institutes of Health et al. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms., 2015). Многочисленные исследования,

хотя и ретроспективные по своей природе, выявили различные прогностические факторы и позволили сформировать различные прогностические инструменты (шкалы) для прогноза общей выживаемости у пациентов с МГМ.

Рекурсивный парциальный анализ (RPA). В исследовании L.Gaspar [132] провели анализ результатов лечения 1200 пациентов из трех исследований RTOG (79-16, 85-28 и 89-05), которые получали ОБГМ по поводу метастатического поражения головного мозга. Было установлено, что функциональный статус, возраст и контроль первичного опухолевого очага влияют на выживаемость пациентов. На основании результатов анализа были сформированы три прогностических группы (классы RPA).

Пациенты с индексом Карновского $\geq 70\%$, в возрасте ≤ 65 лет, контролируемым первичным очагом и отсутствием экстракраниальных метастазов были отнесены к I классу RPA (медиана общей выживаемости (ОВ) - 7,1 месяцев). Пациенты с индексом Карновского $< 70\%$ были отнесены к III классу RPA (медиана ОВ - 2,3 месяца). Остальные пациенты были включены во II класс RPA (медиана ОВ - 4,2 месяца). Число МГМ и тип первичной опухоли в этом исследовании не были статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости.

Однако у этого прогностического инструмента были некоторые ограничения вследствие различных критериев отбора в анализируемые исследования. Например, пациенты с индексом Карновского 40% включались в исследование RTOG 79-16, в то время как в исследованиях RTOG 85-28 и 89-05 пациенты включались только с индексом Карновского $\geq 70\%$. Дозы и режимы фракционирования ионизирующего излучения в представленных исследованиях были различными. Другим важным ограничением RPA классификации является то, что причиной низкого функционального статуса было как экстракраниальная прогрессия болезни, так и другие причины.

В попытке лучше определить класс III RPA, J. Lutterbach [140] разделил его на три отдельных класса: класс IIIa включал возраст ≤ 65 лет, контролируемый первичный и одиночный МГМ, тогда как класс IIIc включал возраст > 65 лет, неконтролируемый первичный очаг и множественные МГМ. В класс IIIb включали

оставшихся пациентов. Однако модификация шкалы RPA не получила широкого распространения.

Класс II также представляет собой гетерогенную группу, и предпринимались попытки дальнейшего разделения пациентов II класса RPA. В работе M. Yamamoto [122] четыре клинических фактора были рассмотрены для разделения 1414 пациентов II класса RPA; KPS (от 90% - 100% в сравнении с 70% - 80%), количество МГМ (одиночный или множественный), первичный статус опухоли (контролируемый или неконтролируемый) и экстракраниальные метастазы (есть или нет).

Несмотря на то, что в прошлом RPA была широко принята и использовалась в многочисленных клинических исследованиях, было предложено множество других инструментов прогноза для устранения вышеупомянутых ограничений.

Роттердамская шкала прогноза. В 1999 году с целью улучшения прогноза общей выживаемости у пациентов с МГМ были проанализированы результаты лечения 1292 пациентов [136]. В дополнение к уже установленным прогностическим факторам (функциональный статус, контроль первичного очага, экстракраниальные метастазы) возраст, реакция на стероидную терапию, уровень сывороточной ЛДГ, пол, рак легкого как источник МГМ были признаны дополнительными значимыми факторами прогноза общей выживаемости. Однако, после проведения многофакторного анализа статистически значимыми факторами остались только функциональный статус, реакция на проведение стероидной терапии и наличие экстракраниальных метастазов.

«Основная» шкала прогноза для пациентов с метастазами в головной мозг (BS-BM). В исследовании L. Lorenzoni [66] была предложена новая система прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ. С целью сохранить простоту подсчета, в шкалу прогноза были включены три фактора: функциональный статус, контроль первичной опухоли и наличие экстракраниальных метастазов. При анализе 110 пациентов с МГМ, получавших радиохимию «Основная» шкала прогноза была наиболее точной шкалой для прогноза общей выживаемости.

«Основная» шкала прогноза была рекомендована как удобный и простой в использовании прогностический индекс общей выживаемости пациентов с МГМ.

Радиохирургический индекс (SIR). Для прогноза выживаемости пациентов после радиохирургического лечения был предложен индекс оценки радиохирургии (SIR), который состоит из пяти клинических переменных: возраст, функциональный статус, активность экстракраниальной болезни, число МГМ и объем наибольшего очага [154].

SIR оказался более надежным прогностическим инструментом, чем RPA. Несколько исследований подтвердили прогностическое значение SIR у пациентов, подвергшихся нейрохирургическому вмешательству, ОБГМ или радиохирургии [66]. Однако, сложная система оценки статуса экстракраниальной болезни, ограничила широкое распространение этого прогностического индекса [78].

Прогностическая шкала оценки выживаемости (GPA). В большинстве имеющихся шкалах прогноза общей выживаемости не использовалось количество МГМ как прогностический фактор общей выживаемости. В 2007 году была предложена прогностическая шкала оценки общей выживаемости (Graded Prognostic Assessment), учитывающая число МГМ [106].

Данные из пяти рандомизированных исследований RTOG (79-16, 85-28, 89-05, 91-04 и 95-08) составили основу это исследования. Необходимо отметить гетерогенность этих исследований в отношении методов лечения. В исследованиях RTOG 85-28 и 91-04 изучались различные режимы ОБГМ. Оценка роли радиосенсибилизаторов проводилась в исследованиях RTOG 79-16 и 89-05, а оценка радиохирургии изучалась в исследовании RTOG 95-08. Только три из этих исследования (85-28, 91-04 и 95-08) были стратифицированы по количеству метастазов. Шкала включала четыре прогностических фактора: возраст, функциональный статус, экстракраниальные метастазы и количество метастатических очагов в головном мозге. Каждому фактору присваивалось 0, 0,5 или 1,0 балл и рассчитывалась сумма баллов по всем четырем факторам. Исходя из полученной суммы баллов были сформированы четыре прогностические группы: 0-1 балл (медиана выживаемости 2,6 месяцев), 1,5-2,5 балла (медиана

выживаемости 3,8 месяцев), 3 балла (медиана выживаемости 6,9 месяцев) и 3,5-4,0 (медиана выживаемости 11 месяцев).

Результаты исследований показали, что шкала GPA является наиболее объективным и простым в использовании инструментом в сравнении с тремя основными прогностическими индексами (RPA, SIR и BS-BM) [67].

Диагноз специфическая шкала прогноза оценки выживаемости (DS-GPA). Известно, что МГМ из разных первичных опухолей по-разному реагирует на лекарственное лечение и радиотерапию, однако первичный тип опухоли не учитывался ни в одном из предыдущих прогностических показателей.

В исследовании D. Golden [39] был проведен анализ клинических факторов прогноза общей выживаемости у 479 пациентов с первично выявленными МГМ и показал, что прогноз общей выживаемости варьировал в зависимости от морфологии первичного опухолевого очага.

С целью выявления специфических для каждого типа первичной опухоли прогностических факторов в исследовании P. Sperduto [107] была проведена оценка результатов лечения 4259 пациентов из 11 различных учреждений. Возраст, функциональный статус, количество МГМ и экстракраниальные метастазы были прогностическими факторами общей выживаемости пациентов с метастазами рака легких (немелкоклеточного и мелкоклеточного) в головной мозг.

Возраст, функциональный статус, генетический подтип опухоли были прогностическими факторами, которые влияли на выживаемость при раке молочной железы. Число МГМ и функциональный статус были значимыми факторами, прогнозирующими выживаемость пациентов с меланомой и раком почек. Среди пациентов с раком желудочно-кишечного тракта только функциональный статус был прогностическим фактором общей выживаемости.

В последней модификации диагност-адаптированной шкалы GPA в качестве прогностических факторов добавлены наличие активирующих мутаций при НМРЛ и меланоме. При всех имеющихся терапевтических возможностях прогноз общей выживаемости пациентов с МГМ необходим для того, чтобы принять оптимальное лечебное решение.

В недавно проведенном исследовании D. Kondziolka [57] попытался решить вопрос о точности прогноза выживаемости у пациентов с МГМ с использованием различных систем прогноза. Клинические, рентгенологические данные 150 пациентов с МГМ были предоставлены группе опытных нейрохирургов, онкологов-радиологов и медицинских нейроонкологов для оценки прогноза общей выживаемости. Прогнозируемые данные о выживаемости, полученные экспертами, сравнивались с фактическим выживанием. Всего было сделано 2700 прогнозов, из которых ошибка прогноза на сроке 6 месяцев были у 45%, а на сроке 12 месяцев и более ошибка прогноза была у 18% пациентов. Радиационные онкологи и нейрохирурги переоценили выживаемость, в то время как нейроонкологи недооценивали выживаемость.

В целом в исследовании было отмечено значительное отклонение прогнозируемых значений выживаемости от реальных, что подтверждает необходимость поиска оптимального прогностического инструмента. Частично, этот факт объясняется тем, что большинство прогностических инструментов имеют некоторые присущие им ограничения, например, RPA и BS-VM не включают в себя число МГМ, являющееся важным прогностическим фактором. Основным ограничением GPA было отсутствие учета различий в морфологических характеристиках первичной опухоли. Диагноз-специфическая GPA была составлена для МГМ из разных первичных злокачественных новообразований, но популяция анализируемых пациентов была крайне гетерогенна по лечебным опциям: пациенты получала как ОБГМ, нейрохирургическое лечение и радиохимию, так и их комбинацию, что затрудняет применение этого прогностического инструмента для прогноза общей выживаемости после радиохимию. Кроме того, в прогноз общей выживаемости диагноз-адаптированной шкалы GPA в последнее время стали включать наличие (или отсутствие) активирующих мутаций. Однако активирующие мутации не являются независимым фактором прогноза общей выживаемости и, скорее, отражают факт чувствительности опухоли к проведению таргетной терапии и влияния этой терапии на общую выживаемость.

Так, например, в исследовании K. L. Johung [47] оценили роль активирующих мутаций в прогнозе рецидивов у пациентов с метастазами НМРЛ в головной мозг после радиохиргии. Из 496 пациентов ни у одного из пациентов с EGFR мутацией и EML4-ALK транслокации не было локальных рецидивов, в то время как у 18% пациентов с мутацией KRAS и у 19% без этих мутаций были локальные рецидивы. Исследование не дало ответ на вопрос: является ли это результатом молекулярно-биологических характеристик опухоли или это результат проведения таргетной терапии?

Необходимы дальнейшие исследования для определения прогностического значения различных мутаций, таких как BRAF в меланоме, EGFR и ALK при немелкоклеточном раке легкого и мутации KRAS при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта.

Другим ограничением прогностических индексов является то, что все они строятся на клинических факторах пациентов, которые получили различные варианты лечения. Этот факт не позволяет получить ответ на основной вопрос: какая лечебная опция, при каких клинических ситуациях является оптимальной для достижения максимальной общей выживаемости.

Не менее важным аспектом дальнейшего совершенствования прогностических инструментов является изменение конечной точки прогнозирования. В последнее время в ряде исследований стали использовать в качестве конечной точки прогноза время до интракраниальной прогрессии или неврологического ухудшения и пр.

Еще одним направлением исследований, возможно, будет разработка прогностических моделей, которые могут дать приблизительные оценки не только времени общей выживаемости, но и времени смерти от интракраниальной прогрессии.

Кроме того, методология построения прогностических индексов требует своего изменения: применение методов машинного обучения для прогноза клинических событий, использование массива “больших данных”, вероятно

изменит принципы прогнозирования и улучшит прогноз основных клинических событий у пациентов с МГМ.

1.4 Радиохирургическое лечение пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга

Наибольшее количество публикаций об эффективности радиохирургии было опубликовано на результатах лечения пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга (4 и менее очагов в головном мозге). Основной задачей этих исследований была оценка роли радиохирургии как компонента, комбинированного с ОБГМ метода лечения и, затем, оценка эффективности радиохирургии в самостоятельном варианте лечения.

Радиохирургия и облучение всего головного мозга в сравнении с проведением только облучения всего головного мозга

Первая публикация метода стереотаксической радиохирургии в мозге была сделана L. Leksell [137; 138] в 1950 г., а результаты первого рандомизированного исследования эффективности радиохирургического лечения пациентов с МГМ были сообщены D. Kondziolka [135] в 1999 г. В его исследование включено всего 27 пациентов с 2-4 МГМ, из которых 13 получили комбинированное лечение (ОБГМ и радиохирургия) и 14 пациентов получили только ОБГМ. Первой точкой исследования был локальный контроль МГМ. Исследование было закрыто рано, из-за выраженного различия в показателях локальных рецидивов между группой комбинированного лечения (8%) и группой только ОБГМ (100%). Исследование не имело достаточной статистической мощности для выявления различий медианы общей выживаемости между группами комбинированного лечения (11 месяцев) и ОБГМ (7,5 месяцев, $p = 0,22$). Комбинация радиохирургии и ОБГМ хорошо переносилась с минимальными неврологическими осложнениями. Проведенное исследование продемонстрировало роль радиохирургического лечения в локальном контроле МГМ.

Через пять лет D. Andrews [125] опубликовал результаты многоцентрового рандомизированного исследования III фазы (RTOG 98-05). В течение 5 лет в исследование были включены 331 пациент с ограниченным (1-3 очага) метастатическим поражением головного мозга из 55 радиологических центров, участвующих в исследовании. Цель исследования заключалась в оценке эффективности комбинированного лечения (радиохирургия и ОБГМ) в сравнении с проведением только ОБГМ.

Пациенты были рандомизированы в группы проведения комбинированного лечения (167 пациентов) и только ОБГМ (164 пациента). Дополнительно проводилась стратификация пациентов в группы одиночного и ограниченного (2-3 очага) метастатического поражения головного мозга. При анализе в целом по группе никаких существенных различий общей выживаемости между группами не было обнаружено (5,7 месяцев и 6,7 месяцев соответственно).

Анализ подгруппы пациентов с одиночными МГМ показал незначительное, но статистически значимое преимущество общей выживаемости у пациентов с одиночным МГМ в группе комбинированного лечения в сравнении с пациентами в группе проведения только ОБГМ (6,5 месяцев в сравнении с 4,9 месяцев, $p = 0,04$). Однако аналогичного различия в общей выживаемости в подгруппе пациентов с 2-3 МГМ не наблюдалось.

У пациентов в группе комбинированного лечения в сравнении с группой проведения только ОБГМ, отмечалась стабилизация или улучшение функционального статуса на сроке 6-месяцев (43% в сравнении с 27%; соответственно, $p = 0,03$) и более высокий уровень локального контроля на сроке 12 месяцев (82% в сравнении с 71%; соответственно, $p = 0,01$).

Так же как исследование D. Kondziolka [135] результаты этого исследования имеет определённые недостатки. Во-первых, 19% пациентов, рандомизированных в группу комбинированного лечения не получили радиохирургию, и 15% пациентов в группе только ОБГМ, в конечном счете, получили радиохирургическое лечение. Во-вторых, МРТ-мониторинг головного мозга после лечения не проводился у 43% пациентов, что делает оценку локального контроля

сомнительным. Тем не менее, в этом исследовании, наряду с исследованием D. Kondziolka [135] была установлена роль радиохирургии в лечении пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга.

Таким образом, результаты исследований D. Kondziolka и D. Andrews продемонстрировали преимущество комбинации радиохирургии и ОБГМ в сравнении с только ОБГМ в отношении локального контроля и сохранения функционального статуса у пациентов с ограниченным числом МГМ. Возможно, имеется преимущество общей выживаемости пациентов с одиночным МГМ в группе комбинированного лечения (радиохирургия и ОБГМ) в сравнении с проведением только ОБГМ.

Радиохирургия и облучение всего головного мозга в сравнении с только радиохирургией

Приведённые выше исследования установили комбинированное лечение (ОБГМ и радиохирургия) в качестве стандарта медицинской помощи больным с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. Однако развитие нейротоксичности и когнитивной дисфункции после проведения ОБГМ обуславливает необходимость поиска альтернативных методик лечения. Так по данным многоцентрового анализа A. Tallet [113] снижение когнитивных функций у пациентов с МГМ после проведения ОБГМ наблюдалось у 31-57 % пациентов через 3 месяца и у 48-85% на сроке 12 месяцев.

Аналогично, в исследовании RTOG 02-12 показали нарушение когнитивных функций на сроке 12 месяцев после проведения профилактического ОБГМ у 60% пациентов, получивших суммарную дозу радиации 25 Гр и у 80%-90% - получивших дозу 36 Гр [117]. Поэтому акцент последующих исследований был направлен на исключение ОБГМ из схемы лечения и оценки роли радиохирургии в самостоятельном варианте лечения.

Н. Аоуама [15] опубликовал результаты первого рандомизированного исследования (JROSG 99-1) сравнения только радиохирургического лечения с комбинированным лечением (ОБГМ и радиохирургия). Пациенты с ограниченным

(≤ 4 очага) метастатическим поражением головного мозга были рандомизированы в группы комбинированного лечения (65 пациентов) или только радиохирургического лечения (67 пациентов). Цель исследования заключалась в оценке общей выживаемости, частоты рецидивов в головном мозге, необходимости проведения повторного лечения по поводу интракраниальных рецидивов, состояния неврологического статуса, частоты постлучевых осложнений и причины смерти.

Медиана и общая выживаемость на сроке 12 месяцев были: 7,5 месяцев и 38,5% в группе комбинированного лечения и 8,0 месяцев и 28,4% в группе только радиохирургического лечения ($p = 0,42$). Частота интракраниальных рецидивов на сроке 12 мес. была 46,8% в группе комбинированного лечения и 76,4% в группе радиохирургического лечения ($p=0,001$).

Необходимость проведения повторного локального лечения (salvage терапия - общепринятый термин, определяющий варианты лечения, проводимые в не стандартных клинических ситуациях и вне рамок клинических исследований) была реже в группе комбинированного лечения (у 10 пациентов), в сравнении с пациентами группы радиохирургического лечения (у 29 пациентов, $p=0,001$). Интракраниальная прогрессия, являющаяся причиной смерти зарегистрирована у 22,8% пациентов в группе комбинированного лечения и у 19,3% пациентов, получавших только радиохирургическое лечение ($p = 0,64$). Не было никаких существенных различий между группами в изменении неврологического статуса и проявлений токсичности.

Результаты в целом доказали, что общая выживаемость пациентов ограниченным метастатическим поражением головного мозга после проведения радиохирургии в самостоятельном варианте лечения, как минимум, не хуже, чем у пациентов после проведения комбинированного лечения у пациентов. В этой клинической ситуации требуется проведение МРТ-мониторинга головного мозга для выявления и лечения новых (дистантных) метастазов. Интересно отметить, что, хотя ОВГМ обеспечило более низкую частоту дистантных метастазов, этот эффект ограничивался только 6-ю месяцами после проведения облучения.

В дальнейшем проведена оценка результатов исследования JROSG 99-1 с точки зрения состояния когнитивных функций по данным MMSE теста [16]. Комбинация ОБГМ и радиохирургии обеспечивает в среднем более длительное время до ухудшения когнитивных функций по сравнению с только радиохирургией (16,5 месяцев против 7,6 месяцев, $p = 0,05$). Это может быть связано с тем, что ОБГМ уменьшает проявления как визуализируемых МГМ, так и микрометастазов, которые ухудшают нейрокогнитивный статус пациентов. Тем не менее, на сроке более 12 месяцев после первичного лечения МГМ, оценка нейрокогнитивного статуса по MMSE была лучше в группе только радиохирургии. В группе комбинированного лечения у пациентов отмечалось дальнейшее ухудшение нейрокогнитивных функций. Это наводит на мысль, что ОБГМ может привести к ухудшению когнитивных функций у пациентов с прогнозом общей выживаемости 12 месяцев и более.

В исследовании E. Chang [127] пациенты были рандомизированы в группу только радиохирургии и в группу комбинированного лечения (ОБГМ и радиохирургия). Проводилась дополнительная стратификация пациентов в соответствии с классом рекурсивного парциального анализа (RPA), количеством метастазов в головном мозге и типом опухоли первичного очага. Первичной конечной точкой исследования была оценка нейрокогнитивных нарушений с помощью теста HVL (HVL-R). Исследование было прекращено досрочно после включения 58 пациентов из-за внутренних правил ограничения, так как на сроке 4-х месяцев после лечения у 52% пациентов группы комбинированного лечения было снижение нейрокогнитивных функций, а в группе радиохирургии - только у 24% пациентов. Медиана выживаемости в группе только радиохирургии была 15,2 месяца, в сравнении с 5,7 мес. в группе комбинированного лечения ($p = 0,003$). Выживаемость без интракраниальных рецидивов на сроке 12 месяцев была 73% в группе комбинированного лечения, в сравнении с 27% в группе только радиохирургии ($p = 0,0003$).

Причины низкой общей выживаемости среди пациентов, перенёсших ОБГМ были неясны, но авторы предположили, что более высокий показатель «salvage-

терапии» в группе только радиохирургии (87% больных получили повторное лечение) может быть потенциальным фактором увеличения общей выживаемости. Кроме того, пациенты в группе только радиохирургии в среднем получили 1-2 цикла противоопухолевой химиотерапии, что так же может быть причиной лучшей общей выживаемости в группе только радиохирургии. Авторы подчёркивают, что применение только радиохирургического лечения с клиническим мониторингом и проведением «salvage-терапии» является оптимальной лечебной стратегией для сохранения нейрокогнитивных функций пациента.

Одним из последних рандомизированных исследований оценки эффективности только радиохирургии в сравнении с комбинацией радиохирургии и ОБГМ проведено Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) [53]. В этом исследовании EORTC 22952-26001 планировалось оценить, влияние ОБГМ после проведения локального лечения (нейрохирургия или радиохирургия) на общую выживаемость и частоту локального рецидива и дистантного метастазирования. Из 359 включённых в исследование пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга 199 пациентов получили радиохирургическое лечение, а 160 пациентам проведено хирургическое лечение.

В группе радиохирургического лечения 100 пациентов получали поддерживающую терапию, а 99 пациентам дополнительно проводили ОБГМ. В группе хирургического лечения 79 пациентов получили поддерживающую терапию, а 81 пациенту проведено ОБГМ после операции.

Медиана времени до ухудшения общего статуса пациентов (PS >2 по классификации ВОЗ) была 10,0 мес. после поддерживающей терапии и 9,5 мес. после проведения ОБГМ ($p=0,71$). Медиана общая выживаемости была одинаковой в группе ОБГМ и поддерживающей терапии (медиана 10,9 и 10,7 мес. соответственно, $p=0,89$).

Проведение ОБГМ снизило частоту локальных рецидивов в течение 2 лет: в группе нейрохирургического лечения с 59% до 27%, ($p=0,001$); в группе радиохирургического лечения с 31% до 19%, ($p=0,040$). Частота дистантных

рецидивов снизилась: в группе хирургического лечения с 42% до 23%, ($p=0,008$); в группе радиохирургического лечения с 48% до 33%, ($p=0,023$).

«Salvage»-терапия чаще применялась после поддерживающей терапии, чем после ОБГМ. Интракраниальная прогрессия как причина смерти развилась у 78 (44%) из 179 пациентов в группе поддерживающей терапии у 50 (28%) из 180 пациентов в группе ОБГМ. Таким образом, после радиохирургического или нейрохирургического лечения у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга проведение ОБГМ снижает частоту интракраниальной прогрессии, но не сохраняет неврологический статус и не увеличивает общую выживаемость.

Изменение нейрокогнитивного статуса пациентов в исследовании EORTC 22952-26001 проведено R. Soffietti [105]. У пациентов в группе наблюдения в целом было лучшее качество жизни, чем у пациентов после проведения ОБГМ. Физическая активность, функциональный статус, нейрокогнитивный статус был лучше в группе наблюдения. Положительный эффект от проведения ОБГМ с точки зрения снижения развития дистантных метастазов и незначительного улучшения общей выживаемости, не обеспечивает сохранение и/или улучшение качества жизни.

Попытку объединения данных из всех трех исследований (JROSG 99-1, NCT00460395 и EORTC 22952-26001) для проведения метаанализа выживаемости осуществил A. Sahgal [89]. Целью мета-анализа была оценка эффективности радиохирургии в сравнении с комбинированным лечением (радиохирургии и ОБГМ) у пациентов с 1-3(4) МГМ. Конечной точкой исследования были: общая выживаемость, локальные рецидивы и дистантные метастазы. Лечебный эффект оценивался с учётом корректировок на возраст, рекурсивный анализ (RPA), количество МГМ. В общей сложности 364 пациента из 389 соответствовали критериям отбора в метаанализ. Из них 51% пациентов получили только радиохирургию и 49% - получили комбинированное лечение.

Возраст пациента 50 лет и менее был фактором прогноза лучшей выживаемости в группе только радиохирургии в сравнении с пациентами группы

комбинированного лечения ($p=0,04$) и не было никаких существенных различий между анализируемыми лечебными группами у пациентов старше 50 лет. У пациентов с одиночным МГМ общая выживаемость была значительно лучше, чем у пациентов с 2 - 4 МГМ.

У пациентов старше 50 лет риск развития дистантных метастазов был выше как в группе только радиохирургии, так и в группе комбинированного лечения в сравнении с пациентами моложе 50 лет ($p=0,043$). У пациентов с одиночным МГМ был значительно более низкий риск развития дистантных метастазов, чем у пациентов с 2 - 4 МГМ. Риск развития дистантных метастазов в группе больных старше 50 был снижен лет только в группе комбинированного лечения.

Следовательно, у пациентов моложе 50 лет проведение радиохирургии в самостоятельном варианте лечения обеспечивает хорошую общую выживаемость. Отсутствие ОВГМ в этой группе больных не влияет на общую выживаемость и частоту развития дистантных метастазов. Однако, добавление ОВГМ улучшает интракраниальный контроль, уменьшает потребность в «salvage терапии» но ухудшает когнитивные функции и качество жизни.

Таким образом, результаты проведённых исследований обеспечили 1й уровень доказательности применения радиохирургии в самостоятельном варианте лечения у пациентов ограниченным метастатическим поражением головного мозга. По данным имеющихся рандомизированных исследований ОВГМ не приводит к увеличению общей выживаемости, а у молодых пациентов, добавление

ОВГМ к радиохирургии может быть связано с ухудшением общей выживаемости.

1.5 Радиохирургия пациентов с множественными метастазами в головной мозг.

Применение радиохирургии у пациентов с множественными МГМ (5 и более очагов в головном мозге) является спорной лечебной опцией. Модели лечебных подходов в этой клинической ситуации значительно варьируют во всем мире. В некоторых центрах радиохирургия является стандартом лечения, в то же время в

других центрах ОБГМ, учитывая отсутствие доказательств 1 уровня, по-прежнему считается “золотым стандартом” лечения пациентов с множественными МГМ.

Это противоречие хорошо иллюстрируется в последних международных обзорах врачебной практики, проведенных в 2010 г. При опросе радиационных онкологов в общей сложности из 93% респондентов 76% сообщили, что будут рассматривать множественные МГМ как противопоказания для проведения радиохирургии и только 7 % специалистов готовы рассматривать радиохирургию у пациентов с множественными МГМ.

Тем не менее, при выделении из группы радиационных онкологов, специалистов по радиохирургии, уже 83% респондентов рассматривают пациентов с множественными МГМ как кандидатов для проведения радиохирургии [114; 52].

Проведение только ОБГМ считается стандартом лечения для любого пациента с множественными метастазами в головной мозг. Кроме того, существуют данные, показывающие, что локальная терапия для пациентов с множественными МГМ не является оптимальной опцией, поскольку у этих пациентов имеется высокий риск развития новых (дистантных) метастазов. Однако, накапливаются данные, показывающие эффективность радиохирургии у пациентов с множественными МГМ. В этой клинической ситуации у большинства пациентов очаги, как правило, имеют небольшие размеры и не вызывают симптоматику масс-эффекта, однако, количество метастазов и их суммарный объем могут оказывать существенное влияние на прогноз [129].

В последнее время изменение стратегии лечения пациентов с множественными МГМ развивается в сторону использования только радиохирургии, отступая от типичного предоставления ОБГМ как исторического стандарта лечения пациентов этой группы. Ретроспективные исследования эффективности радиохирургии пациентов с множественными МГМ, показали безопасность и хорошую медиану общей выживаемости, варьирующую от 7 до 13 месяцев [24].

Имеющиеся серии ранних ретроспективных исследований показали, что количество метастазов в головной мозг, возможно, не оказывают существенное

влияние на выживаемость после радиохирургии [63; 155]. Таким образом, в настоящее время отсутствует упрощенная корреляция между числом МГМ и прогнозом общей выживаемости. Увеличение количества метастазов в головном мозге возможно и является неблагоприятным фактором прогноза общей выживаемости, но его влияние оказывается весьма ограниченным. Однако это положение (согласно большинству проведенных исследований) выполняется у пациентов с высоким классом RPA, высоким функциональным статусом и контролируемой экстракраниальной болезнью.

Кроме того, появляется все больше доказательств, что другие факторы, такие как тип первичной опухоли и ее биологические характеристики являются важными факторами прогноза общей выживаемости [152; 118; 33].

Отдельный интерес представляют работы М. Yamamoto и Т. Serizawa, которые представили самые крупные серии пациентов с множественными МГМ, получивших радиохирургическое лечение на аппарате Гамма нож.

В одном из первых исследований Т. Serizawa [94] в серии из 521 пациентов, получавших только радиохирургию, в группах с числом МГМ ≤ 10 (433 пациента из них у 121 пациента был одиночный очаг) и с числом МГМ ≥ 11 (88 пациентов было). Низкий функциональный статус был у 94 пациентов и экстракраниальная прогрессия у 453 пациентов. В исследовании преобладали пациенты с МГМ НМРЛ (367 пациентов). Наличие ≤ 10 очагов в головном мозге было значимым фактором прогноза лучшей общей выживаемости ($p=0,001$) и выживаемости без интракраниальной прогрессии ($p=0,0009$). При этом подчеркивается, что в группах пациентов с 1-3 и 4-10 метастазами в головной мозг были эквивалентные показатели общей выживаемости ($p=0,3128$) и смерти от интракраниальной прогрессии ($p=0,5509$).

В дальнейшем Т. Serizawa [149] сообщил результаты применения только радиохирургии у 778 пациентов с 1-10 МГМ, отвечающим критериям включения в исследование JLGK0901 (первично-выявленные МГМ, 1-10 очагов, объем максимального очага ≤ 10 см³, суммарный объем МГМ ≤ 15 см³, отсутствие лептоменингеальной прогрессии и индекс Карновского $\geq 70\%$). Все пациенты в

зависимости от количества МГМ разделены на группы: одиночный МГМ - группа А (280 пациентов), 2 МГМ - группа В (135 пациентов), 3-4 МГМ группа - С (148 пациентов), 5-6 МГМ - группа D (93 пациента) и 7-10 МГМ - группа Е (122 пациента). Показатели общей выживаемости в группах были эквиваленты, однако частота дистантного метастазирования возрастала соответственно числу МГМ. Это исследование показало, что в тщательно отобранных группах пациентов число очагов не оказывает никакого влияния на общую выживаемость и качество жизни пациентов с множественными МГМ.

В последующем Т. Serizawa и М. Yamamoto [96] опубликовали результаты двух-центрового ретроспективного исследования радиохирургии у 1508 пациентов с множественными МГМ, также отвечающим критериям включения в исследование JLGK0901 и сообщили об отсутствии различий общей выживаемости между пациентами с 2-4 и 5-10 метастазов в головной мозг.

В исследовании М. Yamamoto [121] в серии 1676 пациентов, получивших радиохирургию на аппарате Гамма нож сравнили показатели общей выживаемости в каждой паре пациентов в зависимости от числа МГМ: 1 в сравнении с 2; 2 в сравнении с 3, 3 в сравнении с 4, и т. д. и 14 в сравнении с 15. Среди 14 пар сравнения, только пара: 1 метастатический очаг в сравнении с 2-мя очагами показали существенное различие медианы общей выживаемости ($p = 0,0002$); значимых различий не было обнаружено для остальных 13 пар. Хотя количество очагов, как было показано, оказывают влияние на выживаемость, приблизительно 85% пациентов с метастазами в головной мозг умерли от других причин, но не от интракраниальной прогрессии.

В дальнейшем Т. Koiso [55] опубликовал результаты ретроспективного анализа пациентов, подвергнутых только радиохирургии. Медиана общей выживаемости после радиохирургии составила 7,9 месяцев у 548 пациентов с 1-4 МГМ и 7 месяцев у 548 пациентов с наличием ≥ 4 метастатических очагов ($p = 0,01$). Это ретроспективное исследование показало, что увеличенное число очагов все же является неблагоприятным фактором в отношении увеличения общей выживаемости. Тем не менее, небольшое различие медианы общей выживаемости

0,9 месяцев, между двумя группами авторы не считали клинически значимым. Кроме того, та же группа исследователей показала, что медиана выживаемости после радиохирургии достоверно не отличалась в случае исключения пациентов с одним МГМ: 6,8 месяцев в группе пациентов с 2-9 МГМ и 6,0 месяцев у пациентов с 10 и более МГМ ($p = 0,10$).

И, наконец, с учетом накопленных ретроспективных данных М. Yamamoto [123] инициировал проспективное многоцентровое когортное исследование (JL GK 0901) эффективности только радиохирургии у больных с впервые выявленным 1-10 метастазами в головной мозг. Это исследование с мощностью 80% имело целью показать отсутствие различий в общей выживаемости у пациентов с ограниченными (2-4) и множественным (5-10) метастатическим поражением головного мозга и максимальным объемом очага ≤ 10 см³ или до 3 см в максимальном диаметре. Критериями исключения были: лептоменингеальная прогрессия и низкий функциональный статус (индекс Карновского $< 70\%$). С 2009 по 2012 год, в общей сложности 1194 пациентов из 23 учреждений Японии были включены в исследование. Основной конечной точкой исследования была медиана общей выживаемости, которая составила 13,9 месяцев у пациентов с одиночным МГМ ($n=455$), 10,8 месяцев - у пациентов с 2-4 МГМ ($n=531$) и 10,8 месяцев у пациентов с 5-10 МГМ ($n=208$). Общая выживаемость не отличалась между пациентами с 2-4 и 5-10 МГМ ($p = 0,78$). Смерть от интракраниальной прогрессии, ухудшение неврологических функций, локальный рецидив, появление дистантных МГМ, развитие лейкоэнцефалопатии и необходимость применения «salvage-терапии» существенно не отличались между группами с 2-4 и 5-10 МГМ.

В многофакторном анализе одиночный МГМ, женский пол, возраст моложе 65 лет, высокий функциональный статус, стабилизация экстракраниальной болезни и отсутствие неврологических симптомов были факторами лучшей выживаемости. Частота лептоменингеальной прогрессии на сроке 12 месяцев составила в группах больных с 2-4 и 5-10 МГМ: на сроке 12 месяцев - 5 и 10% соответственно, а на сроке 24 месяца - 13% и 22% соответственно. Частота радионекрозов не превышала 10%. Показатель локального контроля был неизменно высоким и аналогичен таковому у

пациентов с ограниченными МГМ. Результаты исследования JLGK0901 подтвердили результаты ранее проведенных ретроспективных исследований. Основным выводом этого исследования является то, что радиохирurgia может быть безопасно и эффективно применяться в тщательно отобранной группе пациентов с множественными метастазами в головной.

Результаты, полученные M.Yamamoto [123] подтверждаются результатами других крупных серий исследований. Так в исследовании A. Likhacheva [62] в когорте 251 пациентов, количество метастазов в головном мозге не являлось фактором прогноза локальных рецидивов и дистантных метастазов после радиохиргического лечения на аппарате Гамма нож.

Суммарный объем МГМ был независимым прогностическим фактором общей выживаемости в исследовании A.Baschnagel [18]. У 250 пациентов с 1-14 МГМ, получавших с радиохирргию на аппарате Гамма нож, суммарный объемом МГМ $\geq 2 \text{ см}^3$ был более сильным прогностическим фактором общей выживаемости ($p = 0,008$), чем число метастазов в головном мозге ($p = 0,098$).

В исследовании A.Bhatnagar [19] ретроспективно оценивали результаты радиохирргии у 206 пациентов с 518 метастазами в головной мозг. Локальный контроль на сроке 12 месяцев составил 71%. Они сообщили о медиане общей выживаемости 8 месяцев и показали, что суммарный объем МГМ, возраст пациента, классификация RPA и краевая доза ионизирующего излучения являются прогностическими факторами общей выживаемости.

Некоторые исследователи специально изучали возможности радиохирргии у пациентов с 10 и более метастазами. Так в работе R. Grandhi [40] сообщили результаты ретроспективного анализа радиохирргии на аппарате Гамма нож пациентов с 10 или более МГМ. Медиана общей выживаемости составила 4 месяца, а предиктором низкой выживаемости было наличие: ≥ 14 МГМ; меланомы как первичного опухолевого очага; экстракраниальных метастазов и более высокого класса RPA. Медиана выживаемости составила 6 месяцев у пациентов с ≤ 14 МГМ, тогда как у пациентов с ≥ 14 МГМ - 3 месяца.

Медиана общей выживаемости пациентов с менее чем 14 МГМ, без меланомы и контролируемым системным заболеванием составляла 21 месяц. В этой серии у 57% пациентов развились дистантные МГМ и из них 71% пациентов нуждались в дополнительной повторной радиохирургии. Среднее время до развития дистантных метастазов после радиохирургии на аппарате Гамма нож составило 3 и 9 месяцев у пациентов с ≥ 14 МГМ и у пациентов с ≤ 14 МГМ, соответственно. Локальный контроль очагов составил 95,1%, а среднее время до локального прогрессирования составляло 9 месяцев. Подчеркивается, что радиохирургия является безопасным и эффективным методом лечения у пациентов с 10 или более метастазами в головной мозг. У пациентов без меланомы как источника метастазирования в головной мозг, контролируемым системным заболеванием и низким классом RPA, радиохирургию можно рассматривать как лечение первой линии.

Однако, имеющиеся клинические рекомендации ограничивают количество метастазов в головном мозге, которые можно лечить при помощи радиохирургии, сводя их к практически произвольному числу: три или четыре очага без учета объема МГМ и других факторов. Эти рекомендации основаны, главным образом на I уровне доказательств полученным на основе результатов, имеющихся трех рандомизированных исследований, где анализ был ограничен пациентами с ограниченным метастатическим поражением головного мозга в соответствии с критериями отбора представленных в исследованиях [135; 125; 15; 53].

В итоге нет никаких документированных данных, показывающих отсутствие эффективности радиохирургии у пациентов с множественными метастазами или существования другого, более эффективного, лечения пациентов в этой клинической ситуации. Большинство серий исследований показали, что общая выживаемость пациентов с множественными МГМ после радиохирургического лечения зависит от контроля экстракраниальной болезни и высокого функционального статуса пациентов.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что количество МГМ не так сильно коррелирует с общей выживаемостью и, вероятно, суммарный объем МГМ является более важным прогностическим фактором общей выживаемости.

Тем не менее, несмотря на имеющиеся данные необходимы дополнительные исследования, чтобы понять взаимосвязь между суммарным объемом МГМ и прогнозом общей выживаемости [63].

Проведение только радиохирургии у пациентов с МГМ увеличивает риск развития дистантных метастазов, что, в свою очередь, требует проведения соответствующего лечения. В обзоре результатов лечения 2246 пациентов с метастазами в мозг, которые получали только радиохирургию на аппарате Гамма нож было показано увеличение потребности в проведении «salvage терапии», поскольку множественные МГМ являются предиктором развития дистантных метастазов. Необходимость в «salvage терапии» была значительно меньше у пациентов с одиночным МГМ (44%) по сравнению с пациентами с 10 и более МГМ (64%). Частота проведения повторного локального лечения была одинаковой у пациентов с 2-4 и 5-10 МГМ и статистически значимо была выше у пациентов с 10 и более МГМ ($p = 0,023$) [95].

М. Yamamoto [123] сообщал, что необходимость в проведении повторной радиохирургии или ОВГМ существенно не отличается между пациентами с 2-4 и 5-10 МГМ, тогда как эта потребность была значительно ниже у пациентов с одиночным МГМ.

Таким образом, у пациентов с множественными МГМ, особенно при наличии 10 и более МГМ имеется высокий риск развития дистантных метастазов и, следовательно, потребность в проведении повторного радиохирургического лечения (salvage терапии) возрастает.

Однако, дозы радиации во всем объеме головного мозга, технические ограничения, обусловленные необходимостью облучения всех очагов за одну сессию, иногда требующие уменьшения краевой дозы, являются серьезной проблемой при лечении пациентов с множественными МГМ. Обычно, у пациентов

с множественными МГМ краевая доза зависит от числа МГМ и обратно коррелирует с суммарным объемом МГМ.

В исследовании М. Yamamoto [119] была определена кумулятивная доза радиации на весь головной мозг у 80 пациентов с 10 и более МГМ, которых получили радиохимию на аппарате Гамма нож. Средняя доза облучения всего головного мозга составляла 4,71 Гр (медиана, 2,16-8,51 Гр), а средняя интегральная доза ко всему мозгу составляла 6,0 Дж. (от 2,2 до 11,9 Дж). Вероятно, что суммарная доза облучения всего головного мозга при радиохимию множественных метастазов не превышает пороговый уровень токсической дозы радиации для нормальной ткани мозга. В настоящее время средняя доза радиации для всего головного мозга более 8 Гр обычно принимается как опасная доза в течение одного сеанса радиохимию.

В том же исследовании было показано, что у пациентов, которым была выполнена радиохимию на аппарате Гамма нож, при которой средняя доза всего мозга составляла 8 Гр или несколько выше, не сопровождалась острым или хроническим осложнением, связанным с радиохимию. Они предположили, что 8 Гр может не рассматриваться как высокая доза радиации.

В отдельных исследованиях сообщили, что объем нормальной ткани головного мозга, облученный дозой 12 Гр более, обуславливает увеличение токсичности после проведения стереотаксической радиохимию [58; 27; 90].

Таким образом, при лечении множественных МГМ доза облучения в нормальной ткани мозга может значительно возрастать. Вероятно, что средняя доза 8-10 Гр, приходящаяся на весь головной мозг является предельной (с точки зрения постлучевых осложнений) при проведении радиохимию. В целом радиохимию на аппарате Гамма нож обеспечивает безопасное лечение множественных метастатических очагов после корректировки дозы, учитывая наличие предыдущего лучевого лечения (ОВГМ и/или радиохимию), количество и общий объем МГМ.

1.6 Лечение локальных рецидивов и дистантных метастазов

Развитие дистантных метастазов и локальных рецидивов у пациентов с метастатическим поражением головного мозга после радиохирургии представляют собой стандартную клиническую ситуацию.

Длительное время ОБГМ и нейрохирургическая операция были основными методами лечения локальных рецидивов и дистантных метастазов. Хирургическое лечение локальных рецидивов считается оптимальной лечебной опцией для пациентов с симптоматическими локальными рецидивами после радиохирургии и ОБГМ, локализованными вне функциональных зон мозга.

В исследовании G. Schackert [92] проводилась оценка результатов повторного хирургического лечения пациентов с интракраниальными рецидивами после ранее проведенного хирургического лечения. Статистически значимыми прогностическими факторами общей выживаемости были наличие одиночного МГМ, удаление очага единым блоком, наличие ОБГМ после первой операции. Общая выживаемость связана с RPA классом: при I, II, III классе общая выживаемость была 53,3%; 26,9% и 31,3% соответственно. Таким образом, хирургическое лечение пациентов с интракраниальными рецидивами после ранее проведенного лечения обеспечивает хорошие показатели выживаемости.

С развитием стереотаксической радиотерапии арсенал лечебных методик в этой клинической ситуации увеличился [97; 64].

В перспективном рандомизированном исследовании показали частоту интракраниальных рецидивов после радиохирургии - 73-76,4%, в сравнении с 27-46,8% рецидивами после радиохирургии и ОБГМ. Следовательно, количество пациентов, которым необходимо проведение лечения интракраниальных рецидивов может быть больше после проведения только радиохирургии [64].

Показатели общей выживаемости пациентов с МГМ после радиохирургического лечения свидетельствуют о том, что использование радиохирургии, как метода лечения интракраниальных рецидивов (после хирургии/радиохирургии или ОБГМ), может быть оптимальным выбором лечения [59; 98; 42]. В исследовании W.Regine [147] показали, что симптоматические

интракраниальные рецидивы после радиохирургии развились у 17 (47%) из 36 пациентов. У 8 (47%) из 17 пациентов был локальный рецидив; у 6 (35%) - только дистантные метастазы, у 3 (17%) - как дистантные, так и локальные рецидивы. Подчеркивается, что проведение только радиохирургии у пациентов с МГМ характеризуется увеличением риска развития дистантных метастазов, частота которых возрастает с увеличением общей выживаемости.

Диагностические и лечебные подходы для пациентов с дистантными метастазами, вероятно такие же, как и для пациентов с первично выявленными МГМ [98; 42].

В отношении локальных рецидивов имеются данные, показывающие эффективность и безопасность проведения повторной радиохирургии ранее облученных очагов [42; 69; 54].

В исследовании K.Nakazaki [143] у 44 пациентов с мелкоклеточным раком легкого проводилась оценка эффективности стереотаксической радиохирургии интракраниальных рецидивов после ранее проведенного облучения всего головного мозга. Медиана времени после радиохирургии составила 8,8 месяцев, а локальный контроль метастатических очагов составил 95,8%. Результаты исследования показали, что радиохирургия может быть эффективным вариантом для лечения интракраниальных рецидивов после ОБГМ у пациентов с мелкоклеточным раком легкого без лептоменингеальной прогрессии

В работе J.Caballero [21] сообщил о результатах радиохирургии на аппарате Гамма нож у 310 пациентов с МГМ различных типов первичного очага по поводу интракраниальных рецидивов после ОБГМ. После проведения многофакторного анализа, благоприятными факторами прогноза общей выживаемости были: для РМЖ - возраст, суммарный объем МГМ и интервал времени от ОБГМ до радиохирургии; для пациентов с НМРЛ - количество МГМ, функциональный статус и контроль первичного очага; для меланомы - суммарный объем МГМ. Таким образом, у пациентов, получавших радиохирургию по поводу интракраниальных рецидивов после ОБГМ, прогностические факторы, видимо, различаются в зависимости от типа первичной опухоли.

В другом исследовании сообщили об аналогичных показателях медианы общей выживаемости (8,2 месяца) и локального контроля на сроке 12 месяцев (76,6%) после радиохирургии у 77 пациентов с интракраниальными рецидивами после проведения ОВГМ. Краевая доза стереотаксической радиохирургии ≥ 20 Гр была независимым прогностическим фактором локального контроля опухоли [156].

Предварительный анализ данных результатов проведения радиохирургии локальных рецидивов после радиохирургического лечения и/или ОВГМ показывают эффективность и безопасность метода, хотя имеется теоретическая опасность увеличения риска радионекрозов.

В исследовании К.Кwon [59] у 43 (21%) из 204 пациента получили повторную радиохирургию по поводу интракраниальных рецидивов. Из них 16 (37%) из 43 пациентов получили повторный курс радиохирургии по поводу локального рецидива, 13 (30%) – в связи с развитием дистантных метастазов и 14 (33%) – в связи с локальным рецидивом и дистантными метастазами.

Медиана выживаемости после радиохирургии в целом по группе составила 9 месяцев. У пациентов, получавших повторную радиохирургию, медиана общей выживаемости составила 17 месяцев после первой радиохирургии и 8 месяцев после второй радиохирургии с 6-месячным локальным контролем у 90,7% пациентов. Прогностическое значение RPA сохранялось для пациентов с повторной радиохирургией. Симптоматический радионекроз развился у 18,6% пациентов

W. McKay [71] представил результаты радиохирургического лечения локальных рецидивов у 32 пациентов после предшествующей радиохирургии первично выявленных МГМ. Медиана дозы повторной радиохирургии составила 20 Гр. Общая выживаемость, локальный контроль и выживаемость без развития радионекроза на сроке 12 месяцев были 70%, 79% и 71% соответственно. В 11 (24%) из 46 очагов, получивших повторную радиохирургию, развился радионекроз. Предиктором развития радионекроза был объем, облученный суммарной дозой 40

Гр и более (V40) за два курса радиохирургии. При объеме V40 равным 0,28 см³, 0,76 см³, 1,60 см³ частота радионекроза составила 10%, 20% и 50% соответственно.

В исследовании C.Shen [97] у 86 (35,9%) из 239 пациентов проведена повторная радиохирургия (от 2 до 6 сессий) по поводу интракраниальных рецидивов после радиохирургии (без ОБГМ) у пациентов с первично-выявленными МГМ. Ограниченное метастатическое поражение (1-3 очага) было у 74,4% пациентов на момент проведения первой радиохирургии и у 71,3% пациентов на второй. Дистантные метастазы развились у 87% пациентов после первой радиохирургии. Медиана общей выживаемости была 25 месяцев от даты появления метастатического поражения головного мозга и 13 месяцев после повторной радиохирургии.

Контролируемая экстракраниальная болезнь, высокий функциональный статус и интервал более 6 месяцев до повторной радиохирургии были значимыми факторами прогноза лучшей общей выживаемости в многофакторном анализе. У 24,7% пациентов была интракраниальная прогрессия на момент последнего наблюдения.

Показатели общей выживаемости большинства серий исследований свидетельствуют о том, что стратегия использования радиохирургии новых (дистантных) метастазов после радиохирургии у пациентов с первично-выявленными МГМ является оптимальным выбором. В целом эти данные свидетельствуют о том, что проведение радиохирургии интракраниальных рецидивов приводит к увеличению общей выживаемости этой популяции пациентов.

Тем не менее, присущее ретроспективному анализу смещение выборки во всех представленных исследованиях не позволяет сделать вывод о том, что повторная радиохирургия является причиной длительного выживания. Вполне возможно, что относительно хорошие показатели выживаемости, обусловлены преобладанием пациентов с изначально благоприятным факторам прогноза общей выживаемости и, возможно, эффективностью проведённой противоопухолевой лекарственной терапией.

В уже упомянутом исследовании C. Shen [97] отмечается, что 44% пациента, получавших повторную радиохирургию, параллельно получили таргетную терапию в то время, как только 36% пациентов в группе однократной радиохирургии получали таргетную терапию.

Таким образом, лечебная стратегия при развитии дистантных метастазов не определена. Пока неясно, что предпочтительнее - проведение радиохирургии с последующим проведением МРТ-скрининга для выявления дистантных метастазов и проведением повторной радиохирургии в случае их выявления, или комбинация радиохирургии и ОБГМ у пациентов с первично-выявленными МГМ для ликвидации возможных микрометастазов с целью снижения частоты дистантных метастазов?

В отношении локальных рецидивов существует еще больше диагностических и клинических неопределенностей. Дифференциальный диагноз локального рецидива/радионекроза и терапевтические стратегии, включая методики лечения и дозы радиохирургии, являются не до конца решенной проблемой. По этой причине стандарт лечения пациентов с интракраниальными рецидивами МГМ до сих пор не определен.

1.7 Клиническая эффективность радиохирургии у пациентов с метастазами в головной мозг с различной локализацией первичной опухоли

Рак легкого. У пациентов после комплексной терапии местно-распространенного НМРЛ имеется высокий риск последующего развития МГМ. В исследовании J. Chen [129] были отобраны 55 пациентов, у которых в результате проведения химиотерапии или химиолучевого лечения была достигнута полная регрессия первичного очага. Общая выживаемость составила 82% (при аденокарциноме), 63% (при плоскоклеточном раке) и 42% (при крупноклеточном раке). У 55% пациентов развились метастазы. Выживаемость без рецидива в головном мозге в течение 5 лет составила 57% (при наличии аденокарциномы) и 34% (в случае плоскоклеточного рака). Медиана выживаемости после развития МГМ составила 10 месяцев (в случае МГМ как единственного

участка метастазирования) и 5 месяцев в случае одновременной экстра- и интракраниальной прогрессии.

Локальный контроль после радиохирургического лечения метастазов рака легкого в головной мозг находился в интервале между 81%-98% [63; 131; 81]. Показатель контроля опухоли после радиохирургического лечения на аппарате Гамма нож менялся в зависимости от объема опухоли: в интервале между 94% для метастазов с объемом 0,5-2 см³ и 85,7% для опухолей от 8-14см³ с лучшими результатами в случае применения минимальных доз 18 Гр и больше [81].

Медиана общей выживаемости для пациентов с МГМ при раке легких, получавших радиохирургию на аппарате Гамма нож ранжировались в диапазоне от 9 до 18 месяцев [131; 74; 38].

Медиана общей выживаемости была больше для подгруппы больных НМРЛ с EGFR мутацией, (где имеется чувствительность к тирозинкиназным ингибиторам) и составила 14,5 месяцев в группе пациентов с мутацией в гене EGFR и 7,6 месяцев у пациентов без мутации гена (p= 0,09) [33].

Максимальная величина медианы общей выживаемости (18 месяцев) была у пациентов с одиночным метастазом НМРЛ в головной мозг после комбинированного лечения на аппарате Гамма нож и ОВГМ. Однако, сочетание радиохирургии и ОВГМ и не обеспечивают лучшую выживаемость в сравнении с проведением только радиохирургии [63; 131; 81].

Рак молочной железы. Проведение ОВГМ у пациенток с МГМ РМЖ обеспечивает ограниченный локальный контроль с интракраниальным рецидивом в среднем через 3-5 месяцев [144]. Проведение радиохирургии в случае развития интракраниального рецидива после проведения ОВГМ обеспечивает увеличение медианы выживаемости до 10,3-14 месяцев [56].

Ретроспективный анализ лечения 383 больных раком молочной железы показал, что опухолевый подтип является важным фактором, приводящим к существенным различиям в прогнозе общей выживаемости. Медиана общей выживаемости для пациентов с базальным подтипом (триплет-негативный), люминальным (ER+, PR+, HER2-), Her2-подтипом (ER-, PR-, Her2+) и

люминальным-В подтип (триплет позитивный) составила 7,3; 10; 17,9, и 22,9 месяцев, соответственно [107].

Еще одно исследование (n=264) подтвердило наличие более благоприятного прогноза для жизни у пациенток с HER2+ подтипом рака молочной железы с МГМ в сравнении с пациентками с HER2- подтипом, при медиане выживаемости 31,3 против 14,1 месяцев ($p < 0,01$) соответственно. Аналогично, наличие триплет-негативного фенотипа связано с плохим прогнозом общей выживаемости после радиохирургического лечения на аппарате Гамма нож с медианой выживаемости 6 месяцев в сравнении с 16 месяцами при наличии других подтипов рака молочной железы [118].

Меланома. Основываясь на низкой эффективности ОБГМ в плане локального контроля, МГМ метастазы меланомы в головной мозг считаются радиорезистентными. Это ограничение позволяет преодолеть радиохирургия, так как различные серии исследований результатов лечения МГМ меланомы показали локальный контроль очагов в интервале между 73% и 90% [37; 61; 50].

Исследование результатов радиохирургии как на линейном ускорителе, так и на аппарате Гамма нож у 31 пациента с метастазами РП в головной мозг, меланомы и саркомы показали локальный контроль на сроке 6 месяцев у 68,8% пациентов [141].

В одном исследовании радиохирургии МГМ меланомы сообщили необычно низким 1-годовым локальным контролем 42,3 % для опухолей более 2 см³ и 75,2 % для опухолей менее 2 см³. В этом исследовании у 33% пациентов предписанная доза радиации была менее 18 Гр, которая рассматривается как как низкая доза для меланомы [93].

После проведения только радиохирургии на аппарате Гамма-нож у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг и с I классом RPA, медиана общей выживаемости была 14,5 месяцев, по сравнению с 5 месяцами у пациентов со II или III классом в RPA [85].

В группе комбинированного лечения больных с метастазами меланомы и РП в головной мозг медиана выживаемости составила 23,5 месяца для пациентов с I

классом RPA и 10,5 месяцев для пациентов с RPA II или III класса [126]. В случае стабильной экстракраниальной болезни медиана выживаемости была 22 месяца для пациентов с одиночным МГМ злокачественной меланомы после радиохирургии и на аппарате Гамма нож и иммунотерапии [61].

Рак почки. МГМ почечно-клеточного рака считаются слабо реагирующими на ОВГМ с общей выживаемостью в интервале 3,0-4,4 месяцев [99; 142; 75].

Радиохирургия на аппарате Гамма нож обеспечивает локальный контроль в интервале 83%-96%, с медианой общей выживаемости в диапазоне 9,5 и 13 месяцев [99; 142; 75].

В случае радиохирургии у пациентов с I классом RPA медиана общей выживаемости составила 24,2 месяца. Добавление ОВГМ не снижает риск развития дистантных МГМ у больных с почечно-клеточным раком.

Колоректальный рак. Контроль метастазов КРР в головной мозг после проведения радиохирургии на аппарате Гамма нож был достигнут у 84-96% пациентов [70; 30; 133].

В исследовании С. Heisterkamp [43] было показано преимущество применения дозо-эскалированного графика ОВГМ (20 фракций по 2 Гр до суммарной очаговой дозы 40 Гр или 15 фракций по 3 Гр до суммарной очаговой дозы 45 Гр) в отношении выживаемости пациентов с МГМ колоректального рака. Общая выживаемость на сроке 6 месяцев составила 17% у пациентов в случае проведения ОВГМ в стандартном режиме дозирования (10 x 3 Гр) и 50% в случае проведения ОВГМ в дозо-эскалированном режиме. Однако остается не ясным: сохраняется ли преимущество дозо-эскалированных режимов ОВГМ на более поздних сроках наблюдения.

1.8 Лекарственная терапия у пациентов с метастатическим поражением головного мозга

Длительное время лекарственная терапия пациентов с МГМ имела низкую эффективность, однако внедрение в клиническую практику таргетной терапии (Таргетная или молекулярная терапия (англ. target - цель, мишень) является одним из вариантов лекарственного лечения, направленного на блокирование конкретных

молекулярных мишеней в геноме клетки, необходимых для канцерогенеза и роста опухоли) существенно изменило возможности лекарственного лечения этой категории пациентов.

В настоящее время для определения адекватной схемы противоопухолевого лекарственного лечения необходимо определять наличие активирующих мутаций в геноме опухолевой клетки. В клетках с наличием мутаций происходит активация соответствующих сигнальных путей, которые, в свою очередь, активируют процессы пролиферации, ангиогенеза, малигнизации, метастазирования и угнетают процессы апоптоза и способности клеток к дифференцировке.

При аденокарциноме НМРЛ важной активирующей мутацией является мутация в гене, который кодирует эпидермальный фактор роста (EGFR). EGFR – трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с соответствующим лигандом (эпидермальным фактором роста). В клетках с мутацией происходит активация сигнального пути EGFR, что, в свою очередь, инициирует процессы злокачественной трансформации в большинстве опухолей. Определение мутации в гене EGFR позволяют отобрать пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого на терапию низкомолекулярными ингибиторами EGFR (гефитиниб, эрлотиниб).

Еще одной важной активирующей мутацией, связанной с резистентностью к терапии низкомолекулярными ингибиторами EGFR у пациентов с аденокарциномой рака легких, является мутация Т790М. Частота выявления этой мутации после проведения таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы составляет примерно 50%. Мутация Т790М в гене EGFR является наиболее частой причиной возникновения резистентности к проводимой таргетной терапии, что позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью ответа на терапию препаратом осимертиниб.

Для назначения эффективной таргетной терапии всем пациентам с МГМ немелкоклеточного рака легкого необходимо проведение анализа как на наличие мутаций, определяющих чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы, так и на наличие/отсутствие мутаций устойчивости к ингибиторам тирозинкиназы

Транслокация гена ALK у пациентов с НМРЛ — это внутривнутрихромосомная перестройка короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию химерного онкогена EML4/ALK. ALK попадает под влияние регулирующих последовательностей EML4, переходит в активное состояние, становится независимым от своих лиганд и передает сигнал, постоянно нарушая нормальную дифференцировку и апоптоз клетки.

Определение транслокаций гена ROS1 так же проводится у всех пациентов с аденокарциномой легкого и отрицательным статусом мутацией гена EGFR и ALK. Наличие транслокации в гене ROS1 активирует злокачественную клеточную трансформацию.

Обнаружение транслокации ALK и ROS1 при аденокарциноме легкого принципиально для проведения терапии таргетным препаратом кризотиниб.

В меланоме аномальная активация процессов пролиферации может происходить вследствие мутаций в гене BRAF. Ингибиторы BRAF – вемурафениб и дабрафениб - продемонстрировали значительное преимущество по сравнению со стандартной химиотерапией в отношении частоты объективных ответов, продолжительности жизни без прогрессирования и общей продолжительности жизни у пациентов с метастатической меланомой [7].

Результаты последних исследований показали, что двойное ингибирование сигнального пути MAPK, которое достигается при одновременном использовании ингибиторов BRAF (вемурафениб и дабрафениб) и MEK (траметиниб), обладает более высокой эффективностью по сравнению с ингибитором BRAF в монорежиме.

У 15-20% пациенток с диагнозом РМЖ обнаруживается амплификация гена Her2, что приводит к гиперэкспрессии белка p185. Исследования показали, что пациенты с раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков прогрессии и большей частотой развития МГМ по сравнению с пациентами без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли. Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток РМЖ с

гиперэкспрессией HER2 и улучшает результаты лечения пациенток этой группы [7; 1; 2; 10].

После оценки эффективности таргетной терапии в многочисленных клинических исследованиях, стало возможным оценить комбинацию этих препаратов с радиохирургией [73].

Взаимодействие таргетной терапии и радиохирургии

Доклинические исследования показали принципиальную возможность сочетания таргетных препаратов и радиотерапии. Рецептор EGFR был впервые выявлен в начале 1980-х годов J.D Sato [49] в качестве молекулярный мишени, потенциально пригодной для функционального ингибирования моноклональным антителом.

Клинические исследования в конце 90-х годов подтвердили эффективность комбинации ингибиторов EGFR (цетуксимаб) и радиотерапии [134].

Эти исследования показали, что ингибирование передачи сигналов с рецепторов EGFR может модулировать клеточную чувствительность к радиации и повышать ответ опухолевых клеток *in vitro* на лучевое воздействие. Механизмы, лежащие в основе повышения радиочувствительности, по-видимому, связаны с нарушением клеточного цикла деления, снижения репаративной способности клеток после радиационного повреждения ДНК, ингибированием репопуляции опухолевых клеток после облучения и повышением радиационно-индуцированного апоптоза.

Необходимо отметить дефицит клинических исследований комбинации радиотерапии и таргетной терапии. Среди текущих исследований III фазы оценка эффективности радиотерапии проводится в 1415 (28,1%) исследованиях, оценка таргетной терапии – в 850 (16,9%) - исследованиях и только в 46 (0,9%) исследованиях рассматривается комбинация радиотерапии и таргетной терапии. Этот факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований [73].

В исследовании S. Yomo [124] проведен анализ лечения пациентов с МГМ Her2 положительного рака молочной железы. У 40 пациентов изучены результаты

лечения в двух группах: получивших радиохирургическое лечение и лапатиниб (24 пациента) в сравнении с пациентами, получивших только радиохирургию (16 пациентов). Показатель 12-месячного интракраниального контроля был значительно выше в группе комбинированного лечения: 86 %, в сравнении с 69% в группе пациентов с только радиохирургическим лечением ($p < 0,001$), что говорит о возможном синергетическом эффекте лапатиниба и радиохирургии.

Ингибитор тирозинкиназы эрлотиниб показал свою активность у пациентов с метастазами в головной мозг аденокарциномы легких с наличием EGFR-мутации. В последние годы установлены радиосенсибилизирующие эффекты ингибиторов EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легких [45].

В исследовании L. Kimberly [47] частота локальных рецидивов и дистантных метастазов были изучены у 79 пациентов с НМРЛ после радиохирургии на аппарате Гамма нож. В общей сложности у 11% пациентов после лечения развились локальные рецидивы. Ни у одного пациента с EGFR мутацией и EML4/ALK транслокацией не развились локальные рецидивы после радиохирургии, в то время как в группе пациентов без мутации генов локальные рецидивы развились у 19% пациентов и у 18% пациентов с KRAS мутацией. Медиана локального контроля была значительно выше в группе с EGFR мутацией и EML4-ALK транслокацией в сравнении с группой пациентов без мутации генов ($p < 0,001$), в то время как показатель развития дистантных МГМ в исследуемых группах существенно не различался ($p = 0,97$). Это исследование показывает, что мутации домена EGFR-киназы и EML4/ALK транслокация, вероятно, определяют радиочувствительный подтип в группе пациентов с НМРЛ.

Результаты имеющихся исследований показали преимущество комбинации таргетной терапии и радиотерапии отношении общей выживаемости и локального контроля. Максимальное преимущество выживаемости, вероятно, достигается у пациентов с мутацией EGFR гена.

Таргетная терапии произвела настоящую революцию в лечении пациентов с меланомой. Применение BRAF и MEK ингибиторов увеличило не только безрецидивную, но и общую выживаемость пациентов. Это особенно важно, если

учесть, что медиана общей выживаемости пациентов с метастазами меланомы в головной мозг составляет всего 4-5 месяцев [34].

С учетом проведенных исследований, важно отметить, что ингибиторы BRAF демонстрируют удовлетворительное проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и проявляют активность у пациентов как с первичными МГМ, так и очагами после ранее проведенного локального лечения.

Результаты исследования A.Narayanan [76] показали, что у пациентов с МГМ меланомы с наличием BRAF V600E мутации, получивших радиохимию и вемурафениб, почти у половины пациентов была достигнута полная или частичная регрессия метастатических очагов в головном мозге. Учитывая эффективность BRAF ингибиторов у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг, становится очевидным вопрос об оценке эффективности их комбинации с радиотерапией.

D. Lu [68] сообщил о результатах комбинированного лечения 185 метастатических очагов в головном мозге у 52 пациентов, получивших радиохимию. Локальный контроль на сроке 12 мес. был выше у пациентов, которые получали ингибиторы BRAF (85% в сравнении с 51,5%, $p = 0,0077$, у пациентов без терапии ингибиторами BRAF), однако при этом были более высокие показатели кровоизлияния в метастатических очагах.

В исследовании K. Patel [82] провели ретроспективный анализ сравнения результатов лечения пациентов с МГМ меланомы, получивших комбинированное лечение (ингибиторы BRAF и радиохимию) и только радиохимию. Из 87 пациентов, получивших радиохимию, 15 (17,2%) пациентов получали терапию ингибиторами BRAF. На сроке 12 мес. общая выживаемость составила 64,3% в группе комбинированного лечения, в сравнении с 40,4% в группе только радиохимического лечения ($p = 0,205$). Частота локальных рецидивов и дистантных метастазов в группах комбинированного лечения и только радиохимии составила 3,3% в сравнении с 9,6% ($p = 0,423$) и 63,9% в сравнении с 65,1% ($p = 0,450$) соответственно.

Несмотря на тенденцию к лучшей выживаемости и более низкой частоте интракраниальных рецидивов в группе комбинированного лечения, статистического различия показателей общей выживаемости и локального контроля между группами не достигнуто. В группе комбинированного лечения были более высокие показатели бессимптомного радионекроза (22,2% в сравнении с 11,0% на сроке 12 мес., $p < 0,001$) и постлучевых изменений, сопровождающихся развитием клинической симптоматики (28,2% в сравнении с 11,1% на сроке 12 мес., $p < 0,001$). Подчеркивается, что подходы к профилактике и лечению радионекрозов в этой клинической ситуации должны рассматриваться после окончания клинических исследований.

С учетом достаточно высокого показателя нейротоксичности комбинации радиотерапии и вемурафениба, существуют рекомендации прерывания таргетной терапии на момент проведения радиотерапии: по меньшей мере, за 3 дня до начала и после окончания ОВГМ и, по меньшей мере, за 1 день до и после стереотаксической радиохирургии [14].

Ипилимумаб, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, является большим моноклональным антителом, не проникающим через нормально функционирующий ГЭБ [22].

Однако при метастазах в головной мозг нормальное функционирование ГЭБ нарушается, что может облегчить проникновение ипилимумаба в мозг и активировать периферические Т-лимфоциты. Существует альтернативный путь, активизации ипилимумабом Т-лимфоцитов в периферической крови с последующим их проникновением через гематоэнцефалический барьер.

Недавно были опубликованы данные А. Kiess [50] показывающие безопасность и эффективность радиохирургии в комбинации с ипилимумабом. В общей сложности 113 метастатических очагов в головном мозге были подвергнуты лечению у 46 больных. У пациентов, получавших радиохирургию до терапии ипилимумабом или одновременно с ним, был более низкий показатель локальных рецидивов и лучшая общая выживаемость в сравнении с пациентами, которые

получали радиохимию после окончания терапии ипилимумабом. Авторы считают 20% уровень токсичности 3 или 4 степени является приемлемым.

Аналогично, комбинация ипилимумаба и радиохимию у больных меланомой приводит к более высокой частоте симптомных радионекрозов, чем любая другая терапия. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения оптимальной последовательности ипилимумаба и радиохимию, чтобы минимизировать побочные проявления комбинированного лечения при сохранении максимальной эффективности.

Также ведутся исследования, позволяющие оценить, может ли сочетание радиохимию и ипилимумаба (или других модуляторов контрольных точек иммунного ответа) усилить иммунный ответ организма, увеличивая выделение опухолевых антигенов [87].

Так называемый "тормозящий" (abscopal) эффект после последовательного применения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и радиохимию может представлять особое значение в лечении МГМ. В этом случае проведение радиохимию может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов вне зоны облучения [110].

Считается, что "тормозящий" эффект ассоциирован с высвобождения опухолевых антигенов после проведения радиохимию с последующей их презентацией в системе противоопухолевого иммунитета с последующей его активацией.

В исследование, проведенном в национальном институте рака "Fondazione G.Pascale", отобраны пациенты с прогрессирующей после терапии ипилимумабом меланомой. Из 21 пациента, 13 пациентов (62%) получили радиотерапию по поводу МГМ. У 8 пациентов проведена радиотерапия на экстракраниальные метастазы. Локальный ответ на проведение радиотерапии был у 13 пациентов (62%) и из них у 11 пациентов (85%) имели «тормозящий эффект», причем «тормозящий эффект» наблюдался только у пациентов, демонстрирующих локальный ответ на радиотерапию. Среднее время от радиотерапии до проявления «тормозящего эффекта» - 1 месяц. Медиана общей выживаемости для всех 21 пациентов

составила 13 месяцев. Медиана общей выживаемости для пациентов с проявлением «тормозящего эффекта» увеличивалась до 22,4 месяцев, в сравнении с 8,3 месяцами у пациентов без проявлений «тормозящего эффекта». Эти результаты свидетельствуют о том, что радиотерапия после проведения терапии ипилимумабом может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов у части пациентов, коррелирующая с увеличением общей выживаемости. Необходимо проведение рандомизированных исследований для подтверждения этих результатов [41].

Метастазы рака почки в головной мозг представляет интересную клиническую проблему, учитывая их относительную радиорезистентность. Появление радиохирургии позволило преодолеть это ограничение и обеспечить хороший локальный контроль метастатических очагов.

Большинство клинических исследований результатов лечения пациентов с метастазами рака почки в головной мозг показывают отсутствие увеличения нейротоксичности комбинации радиохирургии и таргетной терапии.

Поскольку таргетные препараты проявляют радиосенсибилизирующие свойства, следует с осторожностью комбинировать эти препараты с радиотерапией. Неясно, когда таргетные препараты должны быть прекращены в случае проведения радиохирургии, чтобы в достаточной степени снизить их метаболическую активность. На основании особенностей фармакодинамики препаратов и их активных метаболитов сунитиниб следует прекратить, по крайней мере, за 23 дня до начала радиотерапии, а сорафениб за 10 суток до начала радиотерапии для достижения 97% экскреции препарата до начала радиотерапии [51].

В исследовании D. Cochrane [29] сообщили о 61 пациенте с раком почки, получивших радиохирургическое лечение с таргетной терапией (сунитиниб, сорафениб, темсиролимус). Медиана общей выживаемости пациентов, получивших таргетную терапию, увеличилась с 7,2 до 16,6 месяцев, а выживаемость без локального рецидива - с 60% до 93%.

Анализ безопасности и эффективности одновременного проведения таргетной терапии и радиохирургии проведен в исследовании M. Staehler [109].

Из 106 пациентов, включённых в исследование радиохирургическое лечение по поводу МГМ проведено у 51 пациента. Отмечается, что радиохирургия эффективно интегрируется с таргетной терапией без дополнительной токсичности, обеспечивая медиану общей выживаемости 11,1 месяцев.

Таким образом, появляется все больше доказательств того, что таргетные препараты могут контролировать метастазы в головном мозге в отдельных клинических ситуациях. Имеющиеся клинические данные свидетельствуют об эффективности комбинации радиохирургии и таргетной терапии у больных с МГМ. Однако, отсутствие доказательств 1 уровня обуславливает необходимость проведения проспективных исследований, направленных на оценку безопасности, переносимости и эффективности комбинации таргетных препаратов и радиотерапии.

Комбинация радиохирургии и таргетной терапии показывает свою эффективность с приемлемым уровнем токсичности. Эта активная область исследования должна показать, какие сочетания таргетной терапии и радиохирургии обеспечивают лучшие показатели интракраниального контроля и общей выживаемости. Принципиальным является идентификация пациентов с точки зрения молекулярно-генетического и гистологического подтипа, функционального статуса, объема поражения в головном мозге и экстракраниальной распространенности болезни, которые могут получить максимальную эффективность от комбинации таргетной терапии и стереотаксической радиотерапии.

1.9 Осложнения после радиохирургии на аппарате Гамма нож

Лучевые осложнения после радиохирургического лечения делят на ранние и поздние. К ранним местным относят лучевые осложнения, развивающиеся в процессе радиохирургии или в ближайшие 3 месяца после ее проведения.

Поздними считают лучевые повреждения, развившиеся через 3 месяца после проведения лечения.

Кратковременные побочные эффекты

Имеющиеся результаты радиохирургического лечения на аппарате Гамма нож показали хорошую переносимость лечения, при этом у немногих пациентов развиваются клинически значимые побочные эффекты.

В проспективном исследовании результатов радиохирургии 75 пациентов S.Chao [25] сообщил о минимальном онемении кожи головы через 7 дней после проведения радиохирургии у 24% пациентов, через 30 дней – у 13% пациентов и через 2 месяца только у 2% пациентов. Минимальные проявления болевого синдрома в месте фиксации шипов были у 13% пациентов на сроке 7 дней и у 3% пациентов – на сроке 30 дней. Не отмечалось инфицирование кожи в месте фиксации шипов на сроке до 60 дней. В общей сложности 84% пациентов после радиохирургии на аппарате Гамма нож вернулись к работе в среднем через 4 дня.

Долгосрочные побочные эффекты

В своем исследовании M.Yamamoto [120] сообщил о развитии отсроченных осложнений после радиохирургического лечения у 10,2% из 167 пациентов с МГМ, развившихся на сроке от 24 до 121 месяца (медиана -57,5 месяцев). Актуриальная частота отсроченных осложнений составила 4,2% и 21,2% на сроке 5 и 10 лет соответственно. Максимальный объем опухолевого очага ($p = 0,0174$) и суммарный опухолевый объем ($p = 0,0108$), длительное отсутствие регрессии облученного очага после радиохирургии ($p = 0,0037$) является вероятным фактором риска развития отсроченных осложнений.

В исследовании R. Grandhi [40] сообщили о неблагоприятном радиационном эффекте, подтвержденном данными МРТ у 18% пациентов, и только у одного пациента (1,6%) были симптоматические проявления. Общее количество метастазов, суммарный объем МГМ или объем ткани головного мозга, облученный дозой 12 Гр и более, не коррелировали с радиохирургическим повреждением, тогда

как предшествующее ОВГМ было единственным фактором неблагоприятного радиационного эффекта.

Увеличение суммарной дозы сообразно увеличению размеров метастатического очага коррелирует с увеличением риска симптоматических перифокальных отеков и радионекрозов после радиохирургии. В рандомизированном исследовании RTOG 90-05 было показано, что при облучении метастатических очагов с максимальным диаметром: до 2 см., от 2 до 3 см. и от 3 до 4 см. максимально переносимая суммарная очаговая доза составляет 24 Гр, 18 Гр и 15 Гр соответственно, с уровнем поздней лучевой токсичности 3 степени (тяжелые неврологические симптомы, требующие лечения) и 4 степени (угрожающие жизни неврологические симптомы) не превышающей 6% и 3 % соответственно [150]. Таким образом показана необходимость редукции дозы ионизирующей радиации при облучении очагов с диаметром 2 см³ и более.

В исследовании, в котором участвовали 53 пациента с 10 и более МГМ, которые получали радиохирургию на аппарате Гамма нож, у 7 (13%) пациентов развился асимптомный радионекроз [147].

В исследовании А. Mohammadi [72] радионекроз без каких-либо клинических результатов был обнаружен у 9 (5%) из 170 пациентов с пятью и более МГМ, которые получали радиохирургию на аппарате Гамма нож.

Результаты исследования W. Chang [24] показали, что у 26 (8%) из 323 пациентов с множественными МГМ развились МРТ признаки радиационно-индуцированных изменений. Не было значимого различия между пациентами с различным числом МГМ (1-5 очагов в сравнении с 6-10 очагами, 11-15 в сравнении с ≥ 15 очагов). Только один пациент (3%) с ≥ 15 МГМ имел радиационно-индуцированные изменения.

В целом исследования показывают, что радиохирургию можно безопасно использовать у пациентов с множественными МГМ с учетом корректировки краевой дозы радиации для каждой мишени в приемлемых пределах. Важно, чтобы доза была ниже в перитуморальной ткани головного мозга, чтобы предотвратить

связанные с радиацией неблагоприятные явления, особенно при лечении множественных поражений.

1.10 Качество жизни у пациентов с МГМ после радиохирургии

У пациентов с МГМ после проведения стереотаксической радиохирургии был значительно меньший риск снижения когнитивных функций на сроке 4 месяца по сравнению с пациентами, дополнительно получивших ОБГМ [127].

Результаты проведенных исследований обеспечили 1-й уровень доказательности для поддержки использования только стереотаксической радиохирургии у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. Еще одно недавнее проспективное рандомизированное исследование показало, что ОБГМ оказывает негативное влияние на качество жизни, обусловленное усталостью, выпадением волос и когнитивной дисфункцией, которые развиваются после проведения лучевой терапии. Наблюдаются радиационные эффекты, влияющие на функцию вербальной памяти, как после терапевтического, так и профилактического ОБГМ. Эти эффекты были более выраженными у пациентов с исходными показателями когнитивных функций выше среднего [116; 101].

Результаты опубликованного исследования III фазы EORTC показали, что ОБГМ после операции или радиохирургии отрицательно влияют на качество жизни пациентов с МГМ [105].

Отсроченная нейротоксичность после проведения ОБГМ является известным явлением [31]. В небольшом проспективном исследовании результатов радиохирургии на аппарате Гамма нож показали сохранение или улучшение качества жизни у пациентов с МГМ с отсутствием интра- и экстракраниальной прогрессии [13].

В исследовании RTOG 95-08 через 6 месяцев наблюдалось статистически значимое улучшение клинической эффективности и снижение использования стероидов в группе стереотаксической радиохирургической терапии по сравнению с пациентами, которые получили только ОБГМ [125].

В исследовании, проведенном K.Nakazaki [143] показали уменьшение показателей MMSE на 3 пункта только у 15 из 119 пациентов, получивших радиохимию на аппарате Гамма нож. Таким образом, имеющиеся данные клинических исследований показывают сохранение (или улучшение) качества жизни пациентов с МГМ после проведения радиохимию.

ГЛАВА 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациентов

В исследование включены 462 пациента, которые получили радиохирургическое лечение на аппарате Гамма нож по поводу первично выявленных метастазов в головном мозге. В исследуемой популяции было 256 (55,4%) женщин и 206 (44,6%) мужчины (таблица А1 приложения А).

Медиана возраста была 57 лет (95% доверительный интервал (ДИ) 56 - 60 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.

Медиана времени развития метастазов в головном мозге от первоначального диагноза онкологического заболевания составила 16,8 месяцев (95% ДИ 14,8-19,8). Число метастазов в головном мозге 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 см³ (95% ДИ 0,12 - 0,14 см³).

Наиболее часто МГМ локализовались в лобных долях (30,7%), мозжечке (15,2%), теменных (15,2%) височных (14,0%) долях и затылочной (13,8%) области. В функциональных зонах мозга было локализовано 8,1% очагов: в стволе мозга (2,7%), базальных ганглиях (1,8%) и двигательной коре (3,6%). С объемом ≤ 1 см³ было 2842 (76,7%) очагов (Таблица А2 приложения А).

У 79 (2,1%) облученных очагов объем был более 10 см³ с краевой дозой радиации 15Гр (Таблица А3 приложения А)

У 223 (48,3%) пациентов суммарный объем метастазов в головном мозге был 5 см³ и менее, а у 212 (45,9%) пациентов имелся очаг с максимальным объемом 4

см³ и более. Медиана суммарного объема и размера облученных метастатических очагов в головном мозге составила 5,5 см³ (95% ДИ 4,5-6,2) и 3,4 см³ (95% ДИ 3,1-4,0) соответственно.

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 70% и менее) был у 153 (31,1%) 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 (8,8%) пациентов проявления экстракраниальных метастазов отсутствовали (таблица А1 приложения А).

В исследуемой популяции мужчины преобладали в группе пациентов с диагнозом: НМРЛ (62,2% в сравнении с 37,8% женщин), РП (70,4% в сравнении с 29,6% женщин) и меланомы (57,1% в сравнении с 42,9% женщин).

Как в целом по группе пациентов, так и в подгруппах пациентов с различным типом первичной опухоли преобладали пациенты старше 50 лет (76,6% в сравнении с 23,4% пациентов моложе 50 лет).

Множественное метастатическое поражение головного мозга было у 35,0%; 33,3% и 35% пациентов с диагнозом РМЖ, РП и КРР соответственно, в то время как в группе пациентов с меланомой множественное метастатическое поражение зарегистрировано у 52,7% пациентов (таблица А1 приложения А).

Число пациентов с низким функциональным статусом было максимальным в группе пациентов с КРР (52,5%), РП (40,7%) и меланомой (42,9%), в то же время аналогичный показатель был минимальным в группах РМЖ (22,8%) и НМРЛ (25,2%).

У 130 (28,1%) пациентов проведено 2 и более сеанса радиохирургии по поводу локальных рецидивов и/или дистантных метастазов. У пациентов с диагнозом РМЖ повторная радиохирургия проведена у 30,9% пациентов, с НМРЛ – у 29,1% пациентов, с РП – у 25,9% пациентов, с КРР – у 30,0% пациентов и у 24,2% пациентов с меланомой.

Нейрохирургическое лечение и/или стереотаксическая радиотерапия по поводу локальных рецидивов и дистантных метастазов проведено у 18 пациентов. У 8 пациентов проведено только нейрохирургическое лечение, а у 10 пациентов нейрохирургическое лечение проведено в комбинации со стереотаксической радиотерапией. У 4-х пациентов проведено повторное нейрохирургическое лечение.

Противоопухолевое лекарственное лечение проведено у 318 пациентов. Противоопухолевая химиотерапия (в соответствии с типом опухоли) на момент проведения радиохирургии проводилась у 207 пациентов. Таргетная терапия (в соответствии с наличием активирующих мутаций) на момент проведения радиохирургии проводилась у 111 пациентов: у 48 (39,0%) пациентов с диагнозом РМЖ, у 20 (15,7%) пациентов с НМРЛ, у 24 (29,6%) пациентов с РП, у 16 (17,6%) пациентов с меланомой, у 3 (7,5%) пациентов с КРР (таблица А1 приложения А).

2.2 Критерии отбора пациентов на радиохирургию

Решение о проведении радиохирургического лечения принималось на мультидисциплинарном консилиуме с участием радиотерапевта, нейрохирурга и онколога. Хирургическую резекцию метастатического очага проводили: при наличии у пациента крупного (более 3 см в диаметре) метастаза в головном мозге; при наличии метастатического очага любых размеров, вызывающего прогрессирующие неврологические расстройства, когда проведение операции может потенциально снизить проявления клинической симптоматики; в случае наличия признаков внутричерепной гипертензии.

Радиохирургию проводили пациентам с наличием одиночных и множественных метастазов, с размерами очагов до 3 см в диаметре без признаков внутричерепной гипертензии. В случае присутствия у пациентов крупного метастатического очага радиохирургическое лечение проводилось при наличии противопоказаний к нейрохирургическому лечению (включая анестезиологический риск), отказа пациента от хирургического вмешательства и

отсутствии признаков внутричерепной гипертензии. Краевая доза ионизирующего излучения в этом случае снижалась до 15Гр.

2.3 Методика радиохирургии на аппарате Гамма нож

Аппарат «Гамма-нож» представляет собой аппарат с 192-мя источниками фотонов (^{60}Co) фиксированных в сферическом защитном кожухе из вольфрама, по внутреннему периметру полусферы. Источники расположены таким образом, что пучки ионизирующего излучения, создаваемые ими, сходятся в едином изоцентре аппарата с высокой точностью, создавая дозовое распределение, имеющее форму близкую к сферической с диаметрами по 50%-ой изодозе 4, 8, 14 или 16 мм. Эти размеры формируются вторичным коллимационным шлемом, крепящимся к рабочей кушетке аппарата и перемещаемым вместе с ней. Точность облучения характеризуется расхождением геометрического и радиологического изоцентров на радиохромной плёнке, облучённой в фантоме. Это расхождение не превышает 0,2 мм. Радиохирургическое лечение заключалось в последовательной реализации нескольких этапов.

Фиксация рамы

Фиксация стереотаксической рамы всем пациентам проводилась в процедурном кабинете. Для местного обезболивания использовался препарат Наропин® (Ропивакаина гидрохлорид) в дозировке до 20-30 мг.

Измерение размера черепа пациента, высоты стоек и выступов винтов стереотаксической рамы производилось после фиксации рамы, с использованием специального прозрачного «шлема» (Elekta AB, Швеция), имеющего ряд пронумерованных отверстий и «щуп-линейку», с помощью которой измерялось расстояние от центра стереотаксического пространства (изоцентра системы) до поверхности черепа в точке измерения. Эти данные фиксировались в системе планирования. Топометрические измерения были необходимы для построения математической модели черепа и расчетов вероятности его столкновения с внутренней поверхностью коллиматорного шлема, а также для расчета лучевой нагрузки на его объем.

МРТ исследование и планирование

После фиксации стереотаксической рамы пациенту проводилось МРТ исследование головного мозга. Затем данные МРТ исследований передавались на станцию планирования, после чего изображения передавались в систему планирования и проводилась их привязка к стереотаксической системе координат. Поиск и оконтуривание мишеней производился на рабочем пространстве (“Axial Main”) с одним большим аксиальным окном (1:4) и малыми окнами остальных проекций (1:1). Далее, последовательно создавались мишени с соответствующими именами и производилось оконтуривание

Кроме мишеней, проводилось оконтуривание находящихся вблизи от мишеней структур головного мозга, дозовая нагрузка на которые должна быть ограничена (ствол мозга, оптические нервы, хиазма и т.д.). Для каждого оконтуренного объекта вычислялась гистограмма доза-объем. На основании общего числа мишеней, их объемов, размеров, близости к критическим структурам назначались краевые дозы и изодозы. Как правило, планирование проводится по 50% изодозе. Окончательная проверка плана проводилась по следующим параметрам:

- Проверка наличия возможности столкновений
- Проверка оптимальности порядка лечения
- Проверка достижимости координат
- Проверка округления координат шотов, осуществляемых в ручном режиме до 0,5 мм
- Проверка референсной дозы, особенно в случае множественных мишеней
- Проверка дозовых характеристик каждой мишени, после чего проводилось радиохирургическое лечение

Укладка пациента

При работе в автоматическом режиме перед началом лечения проводилась укладка пациента и проверка координат изоцентров. Во время лечения у всех пациентов проводился мониторинг сердечной деятельности и сатурации O₂. После

завершения лечения пациент транспортировался в процедурный кабинет, где снималась рама.

Стероидная терапия

В отдельных клинических ситуациях вводился дексаметазон с целью уменьшения риска радиационного отёка. В зависимости от клинической ситуации препарат вводился однократно после окончания лечения. Необходимость в использовании дексаметазона возникала при больших дозовых нагрузках (большой размер опухоли, большое число метастазов), которые оценивались по интегральной дозе на голову, по объёму головного мозга, облученного дозой свыше 10 Гр, а также локальному объёму (матрицы), облученного дозой свыше 12 Гр. В отдельных клинических ситуациях стероидная терапия продолжалась после проведения радиохирургии.

Контрольное наблюдение

Контрольное обследование проводилось для оценки результатов радиохирургии и выбора дальнейшего способа лечения пациента в случае возникновения рецидива заболевания. МРТ головного мозга проводилось каждые 3 месяца. Кроме проведения МРТ головного мозга проводилась консультация онколога, невропатолога и эпилептолога (в случае необходимости).

2.4 Методы нейровизуализации

Для проведения радиохирургии выполняли МРТ головного мозга в раме с введением двойной дозы контраста в режиме T1 с контрастированием. После внутривенного введения контрастного вещества выполняли SPGR (vibe) с дополнением, в случае необходимости, fatsat (0,7-1,5 мм) в аксиальной проекции, либо T1 в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях с минимальным шагом. Геометрия аксиальных проекций полностью совпадала друг с другом для всех импульсных последовательностей. Режим T1 без контраста проводили у пациентов после нейрохирургической операции и у пациентов с наличием признаков кровоизлияний на предшествующей МРТ.

Для дифференциальной диагностики радионекрозов и локального рецидива после радиохирургии применяли ASL, МР-перфузию и СКТ-перфузию. Компьютерную томографию выполняли при поражении костных структур. Выполнение КТ с контрастным усилением при визуализации интракраниальных метастазов проводили только в случаях отсутствия возможности проведения МРТ.

2.5 Статистические методы исследования

Анализируемыми клиническими событиями были:

1. Общая выживаемость: время от проведения радиохирургии по поводу первично 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 первичной опухоли и наличие экстракраниальных метастазов.

В исследовании проведена оценка влияния клинических факторов пациентов на общую выживаемость, локальный рецидив, дистантное метастазирование и постлучевые осложнения. Для установления влияния клинических факторов на общую выживаемость проведен анализ Каплан-Мейера, который позволяет оценить выживаемость пациентов в зависимости от анализируемого фактора на всем периоде наблюдения. Для оценки различий между двумя группами, формирующимися при анализе 2 кривые Каплан-Мейера (например, в группах пациентов моложе или старше 50) применялся лог-ранг тест (логарифмический

ранговый тест) и тест Chi-квадрат с целью выявления достоверности различий между анализируемыми группами и получением отношения риска (ОР).

Для оценки прогностической роли различных факторов использовался однофакторный регрессионный анализ, все значимые факторы, для которых $p < 0,05$ были включены в многофакторный регрессионный анализ (Модель пропорциональных рисков Кокса). Модель пропорциональных рисков Кокса имеет важное значение в биомедицинских исследованиях. С точки зрения информативности выходных статистических характеристик она предоставляет возможность провести более точный и взвешенный анализ выживаемости, чем однофакторный анализ, поскольку позволяет включить в анализ сразу весь набор клинических факторов, значимо влияющих в однофакторном анализе на общую выживаемость.

Оценка риска смерти, локального рецидива и дистантного метастазирования выполнялась с помощью многофакторного регрессионного анализа с определением отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистический анализ выполнен с помощью программы «MedCalc» (версия 18.11). Статистический и аналитический анализ полученных результатов исследования выполнен самостоятельно.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПОСЛЕ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Общая выживаемость

В анализ общей выживаемости включены данные 462 пациентов. Из них 336 (72,7%) пациентов умерли, а 126 (27,3%) пациента продолжали наблюдаться на момент последнего наблюдения. Медиана общей выживаемости пациентов после радиохирургии составила 10,1 месяцев (95% ДИ от 8,9 до 11,7). Общая выживаемость на сроке 12, 24 и 36 месяцев составила 44,5%; 25,9% и 19,2% соответственно (Рисунок Б1, Таблица Б1 приложения Б).

Для создания шкалы прогноза общей выживаемости проведен анализ прогностического значения следующих клинических факторов: возраста пациентов на момент проведения радиохирургии, типа опухоли, функционального статуса (индекс Карновского), числа МГМ, суммарного объема МГМ, объема максимального очага в головном мозге и наличия экстракраниальных метастазов.

По результатам однофакторного анализа статистически значимыми факторами лучшей выживаемости были: возраст ≤ 50 лет ($p = 0,0119$), индекс Карновского $\geq 80\%$ ($p < 0,0001$), ограниченное метастатическое поражение головного мозга ($p < 0,0001$), суммарный объем МГМ ≤ 5 см³ ($p < 0,0001$), объем максимального очага ≤ 4 см³ ($p = 0,0001$), отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0025$). Наличие метастазов КРР в головной мозг оказалось значимым фактором худшей выживаемости в сравнении с выживаемостью пациентов с МГМ меланомы, НМРЛ, РМЖ и РП ($p < 0,0001$). Результаты однофакторного анализа общей выживаемости пациентов в зависимости от анализируемых клинических факторов представлены в таблицах Б2-Б8 и на рисунках Б2-Б8, приложения Б.

Для уточнения набора факторов, влияющих на общую выживаемость проведен многофакторный анализ (регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса). По результатам многофакторного анализа статистически

значимыми факторами, влияющими на увеличение общей выживаемости, были: возраст пациентов ≤ 50 лет ($p = 0,0058$), высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥ 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 ($p = 0,0213$) оказалось значимым фактором прогноза худшей выживаемости (таблица Б9 приложения Б). Суммарный объем МГМ ($p = 0,0678$) и объем максимального очага ($p = 0,9509$) не оказались статистически значимыми факторами прогноза общей выживаемости. Таким образом факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов после радиохирургического лечения, были возраст, тип опухоли, число МГМ, функциональный статус пациентов и наличие экстракраниальных метастазов.

Из 462 пациентов полный набор клинических факторов, необходимых для создания инструмента прогноза (в силу ретроспективного характера исследования) и данные о выживаемости были доступны у 311 пациентов, на основе которых была создана шкала прогноза. Клиническим факторам, в зависимости от влияния на общую выживаемость по данным многофакторного анализа, присваивались 0 или 1 балл (таблица Б10, приложения Б). У каждого пациента установлена сумма баллов прогноза, которая варьировала от 0 до 5. Пациенты с суммой баллов 0-1 были отнесены в группу неблагоприятного прогноза ($n=98$; 31,5%); с суммой баллов 2 - в группу промежуточного прогноза ($n=120$; 38,6%) и с суммой баллов 3 и более - в группу хорошего прогноза общей выживаемости ($n=93$; 29,9%). Показатели общей выживаемости пациентов в группах различного прогноза общей выживаемости представлены в таблице Б11 приложения Б. Таким образом, создана шкала прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ после радиохирургического лечения, позволяющая достоверно классифицировать пациентов в различные группы прогноза.

3.2 Дистантные метастазы

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 (95% ДИ от 8,8 до 13,5) месяцев. Общая выживаемость без дистантного метастазирования на сроке 12, 24 и 36 месяцев составила 47,8%; 27,7% и 21,5% соответственно (таблица В1 и рисунок В1 приложения В). Для создания шкалы прогноза дистантного метастазирования использовались те же клинические факторы, которые применялись для создания шкалы прогноза общей выживаемости.

На первом этапе работы проведен однофакторный анализ, по результатам которого факторами низкого риска дистантного метастазирования у пациентов были: наличие метастазов РМЖ, НМРЛ, РП и КРР в головной мозг ($p < 0,0003$), высокий функциональный статус ($p = 0,0004$) и ограниченное метастатическое поражение головного мозга ($p < 0,0001$). Наличие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0315$) и метастазов меланомы в головной мозг оказалось значимым фактором высокого риска дистантного метастазирования. Возраст пациентов ($p = 0,4442$), объем максимального очага ($p = 0,8990$), суммарный объем МГМ ($p = 0,0886$) не влияли на риск дистантного метастазирования. Показатели выживаемости пациентов без дистантного метастазирования в зависимости от анализируемых клинических факторов представлены в таблицах В2-В8 и на рисунках В2-В8 приложения В.

Результаты многофакторного анализа показали, что статистически значимыми факторами низкого риска дистантного метастазирования было наличие: метастазов рака молочной железы в головной мозг ($p = 0,0209$) и высокого функционального статуса ($p = 0,0148$), 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 (таблица В9 приложения В). Таким образом факторами, влияющими на

выживаемость без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургического лечения, были тип опухоли, число МГМ, функциональный статус пациентов и экстракраниальный статус онкологической болезни.

Из 346 пациентов, имеющих данные радиологического наблюдения, полный набор клинических факторов, необходимых для создания инструмента прогноза (в силу ретроспективного характера исследования) были доступны у 238 (68,8%) пациентов, на основе которых была создана шкала прогноза. Для создания шкалы прогноза выживаемости без дистантного метастазирования, клиническим факторам в зависимости от влияния на риск дистантного метастазирования (по данным многофакторного анализа), присваивались 0 или 1 балл. Таким образом, у каждого пациента получена сумма баллов, которая варьировала от 0 до 4 (таблица В10, приложения В).

Пациенты с суммой баллов 0-1 были отнесены в группу высокого риска дистантного метастазирования (n=86; 36,1%) и с суммой баллов 2-4 - в группу низкого риска (n=152; 63,9%) дистантного метастазирования. Показатели выживаемости без дистантного метастазирования в группах высокого и низкого риска развития дистантных метастазов представлены в таблице В11 и на рисунке В9 приложения В.

Необходимо отметить, что число пациентов с высоким риском дистантного метастазирования было неравномерно представлено в ранее созданных группах прогноза общей выживаемости. Высокий риск дистантного метастазирования был у всех пациентов группы неблагоприятного прогноза общей выживаемости и у только у 15,8% пациентов группы промежуточного риска. В группе хорошего прогноза пациентов с высоким риском дистантного метастазирования не было. Учитывая эти данные, а также то, что факторы прогноза риска дистантного метастазирования идентичны части факторам прогноза общей выживаемости, возникло предположение что шкала дистантного метастазирования не является самостоятельной и является частью шкалы прогноза общей выживаемости.

Для подтверждения этого предположения необходимо сравнить выживаемость пациентов в группах различного риска дистантного

метастазирования и в ранее созданных группах прогноза общей выживаемости. В случае их совпадения предположение о том, что шкала прогноза дистантных метастазов является частью шкалы прогноза общей выживаемости можно считать доказанным. Исходя из этого проведена оценка влияния дистантного метастазирования на общую выживаемость, а затем этот показатель общей выживаемости сопоставлен с аналогичным показателем в группах различного прогноза общей выживаемости.

Медиана общей выживаемости пациентов в группе высокого и низкого риска дистантного метастазирования составили 6,4 и 18,0 месяцев соответственно ($p < 0,0001$), что подтверждает факт влияния дистантного метастазирования на общую выживаемость. Сравнение времени выживаемости с использованием рангового критерия Манна -Уитни показало отсутствие статистического различия выживаемости пациентов группы высокого риска дистантного метастазирования и группы неблагоприятного прогноза общей выживаемости ($p=0,6483$). Также не обнаружено различие в общей выживаемости пациентов группы низкого риска дистантного метастазирования и группы промежуточного прогноза общей выживаемости ($p=0,7502$).

Таким образом установлена идентичность показателя общей выживаемости как в группах пациентов высокого риска дистантного метастазирования и неблагоприятного прогноза общей выживаемости, так и в группах пациентов низкого риска дистантного метастазирования и промежуточного прогноза общей выживаемости. Исходя из полученных данных прогноз дистантного метастазирования можно рассматривать в рамках шкалы прогноза общей выживаемости, где группа пациентов неблагоприятного прогноза характеризуется высоким риском дистантного метастазирования, а группы пациентов с промежуточным и хорошим прогнозом общей выживаемости - низким риском дистантного метастазирования.

3.3 Локальные рецидивы

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 пациентов 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 (таблица Г1 и рисунок Г1 приложения Г).

Из 2492 облученных очагов данные радиологического наблюдения были известны в отношении 1796 (72,1%) очагов. Локальный рецидив зарегистрирован в 155 (8,6%) из 1796 облученных метастатических очагов. Медиана выживаемости без развития локального рецидива не достигнута. На сроке 6; 12 и 24 месяцев без локального рецидива наблюдались 96,2%; 90,6% и 82,2% очагов соответственно (таблица Г2 и рисунок Г2 приложения Г).

Оценка прогноза риска локального рецидива после радиохирургического лечения проведена как по пациентам, используя ранее примененные клинические факторы, так и, отдельно, по облученным очагам. Анализ локальных рецидивов по облученным очагам позволил детализировать объем очага (1 см³, 1-4 см³ и 4 см³ и более) и добавить в анализ фактор краевой дозы радиации.

Данные однофакторного анализа по пациентам показали, что наличие метастазов НМРЛ, РМЖ, РП, меланомы в головной мозг ($p < 0,0001$), функциональный статус ($p=0,0038$) объем очага ≤ 4 см³ ($p=0,0007$), суммарный объем МГМ ≤ 5 см³ ($p=0,0253$) были значимыми клиническими факторами низкого риска локального рецидива после радиохирургии (Таблица Г3 - Г9 и рисунки Г3 - Г9 приложения Г).

Дополнительный анализ риска локального рецидива по облученным очагам показал, что объем очага до 1 см³ ($p < 0,0001$), 1-4 см³ ($p < 0,0001$), радиочувствительная морфология первичной опухоли (НМРЛ и РМЖ, $p < 0,0001$) и краевая доза радиации ≥ 18 Гр ($p < 0,0001$) были значимыми факторами прогноза низкого риска локального рецидива. Результаты однофакторного анализа

локальных рецидивов по облученным очагам представлены в таблицах Г10 - Г12 и на рисунках Г10 – Г12, приложения Г.

По данным проведенного многофакторного анализа с низким риском локального рецидива были связаны: объем очага $\leq 4 \text{ см}^3$ (очаги $\leq 1 \text{ см}^3$, $p < 0,0001$ и очаги 1-4 см^3 , $p=0,05$), метастазы в головной мозг РМЖ ($p = 0,0071$) и НМРЛ ($p = 0,0166$) и краевая доза $\geq 18 \text{ Гр}$ ($p=0,0335$). Возраст ($p=0,2629$), число метастазов в головном мозге ($p=0,1152$), экстракраниальные метастазы ($p=0,5036$), функциональный статус ($p=0,1126$) и суммарный объем МГМ ($p=0,5009$) по данным многофакторного анализа не являются факторами прогноза локальных рецидивов (таблица Г13 приложения Г). Таким образом факторами, влияющими на выживаемость без локального рецидива у пациентов после радиохирургического лечения, были тип опухоли, объём очага и краевая доза радиации.

Для создания шкалы прогноза выживаемости без локального рецидива, клиническим факторам, в зависимости от влияния на риск локального рецидива, по данным многофакторного анализа, присваивались 0 или 1 балл. С учетом детализации объема облучения очаги меньше 1 см^3 и 1-4 см^3 градуировались как 2 и 1 балл соответственно. Таким образом, у каждого пациента была получена сумма баллов, которая варьировалась от 0 до 4 (таблица Г14, приложения Г).

Очаги с суммой баллов 0-2 были отнесены в группу высокого риска локального рецидива ($n=254$; 14,1%) и с суммой баллов 3 - в группу умеренного риска ($n=870$; 48,4%) и с суммой 4 и более баллов ($n=672$; 37,4%) в группу низкого риска локального рецидива (таблица Г15, приложения Г).

Пациенты с локальным рецидивом были относительно равномерно представлены в ранее созданных группах прогноза общей выживаемости у 17,8% пациентов в группе неблагоприятного прогноза, у 20,0% пациентов группы промежуточного прогноза и у 19,5% пациентов в группе благоприятного прогноза общей выживаемости. Таким образом, создана шкала прогноза выживаемости пациентов без локального рецидива пациентов с МГМ после радиохирургического лечения, позволяющая достоверно классифицировать пациентов в различные группы прогноза.

3.4 Постлучевые осложнения

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

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.

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

На первом этапе проведен однофакторный анализ, по результатам которого с риском развития постлучевого отека у пациентов с МГМ после радиохирургии были: тип опухоли ($p=0,001$), функциональный статус ($p=0,0006$), число МГМ ($p=0,0290$), объем максимального очага ($p=0,0314$) и суммарный объем МГМ ($p=0,0046$). Однако, по данным многофакторного анализа значимыми факторами прогноза постлучевого отека остались: метастазы РМЖ в головной мозг ($p=0,045$) и число облученных метастатических очагов ($p=0,0171$)

Аналогично, результаты однофакторного анализа показали, что с радионекрозом были ассоциированы: тип опухоли ($p=0,0013$), суммарный объем МГМ ($p=0,0494$) и максимальный объем облученного очага ($p=0,0058$). Однако, по данным многофакторного анализа значимым фактором прогноза радионекроза остались: метастазы РМЖ в головной мозг ($p=0,0016$) и объем максимального очага ($p=0,003$, таблица Г16 и Г17 приложения Г).

3.5 Функциональный и неврологический статус пациентов

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. 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.

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%). Полное описание неврологической симптоматики представлено в таблице Г18 приложения Г.

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 86 пациентов проведено 3 и более неврологических осмотров. На момент последнего наблюдения у пациентов. Улучшение и стабилизация неврологической симптоматики наблюдалось у 15 (17,4%) и у 42 (48,8%) пациентов соответственно. Ухудшение неврологической симптоматики наблюдалось у 29 (33,7%) пациента.

ГЛАВА 4 АЛГОРИТМ РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

На основе проведенного анализа результатов радиохирургического лечения пациентов с первично выявленными МГМ был разработан алгоритм выбора индивидуальной программы лечения. В общем смысле под алгоритмом понимают описание порядка (последовательности) действий для достижения оптимального результата.

Применительно к представленной работе под алгоритмом понимается определение клинических условий, в которых проведение радиохирургии обеспечивает лучшую выживаемость и/или лучший локальный контроль метастазов в головном мозге в сравнении со средними значениями выживаемости в подгруппах прогноза (хорошего, промежуточного и неблагоприятного) или в целом по группе исследования.

Создание алгоритма радиохирургического лечения заключается в последовательном решении следующих задач: установление групп пациентов с различным прогнозом общей выживаемости (создание радиохирургической шкалы прогноза) и, затем, оценка эффективности лечебных опций (повторная радиохирургия, нейрохирургическое лечение и противоопухолевое лекарственное лечение) в целом по группе исследования и в установленных подгруппах прогноза общей выживаемости. В первую очередь алгоритм создается для удобства работы клиницистов в плане определения оптимальной тактики лечения данного контингента больных.

Перед планированием лечения, на диагностическом этапе необходимо установить отсутствие противопоказаний к проведению радиотерапии (наличие симптомов внутричерепной гипертензии, тяжелое состояние пациента и пр.), а

затем определить показания к проведению радиохирургического лечения. Относительным противопоказанием для проведения только радиохирургии является наличие крупных (≥ 3 см в максимальном диаметре) метастатических очагов, диссеминации болезни в головном мозге и/или лептоменингеальной прогрессии.

Затем следует определить какой прогноз общей выживаемости у пациентов с МГМ, которым планируется проведение радиохирургического лечения, для чего требуется применение различных инструментов прогнозирования. В этом отношении представляется оптимальным применение созданной радиохирургической шкалы прогноза общей выживаемости, основанной на статистически значимых клинических факторах (возраст, функциональный статус, тип опухоли, число МГМ, наличия экстракраниальных метастазов) и позволяющая классифицировать пациентов в группы хорошего, промежуточного и неблагоприятного прогноза общей выживаемости.

Однако наличие валидной шкалы прогноза общей выживаемости не является достаточным для создания алгоритма радиохирургического лечения, поскольку не учитывает влияние на общую выживаемость лечебных факторов (нейрохирургическое лечение, повторная радиохирургия, лекарственное лечение). Таким образом, для создания алгоритма радиохирургического лечения необходимо оценить эффективность этих лечебных опций у пациентов с МГМ как в целом по анализируемой группе, так и в подгруппах различного прогноза общей выживаемости.

4.1 Анализ эффективности нейрохирургического лечения, повторной радиохирургии и противоопухолевого лекарственного лечения

Из 130 пациентов анализируемой групп, которые получили радиохирургическое лечение по поводу локального рецидива и/или дистантного метастазирования данные по общей выживаемости доступны у 110 пациентов. Из них у 17 (15,5%) пациентов повторная радиохирургия проведена по поводу только локального рецидива, у 32 (29,9%) пациентов по поводу дистантного

метастазирования и локального рецидива, у 61 (55,5%) пациентов – по поводу только дистантного метастазирования.

Медиана общей выживаемости в группах пациентов с однократной радиохирургией и с 2-мя и более сеансами радиохирургии составила 6,8 и 22,4 месяцев ($p < 0,0001$). Общая выживаемость пациентов на сроке 12; 24 месяца составила: 31,2% и 16,5% в группе однократной радиохирургии и 75,0% и 47,2% в группе повторной радиохирургии (таблица Д1 и рисунок Д1 приложения Д).

Нейрохирургическое лечение проведено у 8 пациентов по поводу локального рецидива, у 9 пациентов по поводу дистантного метастазирования и у 1 пациента по поводу локального рецидива и дистантного метастазирования. Медиана общей выживаемости в группе пациентов с проведением нейрохирургического лечения составила 27,4 месяца. Показатели общей выживаемости на сроке 12 и 24 месяцев составили 89,2% и 54,9% соответственно ($p < 0,0001$). Аналогичная эффективность нейрохирургического лечения и повторной радиохирургии в отношении общей выживаемости сохранялась независимо от типа первичной опухоли (таблица Д3 приложения Д).

Медиана общей выживаемости пациентов без противоопухолевого лекарственного лечения, с проведением химиотерапии и с проведением таргетной терапии составила 4,1; 9,8 и 17,7 месяцев соответственно ($p < 0,0001$). Медиана общей выживаемости пациентов в зависимости от вида противоопухолевого лекарственного лечения представлена в таблице Д2 и на рисунке Д2 приложения Д. Лучшая выживаемость была у пациентов в группах с проведением противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапии. Аналогичная эффективность противоопухолевого лекарственного лечения в отношении общей выживаемости сохранялась у пациентов с различным типом первичной опухоли (таблица Д4 приложения Д). Таким образом, в группе пациентов с проведением повторной радиохирургии или нейрохирургического лечения в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов и в группе пациентов с проведением противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии и таргетной терапии) были достигнуты лучшие показатели общей выживаемости.

4.2 Алгоритм радиохирургического лечения пациентов в группах с различным прогнозом общей выживаемости

На следующем этапе создания алгоритма лечения пациентов с МГМ был проведен анализ эффективности лечебных опций в созданных ранее группах прогноза 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% месяцев соответственно (таблица Д5 приложения Д).

Медиана общей выживаемости пациентов с однократной радиохирургией составила 4,1 месяцев в сравнении с 9,6 месяцами у пациентов после проведения повторной радиохирургии ($p=0,0001$). Медиана общей выживаемости пациентов без проведения лекарственного лечения, с проведением противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапии составила 4,1; 5,1 и 7,0 месяцев соответственно ($p=0,0880$).

Результаты многофакторного анализа показали эффективность проведения повторной радиохирургии в отношении увеличения общей выживаемости ($p=0,0033$), в то время как противоопухолевая химиотерапия ($p=0,8389$) и таргетная терапия ($p=0,1048$) не обеспечили увеличение общей выживаемости у пациентов группы неблагоприятного прогноза (таблица Д6 приложения Д).

Полученные данные показали, что увеличение общей выживаемости после проведения радиохирургического лечения было достигнуто только у пациентов в группе повторной радиохирургии, причем показатели выживаемости были выше средних показателей выживаемости пациентов группы неблагоприятного прогноза, но не превышали показателя выживаемости пациентов в целом по группе исследования.

После проведения радиохирургического лечения данные о динамике функционального статуса были доступны у 43 (43,9%) из 98 пациентов анализируемой подгруппы прогноза. Из них улучшение и стабилизация функционального статуса были у 19 (44,2%) и у 9 (20,9%) пациентов

соответственно. У 15 (34,9%) пациентов было ухудшение функционального статуса. Сравнение у пациентов показателей индекса Карновского до радиохирургии и на момент последнего наблюдения с использованием рангового критерия Манна -Уитни показало отсутствие их статистического различия ($p=0,8288$).

Таким образом, лечебная стратегия, заключающаяся в проведении мониторинга головного мозга после радиохирургического лечения и повторной радиохирургии в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов у пациентов группы неблагоприятного прогноза и высокого риска развития дистантного метастазирования, является оправданной, поскольку обеспечивает сохранение качества жизни и увеличение общей выживаемости пациентов в рамках анализируемой подгруппы прогноза.

Цель радиохирургического лечения пациентов с МГМ группы неблагоприятного прогноза ОВ заключается в сохранении (улучшении) качества жизни путем стабилизации (улучшения) функционального и неврологического статуса и увеличении общей выживаемости в отдельных клинических ситуациях.

В группе **промежуточного прогноза** общей выживаемости и низкого риска дистантного метастазирования общая выживаемость в группе на сроке 12 и 24 месяцев составила 47,0% и 30,0% соответственно с медианой выживаемости 11,0 месяцев (таблица Д5 приложения Д).

Медиана общей выживаемости пациентов после проведения однократной радиохирургии составила 7,2 месяца в сравнении с 24,8 месяцами у пациентов с проведением повторной радиохирургии в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов ($p < 0,0001$).

В группах пациентов без проведения противоопухолевого лекарственного лечения, с противоопухолевой химиотерапией и проведения таргетной терапии медиана общей выживаемости пациентов составила 5,2; 10,3 и 17,8 месяцев соответственно ($p=0,0004$).

По данным многофакторного анализа преимущество в общей выживаемости было у пациентов в группе повторной радиохирургии ($p < 0,0001$) и таргетной

терапии ($p=0,0021$), в то время как проведение противоопухолевой химиотерапии ($p=0,0765$) не обеспечило увеличение общей выживаемости (таблица Д6 приложения Д).

Полученные данные показали, что увеличение общей выживаемости было достигнуто у пациентов в группе с проведением радиохирургического лечения локального рецидива и/или дистантного метастазирования и в группе с проведением таргетной терапии, причем показатели выживаемости были выше средних показателей выживаемости как в анализируемой подгруппе прогноза, так и в целом по анализируемой группе (таблица Д5 приложения Д).

После проведения радиохирургического лечения данные о динамике функционального статуса (индекс Карновского) были доступны у 53 (44,2%) из 120 пациентов анализируемой подгруппы прогноза. Из них улучшение и стабилизация функционального статуса было у 15 (28,3%) и у 20 (37,7%) пациентов соответственно. У 18 (33,9%) пациентов было ухудшение функционального статуса.

Таким образом, увеличение общей выживаемости было достигнуто в группах пациентов с проведением повторной радиохирургии и у пациентов с наличием активирующих мутаций и проведением таргетной терапии. В этой клинической ситуации лечебная стратегия, заключающаяся в проведении радиохирургического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга и повторной радиохирургии, в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов, является оптимальной, поскольку обеспечивает увеличение общей выживаемости в сравнении с выживаемостью пациентов в целом по группе исследования. Цель радиохирургического лечения в этой клинической ситуации заключается в увеличении общей выживаемости, сохранении (улучшении) качества жизни путем стабилизации (улучшения) неврологического и функционального статуса.

В группе пациентов без активирующих мутаций и проведения противоопухолевой химиотерапии и однократной радиохирургии увеличение общей выживаемости не было достигнуто ни в сравнении со средними

показателями выживаемости пациентов в подгруппе промежуточного прогноза, ни в сравнении с пациентами в целом по группе исследования. Цель радиохирургического лечения в этой клинической ситуации заключается в сохранении (улучшении) качества жизни путем стабилизации (улучшения) функционального и неврологического статуса.

В группе **хорошего прогноза** общей выживаемости и низкого риска дистантного метастазирования выживаемость пациентов на сроке 12 и 24 месяцев составила 68,9% и 51,9% месяцев соответственно с медианой выживаемости 25,6 месяцев (Таблица Д5 приложения Д).

Медиана общей выживаемости пациентов после проведения однократной радиохирургии составила 21,7 месяцев. Медиана общей выживаемости у пациентов с проведением повторной радиохирургии в случае развития локальных рецидивов и/или дистантных метастазов не достигнута ($p < 0,0001$).

Пациентов без проведения противоопухолевой лекарственной терапии в анализируемой подгруппе прогноза не было. Медиана общей выживаемости в анализируемой подгруппе пациентов с проведением противоопухолевой химиотерапии составила 25,6 месяцев. Медиана общей выживаемости у пациентов с наличием активирующих мутаций и проведения таргетной терапии не достигнута (Таблица Д5 приложения Д).

По данным многофакторного анализа было установлено увеличение общей выживаемости пациентов в группах проведения повторной радиохирургии ($p=0,0005$). Необходимо отметить эквивалентность ($p=0,7918$) показателей общей выживаемости пациентов в группах с проведением противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапии были (Таблица Д6 приложения Д).

После проведения радиохирургического лечения данные о динамике функционального статуса (индекс Карновского) были доступны у 51 (54,8%) из 93 пациентов анализируемой подгруппы прогноза. Из них улучшение и стабилизация функционального статуса были у 17 (33,3%) и 13 (25,5%) пациентов соответственно. У 21 (41,2%) пациента было ухудшение функционального статуса,

однако ни у одного пациента не было зарегистрировано снижение индекса Карновского ниже 70%.

Таким образом, увеличение общей выживаемости в анализируемой подгруппе прогноза было достигнуто в группах пациентов с проведением повторной радиохирургии и противоопухолевого лекарственного лечения (химиотерапии и таргетной терапии). Следовательно, лечебная стратегия, заключающаяся в проведении радиохирургического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга и повторной радиохирургии, в случае развития локальных рецидивов и/или дистантных метастазов, является оптимальной, поскольку обеспечивает увеличение общей выживаемости в сравнении с выживаемостью пациентов в целом по группе исследования.

Цель радиохирургического лечения в этой клинической ситуации заключается в увеличении общей выживаемости, сохранении (улучшении) качества жизни путем стабилизации (улучшения) неврологического и функционального статуса (Блок-схема 1 приложения Д).

4.3 Алгоритм радиохирургического лечения пациентов с различным риском локального рецидива

При оценке выживаемости пациентов без развития локального рецидива (анализ по облученным метастатическим очагам) медиана не достигнута. Безрецидивная выживаемость на сроке 6, 12, 18 и 24 месяцев составила 96,2%; 90,9%, 85,8% и 82,6% соответственно. Локальный контроль на сроке 6 месяцев был достигнут в 92,5% метастатических очагов группы высокого риска локального рецидива, в 96,4% очагов группы умеренного риска и в 99,0% очагов группы низкого риска локального рецидива.

Локальный контроль на сроке 12 и 24 месяцев был достигнут в 76,2% и 61,7% метастатических очагов соответственно в группе пациентов с высоким риском локального рецидива; в 92,2% и 84,7% очагов соответственно в группе пациентов с умеренным риском локального рецидива и в 97,7% и 92,4% очагов в группе низкого риска локального рецидива.

Таким образом, у пациентов с ожидаемой общей выживаемостью до 6 месяцев (группа неблагоприятного прогноза и высокого риска дистантного метастазирования) для достижения локального контроля метастатических очагов возможно проведение радиохирургии без учета риска развития локальных рецидивов.

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

У пациентов с высоким риском развития локальных рецидивов радиохирургическое лечение не обеспечивает хороший локальный контроль метастатических очагов (Блок-сема 2 приложения Д).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость

В 2017 г. в Российской Федерации выявлено 617177 случаев злокачественных новообразований (в том числе 281902 у мужчин и 335 272 у женщин). Прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил 3,0%. В России не ведется статистический анализ частоты метастатического поражения головного мозга злокачественными опухолями. Однако, анализируя статистику заболеваемости злокачественными новообразованиями в России и принимая во внимание усредненные данные канцер-регистров о частоте метастазирования в головной мозг, можно ожидать развитие метастазов в головном мозге приблизительно у 60 000 онкологических пациентов в год.

Метастазы в головной мозг – серьезное осложнение течения онкологического заболевания. Продолжительность жизни пациентов с МГМ является достаточно низкой: показатели 3-х летней общей выживаемости не превышают 10%, при этом дистантные метастазы и/или локальные рецидивы болезни возникают более чем у 50% пациентов.

Стратегии лечения

Современная стратегия лечения пациентов с МГМ заключается в реализации комплексных лечебных программ, которые включают в себя хирургическое удаление МГМ, стереотаксическую радиотерапию (радиохирургия или гипофракционирование), облучение всего головного мозга и противоопухолевое лекарственное лечение. Развитие методик стереотаксической радиотерапии, совершенствование методик нейровизуализации установили радиохирургию как стандарт лечения у пациентов с ограниченным и у отдельных пациентов с множественными метастазами в головной мозг.

Многообразие лечебных подходов, применяющихся для обеспечения локального контроля метастатических очагов в головном мозге, требует создания алгоритмов выбора лечебных решений в каждой конкретной клинической ситуации. Достижение этой цели возможно путем последовательного решения двух задач:

- создание инструмента прогноза клинических событий: общей выживаемости, локальных рецидивов и дистантных метастазов, т. е. определение групп пациентов с одинаковой реализацией клинических событий (группы прогноза)
- оценки эффективности анализируемых лечебных опций в каждой группе прогноза клинических событий

Создание инструмента прогноза общей выживаемости является сложной задачей, поскольку популяция пациентов с метастатическим поражением головного мозга представляет собой крайне гетерогенную, в отношении общей выживаемости, группу. В настоящее время для прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ наиболее часто применяются: разработанная на основе исследований RTOG классификация RPA (рекурсивный парциальный анализ) или шкала GPA, которая является наиболее информативной в отношении прогноза общей выживаемости пациентов.

Недостатком классификации RPA является то, что она была разработана в 1997 г. на основе анализа 3-х рандомизированных исследований результатов лечения пациентов с МГМ после проведения ОВГМ и ее применение для прогноза общей выживаемости пациентов после проведения радиохирургии представляется сомнительным [108].

Основой создания шкалы GPA и позднее диагност адаптированной шкалы GPA были результаты лечения 3940 пациентов с МГМ, получивших различные варианты лечения (включая нейрохирургическое лечение и ОВГМ), что так же затрудняет применение этой шкалы прогноза для оценки выживаемости после проведения радиохирургии [108]. Кроме того, достаточно сложная структура большинства инструментов прогнозирования общей выживаемости, наличие в них факторов, отражающих динамику лечения (оценка прогрессии или стабилизации

экстракраниальных метастазов), затрудняет реальную возможность валидной классификации пациента с МГМ в конкретную группу прогноза общей выживаемости.

Имеющейся интерес к прогнозированию общей выживаемости у пациентов с МГМ predetermined deficit информации в отношении прогноза локальных рецидивов и дистантных метастазов, развитие которых, во многом, осложняет течение болезни ухудшает неврологический и функциональный статус и снижает качество жизни.

Во многих исследованиях конечной точкой лечения пациентов с МГМ является увеличение общей выживаемости, которое является результатом достижения контроля как экстракраниальных метастазов, так и метастатических очагов в головном мозге и, в свою очередь, зависит от биологических свойств опухоли, клинических проявлений болезни и применяемых лечебных опций. В последние годы в качестве конечной точки лечения стали рассматривать сохранение (или улучшение) качества жизни.

Имеющиеся клинические потребности predetermined цель работы – разработка и методологическое обоснование 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

Исходя из поставленной цели исследования были поставлены следующие задачи: установить статистически значимые факторы, влияющие на общую выживаемость, развитие дистантных метастазов и/или локальных рецидивов в головном мозге, необходимые для разработки оптимальной шкалы прогноза этих клинических событий; разработать шкалу прогноза общей выживаемости, дистантных метастазов и локальных рецидивов у пациентов с МГМ после радиохирургического лечения.

Поиск биологических и клинических факторов прогноза общей выживаемости позволяет распределить пациентов в различные группы прогноза и оценить эффективность лечебных опций (повторная радиохирurgia и

противоопухолевое лекарственное лечение) в каждой прогностической группе, что в полной мере позволяет создать алгоритм радиохирургического лечения пациентов с МГМ.

Общие результаты радиохирургического лечения пациентов с МГМ

Исследование проведено на основе анализа результатов лечения 462 пациентов с первично выявленными метастазами в головной мозг, которые получили радиохирургическое лечение в отделении радиотерапии и радиохирургии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и в АО «Деловой центр нейрохирургии» (г. Москва).

Медиана выживаемости пациентов после радиохирургического лечения составила 10,1 месяцев и превосходила медиану общей выживаемости пациентов с RPA 1 классом после проведения облучения всего головного мозга [132].

Общая выживаемость пациентов после радиохирургического лечения на сроке 12; 24 и 36 месяцев составила 44,5%; 25,9% и 19,2% соответственно.

Медиана выживаемости без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии составила 11,0 месяцев и на сроке 6; 12 и 24 месяцев; без дистантных метастазов наблюдались 47,8%; 27,7% и 21,5% пациентов соответственно.

Локальный контроль МГМ достигнут у 79,2% пациентов, с выживаемостью без локального рецидива на сроках 6; 12 и 24 месяцев 94,2% 73,7% и 60,1% соответственно.

Проведенные ретроспективные исследования подтверждает имеющиеся клинические данные, показывающие эффективность применения радиохирургии в самостоятельном варианте для лечения пациентов с МГМ [63].

В таблице 1 представлены результаты основных серий исследований радиохирургического лечения пациентов с МГМ. Практически все исследования проведены у пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга. Результаты проведенного исследования приблизительно идентичны результатам, представленным Н. Aoyama [15] и Т. Serizawa [96].

Таблица 1 - Серии основных исследований радиохирургического лечения пациентов с МГМ

Исследование	Число пациентов	Число МГМ	Дозы лучевого лечения	Локальный контроль на сроке 12 мес. (%)	Дистантные метастазы на сроке 12 мес. (%)	Медиана общей выживаемости	P
Andrews et al, 2004							
ОВГМ	164	1-3	37,5Гр/3нед.	71	30	4,9	0,0393
РХ+ОВГМ	167	1-3	15-24 Гр	82	25	6,5	
Aoyama et al, 2006							
РХ	67	1-4	18-25 Гр	72,5	76,4	8,0	0,42
РХ+ОВГМ	65	1-4	30Гр/10 фр	88,7	46,8	7,5	
Serizawa, 2010							
РХ	778	1-3	13,5-30	77,9-98,4	45,7	26,4 (RPA 1)	<0,01
						8,4 (RPA 2)	
						3,6 (RPA 3)	
Kocher et al, 2011							
РХ+ОВГМ	99	1-3	20Гр	81	48	10,9 (с ОВГМ) 10,7 (без ОВГМ)	>0,01
Операция + ОВГМ	81	1-3	30Гр/10 фр	73	42		
РХ	100	1-3	20 Гр	69	33		
Операция	79	1-3		41	23		
Yamamoto et al, 2013							
РХ	548	1-4	10-24 Гр	91,5	30,3	7,9	>0,01
	548	>5		92,6	29,0	7,0	
Yamamoto et al, 2014							
РХ	455	1	15-24	86	48	13,9	0,0004
	531	2-4		89	63	10,8	0,78
	208	5-10		90	69	10,8	
Rava et al., 2013							
РХ	53	≥10	12-22	70	90	6,5	
Brown et al., 2016							
РХ	111	1-3		72,8	69,9	10,4	0,92
РХ+ОВГМ	102			90,1	92,3	7,4	
Представленное исследование							
РХ	272	1-4	15-24	74,6	39,7	13,3	<0,0001
	190	>5		70,8	74,2	7,0	

Следует отметить относительно высокую частоту развития дистантных метастазов в представленном исследовании, особенно в сравнении с данными, представленными в исследовании JLGK0901 [123].

Этот факт объясняется проспективным характером исследования JLGK0901 и ограничением включения в исследование пациентов с низким функциональным

статусом и прогрессирующим системным заболеванием, что вероятно, снижает прогностическое значение числа МГМ в отношении общей выживаемости и развития дистантных МГМ.

По своей структуре представленное исследование является ретроспективным и включает пациентов с низким функциональным статусом и распространённым экстракраниальным поражением. В этих условиях, вероятно, число МГМ является важным прогностическим фактором, как общей выживаемости, так и развития дистантных метастазов в исследуемой популяции пациентов.

Прогноз общей выживаемости

Многие потенциальные прогностические факторы и прогностические системы общей выживаемости пациентов с МГМ были достаточно хорошо исследованы. Тем не менее, в отношении многих из них остаются спорные мнения, особенно в случае проведения различных методов лечения: нейрохирургического, радиохирurgicalического, ОВГМ или их комбинация [108; 66; 39; 21].

Набор прогностических факторов значительно варьирует в различных исследованиях. Основные факторы прогноза лучшей выживаемости включают в себя возраст 50 лет и меньше, высокий функциональный статус, контроль первичного опухолевого очага и отсутствие экстракраниальных метастазов. В противоположность этому, количество и/или суммарный объем МГМ, возможно, имеют меньшее значение для общей выживаемости [63].

В ряде опубликованных исследований молодой возраст пациентов ассоциировался с лучшей выживаемостью. Кроме того, в отдельных инструментах прогноза (RPA, GPA) молодой возраст так же является фактором прогноза лучшей выживаемости [132; 39; 123].

Результаты представленного исследования согласуются с имеющимися данными о влиянии возраста на результаты радиохирurgicalического лечения. Данные многофакторного анализа показали преимущество общей выживаемости у пациентов моложе 50 лет в сравнении с пациентами старше 50 лет ($p=0,0113$).

В исследовании JLGK0901 женский пол ($p < 0,0001$) был статистически значимым фактором прогноза общей выживаемости после радиохирургии [123].

Однако, выделение пола, как прогностического фактора лучшей выживаемости, представляется сомнительным, поскольку лучшая выживаемость женщин обусловлена наличием более благоприятного в отношении общей выживаемости РМЖ как источника метастазирования в головной мозг.

Так же в случае метастазов НМРЛ в головной мозг имеется более высокая частота EGFR мутированных форм опухоли у женщин, что также отражает факт лучшей выживаемости женщин в сравнении с мужчинами. При исключении из представленного анализа пациентов с РМЖ и НМРЛ статистического влияния пола на общую выживаемость не обнаружено ($p=0,7840$). Таким образом, влияние пола на общую выживаемость, более вероятно, опосредовано через биологические особенности опухолей.

В отдельных исследованиях не найдено влияние различных типов опухоли на выживаемость, которое сохраняется даже после исключения из анализа пациенток с РМЖ, поскольку у этой группы пациентов имеется лучшая выживаемость [66; 123].

В представленном исследовании, тип опухоли, как источник метастазирования в головной мозг является важным фактором прогноза общей выживаемости. У пациентов с метастазами РМЖ в головной мозг была лучшая выживаемость, чем у пациентов с метастазами НМРЛ, РП, КРР и меланомы в головной мозг ($p=0,0073$). Необходимо отметить, что, при исключении из анализа пациенток с метастазами РМЖ в головной мозг, различия в выживаемости в зависимости от типа опухоли сохранялись с лучшей медианой выживаемости у пациентов с метастазами НМРЛ (10,5 мес.) и РП (10,5 мес.) в сравнении с пациентами с наличием КРР (7,3 мес.) и меланомы (7,2 мес.) как источников метастазирования в головной мозг ($p=0,0017$), что определяет тип опухоли как важный фактор прогноза общей выживаемости.

Имеющиеся серии исследований показывают преимущество радиохирургического лечения в отношении улучшения общей выживаемости у

пациентов с исходно высоким функциональным статусом [107; 123].

Проведённое исследование также показало более высокую медиану общей выживаемости у больных с высоким функциональным статусом. Необходимо отметить, что функциональный статус пациента был «сильным» фактором прогноза общей выживаемости как в целом по группе, так и в подгруппах пациентов с различным типом опухоли [39].

Наличие экстракраниальных метастазов, по литературным данным, является предиктором худшей выживаемости пациентов с МГМ [39; 48]. Так, по данным F.J.Lagerwaard [136] важнейшим фактором прогноза общей выживаемости является функциональный статус и активность экстракраниальной болезни. Возраст, число МГМ, первичный опухолевый очаг также являются факторами прогноза, хотя и менее значимыми. По результатам проведенного исследования наличие экстракраниальных метастазов ($p=0,0235$) связано с худшей выживаемостью пациентов и полностью согласуются с литературными данными.

Имеющиеся данные результатов исследований показывают, что множественное метастатическое поражение головного мозга, как правило, связано с более короткой общей выживаемостью. Вследствие этого большинство радиохирургических центров ограничивают проведение радиохирургии у пациентов с наличием не более 4-5 МГМ [63].

Однако ряд исследований показывали отсутствие влияния числа МГМ на общую выживаемость после радиохирургического лечения. Так, в исследовании В. Karlsson [48] не обнаружили существенных различий в общей выживаемости после радиохирургического лечения между пациентами с 2, 3-4, 5-8, или более 8 МГМ.

В наиболее представительном проспективном когортном исследовании М. Yamamoto [123], в которое были включены пациенты с МГМ после радиохирургического лечения, медиана общей выживаемости пациентов составила 12 месяцев с выживаемостью на сроке 24 и 36 месяцев 27,5% и 17,2% соответственно. Принципиальным результатом исследования было обнаружение статистического различия медианы выживаемости у пациентов с 1 очагом (13,9 мес.) и 2 и более очагами и отсутствие различий медианы выживаемости в группах

пациентов с 2-4 МГМ (10,8 мес.) и 5-10 МГМ (10,8 мес.), что позволило М. Yamamoto сделать вывод об одинаковой эффективности радиохирургии у пациентов с 2-4 МГМ и 5-10 МГМ.

В представленном исследовании показатели выживаемости были приблизительно идентичны результатам исследования М. Yamamoto: медиана общей выживаемости составила 10,1 месяцев с выживаемостью на сроке 24 и 36 месяцев 25,9% и 19,2% соответственно. Медиана общей выживаемости пациентов различалась в группах с наличием 1; 2-4; 5-10; 11 и более МГМ и составила 17,0; 10,5; 6,6 и 7,5 месяцев соответственно ($p=0,0001$).

Результаты представленного исследования, в отличие от исследования М. Yamamoto [123], показали эквивалентные показатели общей выживаемости в группах пациентов с 5-10 и ≥ 11 МГМ, которые статистически значимо отличались от выживаемости пациентов с 1-м и 2-4 МГМ, что предопределило распределение пациентов в группы с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и с множественными МГМ.

Необходимо учесть, что в исследовании М. Yamamoto были достаточно жесткие критерии включения в исследование (индекс Карновского 70% и выше, число МГМ ≤ 10 , суммарный объем метастатических очагов ≤ 15 см³ и очаги с максимальным объемом ≤ 10 см³), в то время как в представленном исследовании (ретроспективным по характеру) у 33 (7,1%) пациентов индекс Карновского был $\leq 60\%$, у 76 (16,5%) было ≥ 10 МГМ, у 47 (10,2%) пациента суммарный объем был ≥ 15 см³ и у 62 (13,4%) пациентов были очаги с объемом ≥ 10 см³. Однако, после исключения в представленном исследовании из анализа пациентов, не удовлетворяющих критериям исследования М. Yamamoto, сохранялись ранее обнаруженные различия выживаемости в группах пациентов с 1-м, 2-4 и 5-9 МГМ ($p < 0,0001$), что подчеркивает важное значение числа МГМ в отношении общей выживаемости в анализируемой популяции пациентов.

В отдельных работах показано, что суммарный объем МГМ, объем максимального очага и краевая доза может коррелировать с общей выживаемости и локальным контролем облученного очага [63; 18].

Результаты проведенного исследования в однофакторном анализе показали, что суммарный объем МГМ ≤ 5 см³ и объем максимального очага ≤ 4 см³ ассоциировались с более длительной медианой выживаемости, однако этот факт не был подтвержден данными многофакторного анализа.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают, что возраст 50 лет и меньше, высокий функциональный статус (индекс Карновского 80% и выше), ограниченное метастатическое поражение головного мозга (4 очага и меньше), наличие метастазов РМЖ в головной мозг и отсутствие экстракраниальных метастазов являются значимыми факторами прогноза лучшей общей выживаемости пациентов с МГМ.

На основании результатов многофакторного анализа создана шкала прогноза радиохирургии, позволяющая классифицировать пациентов в группы неблагоприятного, промежуточного и хорошего прогноза общей выживаемости (таблица Б11 приложения Б).

При сравнении имеющихся инструментов прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ установлено, что максимальное число клинических факторов, используемых для прогноза, было в радиохирургическом индексе SIR (5 из 11 клинических факторов) и в созданной шкале прогноза радиохирургии (5 из 11 клинических факторов). Во всех имеющихся инструментах прогноза функциональный статус и экстракраниальный статус болезни были использованы как значимые факторы прогноза выживаемости. Возраст пациентов был значимым фактором прогноза в 5 из 7 шкал прогноза, а число МГМ – в 4 из 7 шкал прогноза. Тип опухоли был значимым фактором прогноза только в 1 из 7 шкал прогноза (таблица Е2).

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

При сравнении прогнозируемой (по шкале RPA) и реальной медианы общей выживаемости пациентов установлено их статистически значимое расхождение прогнозируемой и реальной выживаемости во всех группах прогноза (Таблица 2).

Таблица 2 - Шкалы прогноза общей выживаемости у пациентов с МГМ

	клинические факторы	RPA	Роттердамская шкала прогноза	«Основная» шкала прогноза	Радио-хирургический индекс	Шкала GPA	Шкала GPA	Шкала прогноза радиохирургии	Используется
1	Возраст	да	нет	нет	да	да	да	да	В 5 из 7 шкал
2	Тип опухоли	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	В 1 из 7 шкал
3	Функциональный статус	да	да	да	да	да	да	да	В 7 из 7 шкал
4	Число МГМ	нет	нет	нет	да	да	да	да	В 4 из 7 шкал
5	Суммарный объем МГМ	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	Не используется
6	Объем максимального очага	нет	нет	нет	да	нет	нет	нет	В 1 из 7 шкал
7	Экстракраниальные метастазы или активность экстракраниальной болезни	да	да	да	да	да	да	да	В 7 из 7 шкал
8	Контроль первичного очага	да	нет	да	нет	нет	нет	нет	В 2 из 7 шкал
9	Реакция на стероидную терапию	нет	да	нет	нет	нет	нет	нет	В 1 из 7 шкал
10	Уровень сывороточной ЛДГ	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	Не используется
11	Активирующие мутации	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	Не используется
	Используется	4 из 11 факторов	3 из 11 факторов	3 из 11 факторов	5 из 11 факторов	4 из 11 факторов	4 из 11 факторов	5 из 11 факторов	

При сравнении прогнозируемой (по шкале GPA) и реальной выживаемости пациентов установлено, что прогнозируемая и реальная выживаемость совпадают только в группе неблагоприятного прогноза ($p=0,2509$) и статистически значимо различаются в группах промежуточного ($p=0,0076$) и хорошего ($p=0,0382$) прогноза общей выживаемости. При сравнении прогнозируемой (по шкале SIR) и реальной выживаемости пациентов установлено, что прогнозируемая и реальная выживаемость совпадают в группе хорошего прогноза ($p=0,590$) и статистически значимо различаются в группах промежуточного ($p < 0,0001$) и неблагоприятного прогноза ($p < 0,0001$) прогноза общей выживаемости (Таблица 3).

Таблица 3 - Сравнение прогнозируемой и реальной выживаемости пациентов согласно шкалам прогноза

	Прогнозируемая медиана общей выживаемости (мес.)	Реальная медиана общей выживаемости (мес.)	Уровень значимости (p)
RPA			
Неблагоприятный	2,3	4,3	<0,0001
Промежуточный	4,2	10,0	<0,0001
Хороший	7,1	22,3	<0,0002
GPA			
Неблагоприятный	4,9	4,5	0,2509
Промежуточный	13,7	9	0,0076
Хороший	15,8	14,5	0,0382
SIR			
Неблагоприятный	2,9	4,4	<0,0001
Промежуточный	7	10	<0,0001
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 и диагноз адаптированной шкалы для прогноза общей выживаемости пациентов после проведения радиохирургии 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 – только в группе неблагоприятного прогноза общей выживаемости.

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

Прогноз дистантного метастазирования

Наряду с общей выживаемостью, развитие дистантных метастазов, определяемых как появление метастатических очагов вне зоны ранее проведенного лечения, является достаточно частым клиническим событием у пациентов с МГМ после радиохирургического лечения. В имеющихся сериях исследований частота дистантного метастазирования на сроке 12 месяцев варьировала от 44,7% до 61%. Основными факторами прогноза дистантного метастазирования в исследованиях были: множественные метастазы в головной мозг, наличие экстракраниальных метастазов, меланома, как источник метастазирования в головной мозг и суммарный объем МГМ ≥ 5 см³ [91; 26].

По данным М. Yamamoto [123] частота дистантного метастазирования на сроке 12 месяцев составила 58% и статистически значимо зависела от числа МГМ: у 36,7% у пациентов с 1 МГМ, у 54,2% пациентов с 2-4 МГМ и у 62,8% у пациентов с 5-10 МГМ.

В представленном исследовании дистантные метастазы развились у 50,9% пациентов. В группах пациентов с 1 МГМ, 2-4; 5-10 и с 11 и более МГМ частота

развития дистантных метастазов составила 26,7%; 52,3%; 58% и 75,5% соответственно и были практически идентичны данным, представленным в исследовании М. Yamamoto.

По данным многофакторного анализа низкий функциональный статус (индекс Карновского $\leq 70\%$) на момент проведения лечения ($p=0,0148$), множественное метастатическое поражение головного мозга ($p<0,0001$) и наличие экстракраниальных метастазов ($p=0,033$) были статистически значимыми факторами прогноза высокого риска дистантного метастазирования, а наличие метастазов РМЖ в головной мозг было ассоциировано с низким риском дистантного метастазирования ($p=0,0209$, таблица В9).

На основании полученных данных создана шкала высокого и низкого риска развития дистантных метастазов. Однако, учитывая тот факт, что факторы прогноза риска дистантного метастазирования идентичны части факторам прогноза общей выживаемости, а также то, что пациенты с высоким риском развития дистантных метастазов в подавляющем большинстве представлены в группе неблагоприятного прогноза общей выживаемости, возникло предположение что шкала дистантного метастазирования не является самостоятельной и является частью шкалы прогноза общей выживаемости.

Это факт был подтвержден эквивалентными показателями общей выживаемости пациентов группы высокого риска дистантного метастазирования и неблагоприятного прогноза общей выживаемости ($p=0,6483$) и группы низкого риска дистантного метастазирования и промежуточного прогноза общей выживаемости ($p=0,7502$), что позволило рассматривать прогноз дистантного метастазирования в рамках шкалы прогноза общей выживаемости, где группа пациентов неблагоприятного прогноза характеризуется высоким риском дистантного метастазирования, а группы пациентов с промежуточным и хорошим прогнозом общей выживаемости - низким риском дистантного метастазирования.

Прогноз локальных рецидивов

По данным клинических исследований локальный контроль у пациентов с МГМ был достигнут у 71-97% пациентов при РМЖ, 74-98% при НМРЛ, 74-96% при РП, 63-90% при меланоме и у 76,9% при КРР [63].

Результаты проведенного исследования показали сравнимые с мировыми данными результаты локального контроля метастатических очагов после радиохирургического лечения: 79,8% при РМЖ, 83,3% при НМРЛ, 79,7% при РП, 76,8% при меланоме и 67,9% при КРР.

Имеющиеся данные клинических исследований показали, что небольшой объем метастатического очага и наличие рака почки, как источника метастазирования в головной мозг были факторами лучшего локального контроля метастатических очагов после радиохирургического лечения на аппарате Гамма нож [130].

В отдельных исследованиях было показано, что увеличение выживаемости без локального рецидива было связано с более высокой краевой дозой (≥ 18 Гр) ионизирующего излучения [151].

Объем облучаемого очага является основным лимитирующим фактором в радиохирургии, не позволяющим подвести дозу ионизирующей радиации ≥ 18 Гр к крупным очагам в связи с более выраженной постлучевой токсичностью. Большой объем очага требует снижения дозы ионизирующей радиации и, соответственно, риск локального рецидива увеличивается [63; 151].

В результате проведенного анализа радиочувствительная морфология (РМЖ, НМРЛ) первичного очага ($p < 0,0001$), объем метастатического очага ($p < 0,0001$) и величина краевой дозы радиации ($p = 0,0335$) 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 умеренного, промежуточного и высокого риска развития локального рецидива.

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 радиохирургического лечения выбор дозы ионизирующей радиации должен осуществляться исходя из минимизации постлучевой токсичности лечения 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 комбинированного лечения. У пациентов группы умеренного и низкого риска локального рецидива проведение радиохирургического лечения обеспечивает хорошие показатели локального контроля на сроке 12 и 24 мес. и может рассматриваться как самостоятельный вариант лечения.

Эффективность лечебных опций в отношении общей выживаемости пациентов с МГМ

Выживаемость пациентов с МГМ зависит от контроля интракраниальных и экстракраниальных метастатических очагов, что, по сути, снижает риск смерти от интракраниальной и экстракраниальной прогрессии болезни. Поэтому, для создания алгоритма радиохирургического лечения необходимо оценить эффективность лечебных опций в отношении локального контроля метастатических очагов в головном мозге (повторная радиохирургия в случае

развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов) и контроля экстракраниальных метастазов (противоопухолевая лекарственная терапия) у пациентов с МГМ как в целом по группе исследования, так и в группах различного прогноза общей выживаемости.

Результаты данного исследования показали, что лучшая выживаемость была в группе пациентов с проведением противоопухолевой химиотерапии ($p < 0,0001$) и в группе проведения таргетной терапии ($p < 0,0001$) в сравнении с пациентами без противоопухолевого лекарственного лечения (таблица Д6 приложения Д).

Важность системного лечения подтверждается результатами радиохирургического лечения пациентов без проведения противоопухолевого лекарственного лечения: медиана общей выживаемости составила 4,1 и 5,2 месяцев в группе неблагоприятного и промежуточного прогноза ОВ соответственно и были ниже медианы общей выживаемости пациентов в целом по группе исследования.

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. Исходя из полученных данных проведение радиохирургии с целью увеличения общей выживаемости должно рассматриваться только в рамках противоопухолевого лекарственного лечения.

Медиана общей выживаемости пациентов в группе однократной и повторной радиохирургии и нейрохирургического лечения (в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов) составила 6,8; 22,4 и 27,4 месяцев соответственно ($p < 0,0001$). По данным многофакторного анализа лучшая выживаемость была в группе пациентов с проведением повторной радиохирургии ($p < 0,0001$) и нейрохирургического лечения ($p < 0,0001$) в сравнении с пациентами после проведения однократной радиохирургии.

Таким образом, общая выживаемость пациентов с МГМ после радиохирургии зависит от эффективности локального контроля метастатических очагов в головном мозге. Улучшение локального контроля достигается проведением повторного радиохирургического лечения, что, в свою очередь, обеспечивает увеличение общей выживаемости за счет снижения риска смерти от интракраниальной прогрессии болезни.

Общая выживаемость пациентов в группе проведения повторной радиохирургии в сравнении с однократной радиохирургией была выше как в группе пациентов без противоопухолевого лекарственного лечения ($p=0,0084$), так и в группах с противоопухолевой химиотерапией ($p < 0,0001$) и с проведением таргетной терапии ($p=0,0001$).

Кроме того, частота проведения повторной радиохирургии или нейрохирургического лечения была минимальной в группе пациентов без противоопухолевого лекарственного лечения (у 6,8% пациентов), возрастала в группе пациентов с химиотерапией (у 27,7% пациентов) и достигала максимума в группе пациентов с таргетной терапией (у 35,1% пациентов). Также необходимо отметить, что медиана общей выживаемости в группе пациентов с проведением повторной радиохирургии была минимальной у пациентов без противоопухолевого лекарственного лечения (10,4 месяца), возрастала в группе пациентов с химиотерапией (22,4 месяца) и достигала максимума в группе пациентов с проведением таргетной терапии (44,6 месяцев).

Таким образом, увеличение общей выживаемости в группе пациентов с проведением повторной радиохирургии наблюдалось независимо от наличия или отсутствия противоопухолевого лекарственного лечения. Однако максимальные показатели общей выживаемости пациентов после проведения повторной радиохирургии достигаются в группе пациентов с проведением противоопухолевого лекарственного лечения.

Полученные результаты полностью подтверждают данные об увеличении частоты развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов и, соответственно, увеличении риска смерти от интракраниальной прогрессии у

пациентов по мере увеличения общей выживаемости вследствие эффективной противоопухолевой терапии.

В этой клинической ситуации, на фоне снижения риска смерти от экстракраниальной прогрессии, проведение повторной радиохирургии (в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов), с целью обеспечения хорошего контроля метастатических очагов в головном мозге, обеспечивает увеличение общей выживаемости.

В группе пациентов неблагоприятного прогноза общей выживаемости преимущество в общей выживаемости было только у пациентов с проведением повторной радиохирургии в сравнении с однократной радиохирургией ($p=0,0001$). В группах пациентов с проведением противоопухолевой химиотерапии и таргетной терапией в сравнении с пациентами без противоопухолевого лекарственного лечения аналогичного преимущества в отношении общей выживаемости не было достигнуто ($p=0,088$, таблица Д5 приложения Д).

Таким образом, в анализируемой подгруппе прогноза преимущество в общей выживаемости было только у пациентов с проведением повторной радиохирургии. Однако, это преимущество сохранялось только в рамках подгруппы неблагоприятного прогноза, поскольку показатели выживаемости пациентов с повторной радиохирургией были ниже, чем аналогичные показатели в целом по группе исследования. Проведение химиотерапии или таргетной терапии не обеспечило увеличение общей выживаемости в этой группе прогноза.

Низкие показатели общей выживаемости в анализируемой подгруппе пациентов обусловлены низким функциональным статусом пациентов, распространенностью экстракраниальной болезни и снижением резервов противоопухолевого лекарственного лечения, что, в свою очередь, приводит к увеличению риска смерти от экстракраниальной прогрессии. В этой клинической ситуации частота дистантных метастазов и/или локального рецидива и, соответственно, необходимость в проведении повторной радиохирургии была минимальной (только у 24,8% пациентов), поэтому

проведение повторной радиохирургии обеспечило увеличение общей выживаемости только у отдельных пациентов в анализируемой подгруппе прогноза ОВ.

Таким образом, проведение радиохирургии для увеличения выживаемости пациентов в этой клинической ситуации необходимо рассматривать только в рамках комбинированного лечения. Дальнейшее улучшение результатов лечения пациентов этой подгруппы связано с поиском оптимальной стратегии противоопухолевого лекарственного лечения.

У пациентов с промежуточным прогнозом преимущество в общей выживаемости было достигнуто у пациентов с проведением повторной радиохирургии в сравнении с пациентами после проведения однократной радиохирургии ($p < 0,0001$) и в группах пациентов, с наличием активирующих мутаций и проведением таргетной терапии ($p = 0,0004$), в то время как аналогичного преимущества не отмечалось в группе пациентов без активирующих мутаций и проведения противоопухолевой химиотерапии. Показатели общей выживаемости пациентов в группе проведения повторной радиохирургии 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 (таблица Д6 приложения Д).

Это обусловлено более высокой эффективностью таргетной терапии у пациентов с наличием активирующих мутаций в отношении общей выживаемости за счет лекарственной стабилизации экстракраниальных метастазов и, соответственно, снижения риска смерти от экстракраниальной прогрессии. В этой клинической ситуации частота дистантных метастазов и/или локальных рецидивов увеличивается и потребность в проведении повторной радиохирургии возрастает. Этот факт подтверждается более высокой частотой проведения повторной радиохирургии в группе пациентов с проведением таргетной терапии (у 33,0% пациентов) в сравнении с пациентами после проведения противоопухолевой химиотерапии (18,9%), которая практически

эквивалентна частоте проведения повторной радиохирургии у пациентов группы неблагоприятного прогноза (16,2%).

Таким образом, проведение радиохирургического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга и повторной радиохирургии в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов у пациентов в анализируемой подгруппе промежуточного 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 проведением таргетной терапии.

В группе хорошего прогноза пациентов без проведения противоопухолевого лекарственного лечения не было. Медиана выживаемости у пациентов с проведением химиотерапии и у пациентов составила 25,6 месяцев, а в группе пациентов с проведением таргетной терапии медиана ОВ не достигнута ($p=0,0001$) В группе пациентов с проведением однократной радиохирургии медиана ОВ составила 17,4 месяцев, а в группе повторной радиохирургии – не достигнута ($p=0,0001$).

По данным многофакторного анализа преимущество в общей выживаемости было у пациентов с проведением повторной радиохирургии ($p < 0,0005$), с проведением таргетной терапии при наличии соответствующих активирующих мутаций и у пациентов после проведения противоопухолевой химиотерапии в сравнении с пациентами без лекарственного лечения. При дополнительном анализе преимущества общей выживаемости у пациентов с проведением таргетной терапии в сравнении с пациентами с проведением химиотерапии не обнаружено ($p=0,7918$), хотя имеется отчетливая тенденция к лучшей выживаемости пациентов в группе проведения таргетной терапии в сравнении с проведением противоопухолевой химиотерапии (таблица Д6 приложения Д).

Так же необходимо отметить, что у пациентов с однократно проведенной радиохирургией выживаемость была выше в сравнении с аналогичными показателями в целом по группе исследования, но ниже, чем показатели выживаемости в анализируемой подгруппе прогноза (таблица Д5 приложения Д).

Лучшая выживаемость пациентов в анализируемой подгруппе прогноза обусловлена высокой эффективностью противоопухолевой лекарственной терапией в отношении контроля экстракраниальных метастазов, что обеспечивает увеличение общей выживаемости за счет лекарственной стабилизации экстракраниальных метастазов и, соответственно, снижения риска смерти от экстракраниальной прогрессии. В этой клинической ситуации частота дистантных метастазов и/или локальных рецидивов увеличивается и потребность в проведении повторной радиохирургии возрастает. Этот факт подтверждается более высокой частотой проведения повторной радиохирургии в группе пациентов с проведением таргетной терапии (у 46,6% пациентов) и противоопухолевой химиотерапии (у 28,5% пациентов).

Таким образом, проведение радиохирургического лечения с последующим МРТ мониторингом головного мозга и повторной радиохирургии в случае развития дистантных метастазов и/или локальных рецидивов у пациентов в анализируемой подгруппе прогноза является основной лечебной стратегией, поскольку обеспечивает увеличение общей.

Постлучевые осложнения

По данным литературы симптоматические постлучевые осложнения после радиохирургического лечения развиваются у 5-15% пациентов с метастазами в мозг [103].

Наиболее часто встречающимся осложнением является радиационный некроз, который, как правило, сопровождается отеком окружающих тканей и может оказаться либо симптоматическим, либо бессимптомным.

Отек тканей также может быть следствием острой реакцией ткани мозга на лучевое воздействие. Преходящее, чаще бессимптомное увеличение вазогенного отека из-за нарушения гематоэнцефалического барьера обычно развивается от недели до нескольких месяцев после проведения радиохирургии. Острая симптоматическая постлучевая токсичность обычно купируется проведением короткого курса кортикостероидов.

По данным М. Yamamoto [123] связанные с проведением радиохирургии осложнения развились у 101 (8%) пациентов. Из них постлучевая токсичность 3-4 степени была: у девяти (2%) пациентов с одним МГМ, у 13 (2%) с 2-4 МГМ и у шести (3%) пациентов с 5-10 МГМ ($p = 0,89$).

В представленном исследовании радионекроз, развился у 46 (13,3%) из 346 пациентов, а постлучевой отек зарегистрирован у 47 (13,6%) из 346 пациентов, у которых доступны данные радиологического наблюдения постлучевых осложнений. Таким образом постлучевая токсичность зарегистрирована у 93 (26,9%) пациентов. Относительно высокая частота развития постлучевых осложнений в представленном исследовании обусловлена наличием пациентов с проведением повторной радиохирургии. Постлучевой отек, радионекроз и отсутствие постлучевых осложнений зарегистрировано у 26 (7,8%); 20 (6,0%) и у 286 (86,2%) из 332 пациентов соответственно, получивших однократную радиохирургию и у 21 (16,1%); 26 (20,0%) и у 83 (63,9%) из 130 пациентов с проведением 2 и более радиохирургии.

Результаты многофакторного анализа результатов радиохирургического лечения пациентов с МГМ показали, что с низким риском развития радионекроза был связан только объем метастатического очага $\leq 4 \text{ см}^3$ ($p=0,0016$) и метастазы РМЖ в головной мозг ($p=0,003$).

В отношении постлучевого отека статистически значимыми в многофакторном анализе прогностическими факторами оказались: метастазы РМЖ в головной мозг ($p=0,0171$) и число МГМ ($p=0,045$).

Таким образом, проведение радиохирургического лечения сопровождается приемлемыми уровнями постлучевой токсичности. Однако уровень постлучевой

токсичности возрастает после проведения повторной радиохирургии, преимущественно за счет увеличения радионекроза, что требует проведения соответствующей лекарственной терапии.

Качество жизни после радиохирургии

В исследовании S. DiBiase [13] была проведена оценка качества жизни у 20 пациентов с МГМ по 10 бальной шкале Spitzer (Spitzer Quality of life survey) после радиохирургического лечения на аппарате Гамма нож. Шкала позволила оценить качество жизни по следующим параметрам: активность, повседневная жизнь, здоровье, необходимость поддержки от окружающих людей, взгляды на жизнь. 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 ($p=0,2707$). 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.

Аналогичным маркером качества жизни пациентов имеет динамика функционального и неврологического статуса пациентов до и после проведения радиохирургического лечения. Так в исследовании M. Yamamoto ухудшение неврологического статуса и, соответственно, снижение качества жизни было обнаружено у 13% пациентов, а нейрокогнитивные нарушения – у 6% пациентов [123].

Результаты проведенного исследования показали отсутствие различий ($p=0,1789$) функционального статуса у пациентов с МГМ перед проведением радиохирургии и на момент последнего наблюдения (Рисунок 1 и 2). Из 214 пациентов ухудшение функционального статуса на момент последнего наблюдения было отмечено у 66 (30,8%) пациентов из них у 15 пациентов индекс

Карновского снизился до 60% и ниже. Аналогично, ухудшение неврологической симптоматики на момент повторного неврологического осмотра было отмечено у 71 (34,1%) из 208 пациентов. У всех пациентов в группе пациентов с ухудшением неврологического и функционального статуса на момент последнего наблюдения была интракраниальная прогрессия ($p = 0,8166$).

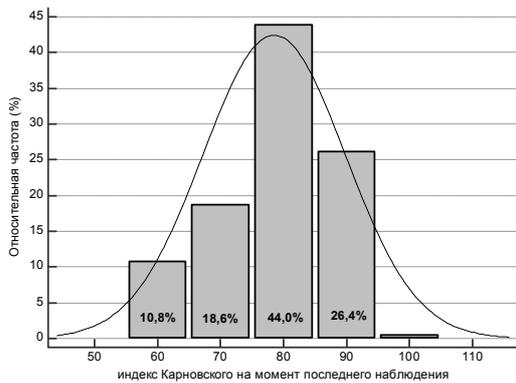


Рисунок 1 - Функциональный статус на момент проведения первой радиохирургии

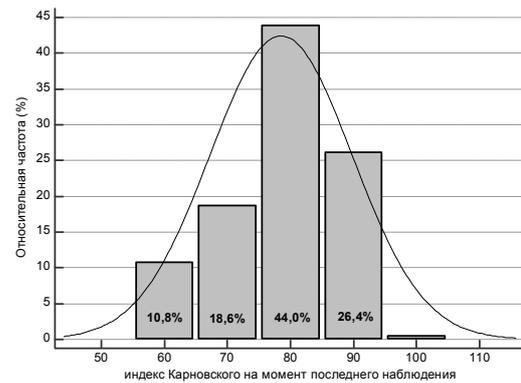


Рисунок 2 - Функциональный статус на момент последнего наблюдения

Таким образом, проведение радиохирургического лечения обеспечивает улучшение (сохранение) функционального статуса. Ухудшение функционального (неврологического) статуса, как правило, обусловлено дальнейшей интракраниальной прогрессией.

Результаты проведенного исследования, базирующиеся на практическом применении разработанных инструментов прогноза общей выживаемости, дистантных метастазов и локальных рецидивов легли в основу рекомендованного алгоритма выбора радиохирургического лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга, который, с учетом своей достаточной простоты и наглядности может быть использован в работе радиотерапевтов, нейрохирургов, онкологов без каких-либо дополнительных материальных затрат.

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 ≤ 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 ≤ 1 см³ и краевая доза ионизирующего излучения ≥ 18 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 ≤ 4 см³ 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 десантных 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. Радиохирургию с целью увеличения общей выживаемости рекомендуется проводить на фоне применения современных схем противоопухолевого лекарственного лечения. Стратегия радиохирургического лечения должна включать МРТ-мониторинг головного мозга и проведение повторной радиохирургии или нейрохирургического 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 радиохирургического 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 радиохирургическое лечение обеспечивает сохранение качества жизни, но не увеличение общей выживаемости.

5. У пациентов группы неблагоприятного прогноза планирование радиохирургического 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 радиохирургического лечения в случае умеренного и низкого риска локального рецидива. При наличии высокого риска локального рецидива у пациентов промежуточного и хорошего прогноза необходимо рассматривать нейрохирургическое 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДМ - дистантные метастазы

КРР - колоректальный рак

МГМ - метастазы в головной мозг

МРТ - магнитно-резонансная томография

НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого

ОВ - общая выживаемость

ОВГМ - облучение всего головного мозга

РМЖ - рак молочной железы

РОД - разовая очаговая доза

РП - рак почки

СОД - суммарная очаговая доза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонова Е. В., Манзюк Л. В., Метастазы HER2-позитивного рака молочной железы в головном мозге: новые возможности системной терапии // Современная онкология. – 2015. – Т. 17. № 2. С. 35–39.
2. Дашян Г. А., Семиглазов В. Ф., Криворотько П. В., Семиглазова Т. Ю., Топузов Э. Э., Палтуев Р. М., Зернов К. Ю., Аполлонова В. С., Ерещенко С. С., Петрова А. В., Жильцова Е. К., Иванова О. А., Роль таргетной терапии в лечении метастатического HER-2-положительного рака молочной железы с поражением головного мозга // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12. № 1. С. 46–51.
3. Ильялов С. Р., Применение стереотаксической радиохирургии на аппарате «Гамма-нож» в лечении внутримозговых метастазов злокачественных экстракраниальных опухолей // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2010. № 1. С. 35–42.
4. Лошаков В. А., Хирургия метастазов головного мозга // Вестник Московского онкологического общества. – 2004. № 1. С. 7–8.
5. Лошаков В. А., Кобяков Г. Л., Голанов А. В., Долгушин М. Б., Ротин Д. Л., Ильялов С. Р., Ветлова Е. Р., Чмутин Е. Г., Метастатическое поражение головного мозга. // Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии / Коновалов А.Н. – Москва: ИП «Т.А.Алексеева», 2012. С. 321–342.
6. Михина З. П., Извекова О. В., Лучевая терапия метастазов головного мозга // Вестник Московского онкологического общества. – 2004. № 1. С. 8–9.
7. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Бекашев А. Х., Демидов Л. В., Комбинированная таргетная терапия дабрафениб+ траметиниб в лечении больных меланомой с мутациями V600 BRAF и с метастазами в головном мозге // Фарматека. – 2017. № 8. С. 76–80.

8. Олюшин В. Е., Лечение метастазов в головной мозг // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52. № 4. С. 438–442.
9. Ротин Д. Л., Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2012. – Т. 76. № 2. С. 7076.
10. Семиглазова Т. Ю., Таргетная терапия HER2-позитивного рака молочной железы с метастазами в головной мозг: новые перспективы лечения // Фарматека. – 2010. № 17. С. 38–43.
11. Ткачев С. И., Лучевая терапия в комплексном лечении метастазов в головной мозг // Радиационная онкология и ядерная медицина. – 2013. № 2. С. 25–29.
12. Щиголев Ю. С., Комплексное лечение метастазов злокачественных опухолей в головной мозг (хирургический аспект): Диссертация д-ра мед. наук., НИИ Нейрохирургии им.ак. Н.Н. Бурденко. – Москва, 1996.
13. Steven J. Dibiase, Lawrence S. Chin, Lijun Ma, Influence of Gamma Knife Radiosurgery on the Quality of Life in Patients With Brain Metastases // American journal of clinical oncology. – 2002. – Т. 25. № 2. С. 131–134.
14. Christopher J. Anker, Kenneth F. Grossmann, Michael B. Atkins, Gita Suneja, Ahmad A. Tarhini, John M. Kirkwood, Avoiding Severe Toxicity From Combined BRAF Inhibitor and Radiation Treatment: Consensus Guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2016. – Т. 95. № 2. С. 632–646.
15. Hidefumi Aoyama, Hiroki Shirato, Masao Tago, Keiichi Nakagawa, Tatsuya Toyoda, Kazuo Hatano, Masahiro Kenjyo, Natsuo Oya, Saeko Hirota, Hiroki Shioura, Etsuo Kunieda, Taisuke Inomata, Kazushige Hayakawa, Norio Katoh, Gen Kobashi, Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial // JAMA. – 2006. – Т. 295. № 21. С. 2483–2491.
16. Hidefumi Aoyama, Masao Tago, Norio Kato, Tatsuya Toyoda, Masahiro Kenjyo, Saeko Hirota, Hiroki Shioura, Taisuke Inomata, Etsuo Kunieda, Kazushige

- Hayakawa, Keiichi Nakagawa, Gen Kobashi, Hiroki Shirato, Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. – 2007. – T. 68. № 5. C. 1388–1395.
17. J. S. Barnholtz-Sloan, Andrew E. Sloan, Faith G. Davis, Fawn D. Vigneau, Ping Lai, Raymond E. Sawaya, Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2004. – T. 22. № 14. C. 2865–2872.
 18. Andrew M. Baschnagel, Kurt D. Meyer, Peter Y. Chen, Daniel J. Krauss, Rick E. Olson, Daniel R. Pieper, Ann H. Maitz, Hong Ye, Inga Siiner Grills, Tumor volume as a predictor of survival and local control in patients with brain metastases treated with Gamma Knife surgery // *Journal of neurosurgery*. – 2013. – T. 119. № 5. C. 1139–1144.
 19. A. K. Bhatnagar, D. Kondziolka, L. Dade Lunsford, John C. Flickinger, Recursive partitioning analysis of prognostic factors for patients with four or more intracranial metastases treated with radiosurgery // *Technology in cancer research & treatment*. – 2007. – T. 6. № 3. C. 153–160.
 20. Melissa L. Bondy, Michael E. Scheurer, Beatrice Malmer, Jill S. Barnholtz-Sloan, Faith G. Davis, Dora Il'yasova, Carol Kruchko, Bridget J. McCarthy, Preetha Rajaraman, Judith A. Schwartzbaum, Siegal Sadetzki, Brigitte Schlehofer, Tarik Tihan, Joseph L. Wiemels, Margaret Wrensch, Patricia A. Buffler, Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium // *Cancer*. – 2008. – T. 113. 7 Suppl. C. 1953–1968.
 21. Jorge A. Caballero, Penny K. Sneed, Kathleen R. Lamborn, Lijun Ma, Sandeep Denduluri, Jean L. Nakamura, Igor J. Barani, Michael W. McDermott, Prognostic factors for survival in patients treated with stereotactic radiosurgery for recurrent

- brain metastases after prior whole brain radiotherapy // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2012. – T. 83. № 1. C. 303–309.
22. Monica J. Carson, Jonathan M. Doose, Benoit Melchior, Christoph D. Schmid, Corinne C. Ploix, CNS immune privilege: hiding in plain sight // *Immunological reviews*. – 2006. – T. 213. C. 48–65.
23. Marc C. Chamberlain, Christina S. Baik, Vijayakrishna K. Gadi, Shailender Bhatia, Laura Q. M. Chow, Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma // *Neuro-oncology*. – 2017. – T. 19. № 1. i1-i24.
24. Won Seok Chang, Hae Yu Kim, Jin Woo Chang, Yong Gou Park, Jong Hee Chang, Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases? // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – 113 Suppl. C. 73–78.
25. Samuel T. Chao, Vipul V. Thakkar, Gene H. Barnett, Michael A. Vogelbaum, Lilyana Angelov, Robert J. Weil, Peter Rasmussen, Alwyn M. Reuther, Betty Jamison, Gennady Neyman, John H. Suh, Prospective study of the short-term adverse effects of gamma knife radiosurgery // *Technology in cancer research & treatment*. – 2012. – T. 11. № 2. C. 117–122.
26. Xiu-jun Chen, Jian-ping Xiao, Xiang-pan Li, Xue-song Jiang, Ye Zhang, Ying-jie Xu, Jian-rong Dai, Ye-xiong Li, Risk factors of distant brain failure for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiotherapy alone // *Radiation oncology (London, England)*. – 2011. – T. 6. C. 175.
27. L. S. Chin, L. Ma, S. DiBiase, Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up // *Journal of neurosurgery*. – 2001. – T. 94. № 6. C. 899–904.
28. M. A. Cifone, I. J. Fidler, Increasing metastatic potential is associated with increasing genetic instability of clones isolated from murine neoplasms // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1981. – T. 78. № 11. C. 6949–6952.

29. D. Clay Cochran, Michael D. Chan, Mebea Aklilu, James F. Lovato, Natalie K. Alphonse, J. Daniel Bourland, James J. Urbanic, Kevin P. McMullen, Edward G. Shaw, Stephen B. Tatter, Thomas L. Ellis, The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery // *Journal of neurosurgery*. – 2012. – T. 116. № 5. C. 978–983.
30. Arnaldo Neves Da Silva, Kazuki Nagayama, David J. Schlesinger, Jason P. Sheehan, Gamma Knife surgery for brain metastases from gastrointestinal cancer // *Journal of neurosurgery*. – 2009. – T. 111. № 3. C. 423–430.
31. Danielle M. Doyle, Lawrence H. Einhorn, Delayed effects of whole brain radiotherapy in germ cell tumor patients with central nervous system metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2008. – T. 70. № 5. C. 1361–1364.
32. Dan G. Duda, Annique M. M. J. Duyverman, Mitsutomo Kohno, Matija Snuderl, Ernst J. A. Steller, Dai Fukumura, Rakesh K. Jain, Malignant cells facilitate lung metastasis by bringing their own soil // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2010. – T. 107. № 50. C. 21677–21682.
33. April F. Eichler, Kristopher T. Kahle, Daphne L. Wang, Victoria A. Joshi, Henning Willers, Jeffrey A. Engelman, Thomas J. Lynch, Lecia V. Sequist, EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer // *Neuro-oncology*. – 2010. – T. 12. № 11. C. 1193–1199.
34. K. M. Fife, M. H. Colman, G. N. Stevens, I. C. Firth, D. Moon, K. F. Shannon, R. Harman, K. Petersen-Schaefer, A. C. Zacest, M. Besser, G. W. Milton, W. H. McCarthy, J. F. Thompson, Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – T. 22. № 7. C. 1293–1300.

35. Benjamin D. Fox, Vincent J. Cheung, Akash J. Patel, Dima Suki, Ganesh Rao, Epidemiology of metastatic brain tumors // *Neurosurgery clinics of North America*. – 2011. – T. 22. № 1. 1-6, v.
36. Zsolt Gabos, Richie Sinha, John Hanson, Nitin Chauhan, Judith Hugh, John R. Mackey, Bassam Abdulkarim, Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2006. – T. 24. № 36. C. 5658–5663.
37. Caroline Gaudy-Marqueste, Jean-Marie Regis, Xavier Muracciole, Renaud Laurans, Marie-Aleth Richard, Jean-Jacques Bonerandi, Jean-Jacques Grob, Gamma-Knife radiosurgery in the management of melanoma patients with brain metastases: a series of 106 patients without whole-brain radiotherapy // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2006. – T. 65. № 3. C. 809–816.
38. Massimo Gerosa, Antonio Nicolato, Roberto Foroni, Laura Tomazzoli, Albino Bricolo, Analysis of long-term outcomes and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer brain metastases treated by gamma knife radiosurgery // *Journal of neurosurgery*. – 2005. – 102 Suppl. C. 75–80.
39. Daniel W. Golden, Kathleen R. Lamborn, Michael W. McDermott, Sandeep Kunwar, William M. Wara, Jean L. Nakamura, Penny K. Sneed, Prognostic factors and grading systems for overall survival in patients treated with radiosurgery for brain metastases: variation by primary site // *Journal of neurosurgery*. – 2008. – 109 Suppl. C. 77–86.
40. Ramesh Grandhi, Douglas Kondziolka, David Panczykowski, Edward A. Monaco, Hideyuki Kano, Ajay Niranjana, John C. Flickinger, L. Dade Lunsford, Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion unit in the management of patients with 10 or more brain metastases // *Journal of neurosurgery*. – 2012. – T. 117. № 2. C. 237–245.

41. Antonio M. Grimaldi, Ester Simeone, Diana Giannarelli, Paolo Muto, Sara Falivene, Valentina Borzillo, Francesca Maria Giugliano, Fabio Sandomenico, Antonella Petrillo, Marcello Curvietto, Assunta Esposito, Miriam Paone, Marco Palla, Giuseppe Palmieri, Corrado Caracò, Gennaro Ciliberto, Nicola Mozzillo, Paolo A. Ascierto, Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy // *Oncoimmunology*. – 2014. – T. 3. e28780.
42. Patrick Hanssens, Bengt Karlsson, Ravindran Vashu, Tseng Tsai Yeo, Guus Beute, Salvage treatment of distant recurrent brain metastases with Gamma Knife surgery // *Acta neurochirurgica*. – 2012. – T. 154. № 2. C. 285–290.
43. Christine Heisterkamp, Tiina Haatanen, Steven E. Schild, Dirk Rades, Dose escalation in patients receiving whole-brain radiotherapy for brain metastases from colorectal cancer // *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et al]*. – 2010. – T. 186. № 2. C. 70–75.
44. Viviane Hess, Roger A'Hern, Nazar Nasiri, D. Michael King, Peter R. Blake, Desmond P. J. Barton, John H. Shepherd, T. Ind, J. Bridges, K. Harrington, Stanley B. Kaye, Martin E. Gore, Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – T. 22. № 6. C. 1040–1044.
45. Mariam Jamal-Hanjani, James Spicer, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2012. – T. 18. № 4. C. 938–944.
46. W. G. Jiang, E-cadherin and its associated protein catenins, cancer invasion and metastasis // *The British journal of surgery*. – 1996. – T. 83. № 4. C. 437–446.
47. Kimberly L. Johung, Xiaopan Yao, Fangyong Li, James B. Yu, Scott N. Gettinger, Sarah Goldberg, Roy H. Decker, Judith A. Hess, Veronica L. Chiang, Joseph N. Contessa, A clinical model for identifying radiosensitive tumor genotypes in non-

- small cell lung cancer // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. – 2013. – T. 19. № 19. C. 5523–5532.
48. Bengt Karlsson, Patrick Hanssens, Robert Wolff, Michael Söderman, Christer Lindquist, Guus Beute, Thirty years' experience with Gamma Knife surgery for metastases to the brain // *Journal of neurosurgery*. – 2009. – T. 111. № 3. C. 449–457.
49. T. Kawamoto, J. D. Sato, A. Le, J. Polikoff, G. H. Sato, J. Mendelsohn, Growth stimulation of A431 cells by epidermal growth factor: identification of high-affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1983. – T. 80. № 5. C. 1337–1341.
50. Ana P. Kiess, Jedd D. Wolchok, Christopher A. Barker, Michael A. Postow, Viviane Tabar, Jason T. Huse, Timothy A. Chan, Yoshiya Yamada, Kathryn Beal, Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2015. – T. 92. № 2. C. 368–375.
51. AeRang Kim, Cindy McCully, Rafael Cruz, Diane E. Cole, Elizabeth Fox, Frank M. Balis, Brigitte C. Widemann, The plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of sorafenib after intravenous administration in non-human primates // *Investigational New Drugs*. – 2012. – T. 30. № 2. C. 524–528.
52. Jonathan P. S. Knisely, Masaaki Yamamoto, Cary P. Gross, William A. Castrucci, Hidefumi Jokura, Veronica L. S. Chiang, Radiosurgery alone for 5 or more brain metastases: expert opinion survey // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – 113 Suppl. C. 84–89.
53. Martin Kocher, Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, Salvador Villà, Francois Fauchon, Brigitta G. Baumert, Laura Fariselli, Tzahala Tzuk-Shina, Rolf-Dieter Kortmann, Christian Carrie, Mohamed Ben Hassel, Mauri Kouri, Egils Valeinis, Dirk van den Berge, Sandra Collette, Laurence Collette, Rolf-Peter Mueller, Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or

- surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2011. – T. 29. № 2. C. 134–141.
54. Takao Koiso, Masaaki Yamamoto, Takuya Kawabe, Shinya Watanabe, Yasunori Sato, Yoshinori Higuchi, Tetsuya Yamamoto, Akira Matsumura, Hidetoshi Kasuya, Follow-up results of brain metastasis patients undergoing repeat Gamma Knife radiosurgery // *Journal of neurosurgery*. – 2016. – T. 125. Suppl 1. C. 2–10.
55. Takao Koiso, Masaaki Yamamoto, Takuya Kawabe, Shinya Watanabe, Yasunori Sato, Yoshinori Higuchi, Tetsuya Yamamoto, Akira Matsumura, Hidetoshi Kasuya, Bierta E. Barfod, A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases: comparing treatment results for those with versus without neurological symptoms // *Journal of neuro-oncology*. – 2016. – T. 130. № 3. C. 581–590.
56. Douglas Kondziolka, Hideyuki Kano, Gillian L. Harrison, Huai-Che Yang, Donald N. Liew, Ajay Niranjana, Adam M. Brufsky, John C. Flickinger, L. Dade Lunsford, Stereotactic radiosurgery as primary and salvage treatment for brain metastases from breast cancer. Clinical article // *Journal of neurosurgery*. – 2011. – T. 114. № 3. C. 792–800.
57. Douglas Kondziolka, Phillip V. Parry, L. Dade Lunsford, Hideyuki Kano, John C. Flickinger, Susan Rakfal, Yoshio Arai, Jay S. Loeffler, Stephen Rush, Jonathan P. S. Knisely, Jason Sheehan, William Friedman, Ahmad A. Tarhini, Lanie Francis, Frank Lieberman, Manmeet S. Ahluwalia, Mark E. Linskey, Michael McDermott, Paul Sperduto, Roger Stupp, The accuracy of predicting survival in individual patients with cancer // *Journal of neurosurgery*. – 2014. – T. 120. № 1. C. 24–30.
58. Timothy Korytko, Tomas Radivoyevitch, Valdir Colussi, Barry W. Wessels, Kunjan Pillai, Robert J. Maciunas, Douglas B. Einstein, 12 Gy gamma knife radiosurgical volume is a predictor for radiation necrosis in non-AVM intracranial tumors // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2006. – T. 64. № 2. C. 419–424.

59. Ki-Young Kwon, Doo-Sik Kong, Jung-Il Lee, Do-Hyun Nam, Kwan Park, Jong Hyun Kim, Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors // *Clinical neurology and neurosurgery*. – 2007. – T. 109. № 2. C. 132–137.
60. Robert R. Langle, Isaiah J. Fidler, Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis // *Endocrine reviews*. – 2007. – T. 28. № 3. C. 297–321.
61. Donald N. Liew, Hideyuki Kano, Douglas Kondziolka, David Mathieu, Ajay Niranjana, John C. Flickinger, John M. Kirkwood, Ahmad Tarhini, Stergios Moschos, L. Dade Lunsford, Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. Clinical article // *Journal of neurosurgery*. – 2011. – T. 114. № 3. C. 769–779.
62. Anna Likhacheva, Chelsea C. Pinnix, Neil R. Parikh, Pamela K. Allen, Mary F. McAleer, Max S. Chiu, Erik P. Sulman, Anita Mahajan, Nandita Guha-Thakurta, Sujit S. Prabhu, Daniel P. Cahill, Dershan Luo, Almon S. Shiu, Paul D. Brown, Eric L. Chang, Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2013. – T. 85. № 3. C. 656–661.
63. Bodo Lippitz, Christer Lindquist, Ian Paddick, David Peterson, Kevin O'Neill, Ronald Beaney, Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: the current evidence // *Cancer treatment reviews*. – 2014. – T. 40. № 1. C. 48–59.
64. J. S. Loeffler, H. M. Kooy, P. Y. Wen, H. A. Fine, C. W. Cheng, E. G. Mannarino, J. S. Tsai, E. Alexander, The treatment of recurrent brain metastases with stereotactic radiosurgery // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 1990. – T. 8. № 4. C. 576–582.
65. Russell R. Lonser, Debbie K. Song, Jacob Klapper, Marygrace Hagan, Sungyoung Auh, P. Benjamin Kerr, Deborah E. Citrin, John D. Heiss, Kevin Camphausen, Steven A. Rosenberg, Surgical management of melanoma brain metastases in patients treated with immunotherapy // *Journal of neurosurgery*. – 2011. – T. 115. № 1. C. 30–36.

66. José Lorenzoni, Daniel Devriendt, Nicolas Massager, Phillippe David, Salvador Ruíz, Bruno Vanderlinden, Paul van Houtte, Jacques Brotchi, Marc Levivier, Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2004. – T. 60. № 1. C. 218–224.
67. Judong Luo, Hong Zhu, Yiting Tang, Honglin Wang, Xifa Zhou, Xujing Lu, Shuyu Zhang, Yunhai Li, Analysis of prognostic factors and comparison of prognostic index scores in patients with brain metastases after whole-brain radiotherapy // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2014. – T. 7. № 12. C. 5217–5225.
68. David Ly, Hilary P. Bagshaw, Christopher J. Anker, Jonathan D. Tward, Kenneth F. Grossmann, Randy L. Jensen, Dennis C. Shrieve, Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment // *Journal of neurosurgery*. – 2015. – T. 123. № 2. C. 395–401.
69. Ernesto Maranzano, Fabio Trippa, Michelina Casale, Sara Costantini, Paola Anselmo, Sandro Carletti, Massimo Principi, Claudia Caserta, Fabio Loreti, Cesare Giorgi, Reirradiation of brain metastases with radiosurgery // *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. – 2012. – T. 102. № 2. C. 192–197.
70. Shigeo Matsunaga, Takashi Shuto, Nobutaka Kawahara, Jun Suenaga, Shigeo Inomori, Hideyo Fujino, Gamma Knife surgery for brain metastases from colorectal cancer. Clinical article // *Journal of neurosurgery*. – 2011. – T. 114. № 3. C. 782–789.
71. Will H. McKay, Emory R. McTyre, Catherine Okoukoni, Natalie K. Alphonse-Sullivan, Jimmy Ruiz, Michael T. Munley, Shadi Qasem, Hui-Wen Lo, Fei Xing, Adrian W. Laxton, Stephen B. Tatter, Kounosuke Watabe, Michael D. Chan, Repeat stereotactic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent brain

- metastases previously treated with radiosurgery // *Journal of neurosurgery*. – 2017. – T. 127. № 1. C. 148–156.
72. Alireza Mohammad Mohammadi, Pablo F. Recinos, Gene H. Barnett, Robert J. Weil, Michael A. Vogelbaum, Samuel T. Chao, John H. Suh, Nicholas F. Marko, Paul Elson, Gennady Neyman, Lilyana Angelov, Role of Gamma Knife surgery in patients with 5 or more brain metastases // *Journal of neurosurgery*. – 2012. – 117 Suppl. C. 5–12.
73. Zachary S. Morris, Paul M. Harari, Interaction of radiation therapy with molecular targeted agents // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – T. 32. № 26. C. 2886–2893.
74. Micaela Motta, Antonella del Vecchio, Luca Attuati, Piero Picozzi, Lucia Perna, Alberto Franzin, Angelo Bolognesi, Cesare Cozzarini, Riccardo Calandrino, Pietro Mortini, Nadia Di Muzio, Gamma knife radiosurgery for treatment of cerebral metastases from non-small-cell lung cancer // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2011. – T. 81. № 4. e463-8.
75. A. Muacevic, F. W. Kreth, A. Mack, J-C Tonn, B. Wowra, Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma // *Minimally invasive neurosurgery : MIN*. – 2004. – T. 47. № 4. C. 203–208.
76. Ashwatha Narayana, Maya Mathew, Moses Tam, Rajni Kannan, Kathleen M. Madden, John G. Golfinos, Erik C. Parker, Patrick A. Ott, Anna C. Pavlick, Vemurafenib and radiation therapy in melanoma brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. – 2013. – T. 113. № 3. C. 411–416.
77. Lakshmi Nayak, Eudocia Quant Lee, Patrick Y. Wen, Epidemiology of brain metastases // *Current oncology reports*. – 2012. – T. 14. № 1. C. 48–54.
78. Carsten Nieder, Minesh P. Mehta, Prognostic indices for brain metastases—usefulness and challenges // *Radiation oncology (London, England)*. – 2009. – T. 4. C. 10.

79. Carsten Nieder, Oddvar Spanne, Minesh P. Mehta, Anca L. Grosu, Hans Geinitz, Presentation, patterns of care, and survival in patients with brain metastases: what has changed in the last 20 years? // *Cancer*. – 2011. – T. 117. № 11. C. 2505–2512.
80. Quinn T. Ostrom, Christina Huang Wright, Jill S. Barnholtz-Sloan, Brain metastases: epidemiology // *Handbook of clinical neurology*. – 2018. – T. 149. C. 27–42.
81. Hung-Chuan Pan, Jason Sheehan, Matei Stroila, Melita Steiner, Ladislau Steiner, Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer // *Journal of neurosurgery*. – 2005. – T. 102. s_supplement. C. 128–133.
82. Kirtesh R. Patel, Mudit Chowdhary, Jeffrey M. Switchenko, Ragini Kudchadkar, David H. Lawson, Richard J. Cassidy, Roshan S. Prabhu, Mohammad K. Khan, BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis // *Melanoma research*. – 2016. – T. 26. № 4. C. 387–394.
83. Elise M. Pelletier, Boyung Shim, Seth Goodman, Mayur M. Amonkar, Epidemiology and economic burden of brain metastases among patients with primary breast cancer: results from a US claims data analysis // *Breast cancer research and treatment*. – 2008. – T. 108. № 2. C. 297–305.
84. B. C. Pestalozzi, D. Zahrieh, K. N. Price, S. B. Holmberg, J. Lindtner, J. Collins, D. Crivellari, M. F. Fey, E. Murray, O. Pagani, E. Simoncini, M. Castiglione-Gertsch, R. D. Gelber, A. S. Coates, A. Goldhirsch, Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) // *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. – 2006. – T. 17. № 6. C. 935–944.
85. Andrew E. Radbill, John F. Fiveash, Elizabeth T. Falkenberg, Barton L. Guthrie, Paul E. Young, Sreelatha Meleth, James M. Markert, Initial treatment of melanoma brain metastases using gamma knife radiosurgery: an evaluation of efficacy and toxicity // *Cancer*. – 2004. – T. 101. № 4. C. 825–833.

86. Robert C. Rennert, David R. Santiago-Dieppa, Javier Figueroa, Nader Sanai, Bob S. Carter, Future directions of operative neuro-oncology // *Journal of neuro-oncology*. – 2016. – T. 130. № 2. C. 377–382.
87. Franz Rödel, Benjamin Frey, Gabriele Multhoff, Udo Gaipl, Contribution of the immune system to bystander and non-targeted effects of ionizing radiation // *Cancer letters*. – 2015. – T. 356. № 1. C. 105–113.
88. José Marcus Rotta, Daniella Brito Rodrigues, Juliete Melo Diniz, Bianca Medeiros de Abreu, Fernanda Kamimura, Ulysses Oliveira Sousa, Ricardo Vieira Botelho, Matheus Fernandes de Oliveira, Analysis of survival in patients with brain metastases treated surgically: Impact of age, gender, oncologic status, chemotherapy, radiotherapy, number and localization of lesions, and primary cancer site // *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)*. – 2018. – T. 64. № 8. C. 717–722.
89. Arjun Sahgal, Hidefumi Aoyama, Martin Kocher, Binod Neupane, Sandra Collette, Masao Tago, Prakesh Shaw, Joseph Beyene, Eric L. Chang, Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2015. – T. 91. № 4. C. 710–717.
90. Arjun Sahgal, Igor J. Barani, Josef Novotny, Beibei Zhang, Paula Petti, David A. Larson, Lijun Ma, Prescription dose guideline based on physical criterion for multiple metastatic brain tumors treated with stereotactic radiosurgery // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2010. – T. 78. № 2. C. 605–608.
91. Stephen M. Sawrie, Barton L. Guthrie, Sharon A. Spencer, Robert A. Nordal, Ruby F. Meredith, James M. Markert, Gretchen A. Cloud, John B. Fiveash, Predictors of distant brain recurrence for patients with newly diagnosed brain metastases treated with stereotactic radiosurgery alone // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2008. – T. 70. № 1. C. 181–186.

92. Gabriele Schackert, Konrad Schmiedel, Claudia Lindner, Mario Leimert, Matthias Kirsch, Surgery of recurrent brain metastases: retrospective analysis of 67 patients // *Acta neurochirurgica*. – 2013. – T. 155. № 10. C. 1823–1832.
93. Ugur Selek, Eric L. Chang, Samuel J. Hassenbusch, Almon S. Shiu, Frederick F. Lang, Pamela Allen, Jeffrey Weinberg, Raymond Sawaya, Moshe H. Maor, Stereotactic radiosurgical treatment in 103 patients for 153 cerebral melanoma metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2004. – T. 59. № 4. C. 1097–1106.
94. T. Serizawa, N. Saeki, Y. Higuchi, J. Ono, T. Iuchi, O. Nagano, A. Yamaura, Gamma knife surgery for brain metastases: indications for and limitations of a local treatment protocol // *Acta neurochirurgica*. – 2005. – T. 147. № 7. 721-6; discussion 726.
95. Toru Serizawa, Yoshinori Higuchi, Osamu Nagano, Yasunori Sato, Masaaki Yamamoto, Junichi Ono, Naokatsu Saeki, Akifumi Miyakawa, Tatsuo Hirai, Analysis of 2000 cases treated with gamma knife surgery: validating eligibility criteria for a prospective multi-institutional study of stereotactic radiosurgery alone for treatment of patients with 1-10 brain metastases (JLGK0901) in Japan // *Journal of radiosurgery and SBRT*. – 2012. – T. 2. № 1. C. 19–27.
96. Toru Serizawa, Masaaki Yamamoto, Yasunori Sato, Yoshinori Higuchi, Osamu Nagano, Takuya Kawabe, Shinji Matsuda, Junichi Ono, Naokatsu Saeki, Manabu Hatano, Tatsuo Hirai, Gamma Knife surgery as sole treatment for multiple brain metastases: 2-center retrospective review of 1508 cases meeting the inclusion criteria of the JLGK0901 multi-institutional prospective study // *Journal of neurosurgery*. – 2010. – 113 Suppl. C. 48–52.
97. Colette J. Shen, Daniele Rigamonti, Kristin J. Redmond, Megan N. Kummerlowe, Michael Lim, Lawrence R. Kleinberg, The strategy of repeat stereotactic radiosurgery without whole brain radiation treatment for new brain metastases: Outcomes and implications for follow-up monitoring // *Practical radiation oncology*. – 2016. – T. 6. № 6. C. 409–416.

98. David B. Shultz, Leslie A. Modlin, Priya Jayachandran, Rie von Eyben, Iris C. Gibbs, Clara Y. H. Choi, Steven D. Chang, Griffith R. Harsh, Gordon Li, John R. Adler, Steven L. Hancock, Scott G. Soltys, Repeat Courses of Stereotactic Radiosurgery (SRS), Deferring Whole-Brain Irradiation, for New Brain Metastases After Initial SRS // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2015. – T. 92. № 5. C. 993–999.
99. Takashi Shuto, Shigeo Inomori, Hideyo Fujino, Hisato Nagano, Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma // *Journal of neurosurgery*. – 2006. – T. 105. № 4. C. 555–560.
100. D. J. Slamon, B. Leyland-Jones, S. Shak, H. Fuchs, V. Paton, A. Bajamonde, T. Fleming, W. Eiermann, J. Wolter, M. Pegram, J. Baselga, L. Norton, Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *The New England journal of medicine*. – 2001. – T. 344. № 11. C. 783–792.
101. Berend J. Slotman, Murielle E. Mauer, Andrew Bottomley, Corinne Faivre-Finn, Gijs W. P. M. Kramer, Elaine M. Rankin, Michael Snee, Matthew Hatton, Pieter E. Postmus, Laurence Collette, Suresh Senan, Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2009. – T. 27. № 1. C. 78–84.
102. K. E. Smedby, L. Brandt, M. L. Bäcklund, P. Blomqvist, Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006 // *British journal of cancer*. – 2009. – T. 101. № 11. C. 1919–1924.
103. Penny K. Sneed, Joe Mendez, Johanna G. M. Vemer-van den Hoek, Zachary A. Seymour, Lijun Ma, Annette M. Molinaro, Shannon E. Fogh, Jean L. Nakamura, Michael W. McDermott, Adverse radiation effect after stereotactic radiosurgery

- for brain metastases: incidence, time course, and risk factors // *Journal of neurosurgery*. – 2015. – T. 123. № 2. C. 373–386.
104. Riccardo Soffietti, Ufuk Abacioglu, Brigitta Baumert, Stephanie E. Combs, Sara Kinhult, Johan M. Kros, Christine Marosi, Philippe Metellus, Alexander Radbruch, Salvador S. Villa Freixa, Michael Brada, Carmine M. Carapella, Matthias Preusser, Emilie Le Rhun, Roberta Rudà, Joerg C. Tonn, Damien C. Weber, Michael Weller, Diagnosis and treatment of brain metastases from solid tumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO) // *Neuro-oncology*. – 2017. – T. 19. № 2. C. 162–174.
105. Riccardo Soffietti, Martin Kocher, Ufuk Abacioglu, Salvador Villa, François Fauchon, Brigitta G. Baumert, Laura Fariselli, Tzahala Tzuk-Shina, Rolf-Dieter Kortmann, Christian Carrie, Mohamed Ben Hassel, Mauri Kouri, Egils Valeinis, Dirk van den Berge, Rolf-Peter Mueller, Gloria Tridello, Laurence Collette, Andrew Bottomley, A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2013. – T. 31. № 1. C. 65–72.
106. Paul W. Sperduto, Brian Berkey, Laurie E. Gaspar, Minesh Mehta, Walter Curran, A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2008. – T. 70. № 2. C. 510–514.
107. Paul W. Sperduto, Samuel T. Chao, Penny K. Sneed, Xianghua Luo, John Suh, David Roberge, Amit Bhatt, Ashley W. Jensen, Paul D. Brown, Helen Shih, John Kirkpatrick, Amanda Schwer, Laurie E. Gaspar, John B. Fiveash, Veronica Chiang, Jonathan Knisely, Christina Maria Sperduto, Minesh Mehta, Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with

- newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2010. – T. 77. № 3. C. 655–661.
108. Paul W. Sperduto, Norbert Kased, David Roberge, Zhiyuan Xu, Ryan Shanley, Xianghua Luo, Penny K. Sneed, Samuel T. Chao, Robert J. Weil, John Suh, Amit Bhatt, Ashley W. Jensen, Paul D. Brown, Helen A. Shih, John Kirkpatrick, Laurie E. Gaspar, John B. Fiveash, Veronica Chiang, Jonathan P. S. Knisely, Christina Maria Sperduto, Nancy Lin, Minesh Mehta, Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2012. – T. 30. № 4. C. 419–425.
109. Michael Staehler, Nicolas Haseke, Philipp Nuhn, Cordula Tüllmann, Alexander Karl, Michael Siebels, Christian G. Stief, Berndt Wowra, Alexander Muacevic, Simultaneous anti-angiogenic therapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma // *BJU international*. – 2011. – T. 108. № 5. C. 673–678.
110. Emily F. Stamee, Jedd D. Wolchok, Sacha Gnjatic, Nancy Y. Lee, Isaac Brownell, The abscopal effect associated with a systemic anti-melanoma immune response // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2013. – T. 85. № 2. C. 293–295.
111. L. E. Stenbygaard, J. B. Sørensen, J. E. Olsen, Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung—a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy // *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. – 1997. – T. 36. № 3. C. 301–306.
112. Joohee Sul, Jerome B. Posner, Brain metastases: epidemiology and pathophysiology // *Cancer treatment and research*. – 2007. – T. 136. C. 1–21.
113. Agnes V. Tallet, David Azria, Fabrice Barlesi, Jean-Philippe Spano, Antoine F. Carpentier, Antony Gonçalves, Philippe Metellus, Neurocognitive function

- impairment after whole brain radiotherapy for brain metastases: actual assessment // Radiation oncology (London, England). – 2012. – T. 7. C. 77.
114. M. N. Tsao, D. Rades, A. Wirth, S. S. Lo, B. L. Danielson, A. Vichare, C. Hahn, E. L. Chang, International practice survey on the management of brain metastases: Third International Consensus Workshop on Palliative Radiotherapy and Symptom Control // Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). – 2012. – T. 24. № 6. e81-92.
115. Michael A. Vogelbaum, John H. Suh, Resectable brain metastases // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2006. – T. 24. № 8. C. 1289–1294.
116. Grit Welzel, Katharina Fleckenstein, Jörg Schaefer, Brigitte Hermann, Uta Kraus-Tiefenbacher, Sabine K. Mai, Frederik Wenz, Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2008. – T. 72. № 5. C. 1311–1318.
117. Aaron H. Wolfson, Kyoungwha Bae, Ritsuko Komaki, Christina Meyers, Benjamin Movsas, Cecile Le Pechoux, Maria Werner-Wasik, Gregory M. M. Videtic, Yolanda I. Garces, Hak Choy, Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2011. – T. 81. № 1. C. 77–84.
118. Zhiyuan Xu, David Schlesinger, Sushila Toulmin, Tyvin Rich, Jason Sheehan, Impact of triple-negative phenotype on prognosis of patients with breast cancer brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2012. – T. 84. № 3. C. 612–618.
119. Masaaki Yamamoto, Mitsunobu Ide, Shin ichi Nishio, Yoichi Urakawa, Gamma Knife radiosurgery for numerous brain metastases: is this a safe treatment? //

- International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2002. – T. 53. № 5. C. 1279–1283.
120. Masaaki Yamamoto, Takuya Kawabe, Yoshinori Higuchi, Yasunori Sato, Tadashi Nariai, Bierta E. Barfod, Hidetoshi Kasuya, Yoichi Urakawa, Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2013. – T. 85. № 1. C. 53–60.
121. Masaaki Yamamoto, Takuya Kawabe, Yasunori Sato, Yoshinori Higuchi, Tadashi Nariai, Shinya Watanabe, Hidetoshi Kasuya, Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors // Journal of neurosurgery. – 2014. – 121 Suppl. C. 16–25.
122. Masaaki Yamamoto, Yasunori Sato, Toru Serizawa, Takuya Kawabe, Yoshinori Higuchi, Osamu Nagano, Bierta E. Barfod, Junichi Ono, Hidetoshi Kasuya, Yoichi Urakawa, Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2012. – T. 83. № 5. C. 1399–1405.
123. Masaaki Yamamoto, Toru Serizawa, Takashi Shuto, Atsuya Akabane, Yoshinori Higuchi, Jun Kawagishi, Kazuhiro Yamanaka, Yasunori Sato, Hidefumi Jokura, Shoji Yomo, Osamu Nagano, Hiroyuki Kenai, Akihito Moriki, Satoshi Suzuki, Yoshihisa Kida, Yoshiyasu Iwai, Motohiro Hayashi, Hiroaki Onishi, Masazumi Gondo, Mitsuya Sato, Tomohide Akimitsu, Kenji Kubo, Yasuhiro Kikuchi, Toru Shibasaki, Tomoaki Goto, Masami Takanashi, Yoshimasa Mori, Kintomo Takakura, Naokatsu Saeki, Etsuo Kunieda, Hidefumi Aoyama, Suketaka Momoshima, Kazuhiro Tsuchiya, Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study // The Lancet. Oncology. – 2014. – T. 15. № 4. C. 387–395.

124. Shoji Yomo, Motohiro Hayashi, The efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment after failed whole brain radiotherapy for brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. – 2013. – T. 113. № 3. C. 459–465.
125. David W. Andrews, Charles B. Scott, Paul W. Sperduto, Adam E. Flanders, Laurie E. Gaspar, Michael C. Schell, Maria Werner-Wasik, William Demas, Janice Ryu, Jean-Paul Bahary, Luis Souhami, Marvin Rotman, Minesh P. Mehta, Walter J. Curran, Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // *The Lancet*. – 2004. – T. 363. № 9422. C. 1665–1672.
126. Paul D. Brown, Cerise A. Brown, Bruce E. Pollock, Deborah A. Gorman, Robert L. Foote, Stereotactic Radiosurgery for Patients with “Radioresistant” Brain Metastases // *Neurosurgery*. – 2002. – T. 51. № 3. C. 656–667.
127. Eric L. Chang, Jeffrey S. Wefel, Kenneth R. Hess, Pamela K. Allen, Frederick F. Lang, David G. Kornguth, Rebecca B. Arbuckle, J. Michael Swint, Almon S. Shiu, Moshe H. Maor, Christina A. Meyers, Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial // *The Lancet Oncology*. – 2009. – T. 10. № 11. C. 1037–1044.
128. Jen-Hung Chao, Ralph Phillips, James J. Nickson, Roentgen-ray therapy of cerebral metastases // *Cancer*. – 1954. – T. 7. № 4. C. 682–689.
129. Joseph C. T. Chen, Zbigniew Petrovich, Steven O’Day, Donald Morton, Richard Essner, Steven L. Giannotta, Cheng Yu, Michael L. J. Apuzzo, Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Metastatic Disease to the Brain // *Neurosurgery*. – 2000. – T. 47. № 2. C. 268–281.
130. Dong Gyu Kim, Hyun-Tai Chung, Ho-Shin Gwak, Sun Ha Paek, Hee-Won Jung, Dae Hee Han, Gamma knife radiosurgery for brain metastases: prognostic factors for survival and local control // *Journal of neurosurgery*. – 2000. – T. 93. C. 23–29.

131. T. Flannery, Gamma knife stereotactic radiosurgery for synchronous versus metachronous solitary brain metastases from non-small cell lung cancer // *Lung Cancer*. – 2003. – T. 42. № 3. C. 327–333.
132. Laurie Gaspar, Charles Scott, Marvin Rotman, Sucha Asbell, Theodore Phillips, Todd Wasserman, W.Gillies McKenna, Roger Byhardt, Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 1997. – T. 37. № 4. C. 745–751.
133. Toshinori Hasegawa, Douglas Kondziolka, John C. Flickinger, L.Dade Lunsford, Stereotactic radiosurgery for brain metastases from gastrointestinal tract cancer // *Surgical neurology*. – 2003. – T. 60. № 6. C. 506–514.
134. Shyh-Min Huang, Jonathan M. Bock, Paul M. Harari, Epidermal Growth Factor Receptor Blockade with C225 Modulates Proliferation, Apoptosis, and Radiosensitivity in Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck // *Cancer Research*. – 1999. – T. 59. № 8. C. 1935–1940.
135. Douglas Kondziolka, Atul Patel, L.Dade Lunsford, Amin Kassam, John C. Flickinger, Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 1999. – T. 45. № 2. C. 427–434.
136. FrankJ Lagerwaard, PeterC Levendag, PeterJ.C.M Nowak, WilhelminaM.H Eijkenboom, Patricke.J Hanssens, PaulI.M Schmitz, Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 1999. – T. 43. № 4. C. 795–803.
137. Leksell L., A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery // *Acta Chirurgica Scandinavica*. – 1950. – T. 99. № 3. C. 229–233.
138. Leksell L., The stereotaxic method and radiosurgery of the brain // *Acta chir. scand.* – 1951. – T. 102. C. 316–319.

139. Liotta L. A., Kleinerman J., Saidel G. M., Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implantation // *Cancer research*. – 1974. – T. 34. № 5. C. 997–1004.
140. Johannes Lutterbach, Susanne Bartelt, Ella Stancu, Roland Guttenberger, Patients with brain metastases: hope for recursive partitioning analysis (RPA) class 3 // *Radiotherapy and Oncology*. – 2002. – T. 63. № 3. C. 339–345.
141. R. R. Mañon, A. Oneill, M. Mehta, J. Knisely, M. Werner-Wasik, H. Lazarus, H. Wagner, M. Gilbert, Phase II trial of radiosurgery (RS) for 1 to 3 newly diagnosed brain metastases from renal cell, melanoma, and sarcoma: An Eastern Cooperative Oncology Group Study (E6397) // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – T. 22. 14_suppl. C. 1507.
142. Yoshimasa Mori, Douglas Kondziolka, John C. Flickinger, Theodore Logan, L. Dade Lunsford, Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma // *Cancer*. – 1998. – T. 83. № 2. C. 344–353.
143. Kiyoshi Nakazaki, Hideyuki Kano, Evaluation of mini-mental status examination score after gamma knife radiosurgery as the first radiation treatment for brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. – 2013. – T. 112. № 3. C. 421–425.
144. Masakazu Ogura, Michihide Mitsumori, Setsuko Okumura, Chikako Yamauchi, Sachiko Kawamura, Natsuo Oya, Yasushi Nagata, Masahiro Hiraoka, Radiation therapy for brain metastases from breast cancer // *Breast Cancer*. – 2003. – T. 10. № 4. C. 349–355.
145. Percy A.K. , Elveback L.R. , Okazaki H. , Kurland L.T., Neoplasms of the central nervous system Epidemiologic considerations // *Neurology*. – 1972. – T. 2. № 1. C. 40.
146. Pickren J. W., Brain metastases: an autopsy study // *Cancer Treat. Symp.* – 1983. – T. 2. C. 579–582.
147. William F. Regine, Jennifer L. Huhn, Roy A. Patchell, William H. St. Clair, James Strottmann, Ali Meigooni, Michael Sanders, A.Byron Young, Risk of

- symptomatic brain tumor recurrence and neurologic deficit after radiosurgery alone in patients with newly diagnosed brain metastases: results and implications // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. – 2002. – T. 52. № 2. C. 333–338.
148. Leo J. Schouten, Joost Rutten, Hans A. M. Huvneers, Albert Twijnstra, Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma // *Cancer*. – 2002. – T. 94. № 10. C. 2698–2705.
149. Toru Serizawa, Tatsuo Hirai, Osamu Nagano, Yoshinori Higuchi, Shinji Matsuda, Junichi Ono, Naokatsu Saeki, Gamma knife surgery for 1–10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLGK0901) inclusion criteria // *Journal of neuro-oncology*. – 2010. – T. 98. № 2. C. 163–167.
150. Edward Shaw, Charles Scott, Luis Souhami, Robert Dinapoli, Robert Kline, Jay Loeffler, Nancy Farnan, Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05 // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. – 2000. – T. 47. № 2. C. 291–298.
151. Cheng-Ying Shiau, Penny K. Sneed, Hui-Kuo G. Shu, Kathleen R. Lamborn, Michael W. McDermott, Susan Chang, Peter Nowak, Paula L. Petti, Vernon Smith, Lynn J. Verhey, Maria Ho, Elaine Park, William M. Wara, Philip H. Gutin, David A. Larson, Radiosurgery for brain metastases: Relationship of dose and pattern of enhancement to local control // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. – 1997. – T. 37. № 2. C. 375–383.
152. Paul W. Sperduto, Norbert Kased, David Roberge, Samuel T. Chao, Ryan Shanley, Xianghua Luo, Penny K. Sneed, John Suh, Robert J. Weil, Ashley W. Jensen, Paul D. Brown, Helen A. Shih, John Kirkpatrick, Laurie E. Gaspar, John B. Fiveash, Veronica Chiang, Jonathan P.S. Knisely, Christina Maria Sperduto, Nancy Lin, Minesh Mehta, The effect of tumor subtype on the time from primary

- diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer // *Journal of neuro-oncology*. – 2013. – T. 112. № 3. C. 467–472.
153. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW., Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study // *Cancer*. – 1983. – T. 52. № 12. C. 2349–2354.
154. Eduardo Weltman, João Victor Salvajoli, Reynaldo André Brandt, Rodrigo de Moraes Hanriot, Flavio Eduardo Prisco, José Carlos Cruz, Sandra Regina de Oliveira Borges, Dália Ballas Wajsbrot, Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 2000. – T. 46. № 5. C. 1155–1161.
155. E.S Yan, P.K Sneed, M.W McDermott, S. Kunwar, W.M Wara, D.A Larson, Number of brain metastases is not an important prognostic factor for survival following radiosurgery for newly-diagnosed nonmelanoma brain metastases // *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. – 2003. – T. 57. № 2. S131-S132.
156. Zbigniew Petrovich, M.D., Cheng Yu, Ph.D., Steven L. Giannotta, M.D., Steven O'day, M.D., and Michael L. J. Apuzzo, M.D., Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery // *Journal of neurosurgery*. – 2002. – T. 97. C. 499–506.

Продолжение таблицы А1												
	РМЖ		НМРЛ		РП		Меланома		КРР		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стереотаксическая радиотерапия												
	2	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	0,4%
Лекарственное лечение												
Химиотерапия	61	49,6%	62	48,8%	16	19,8%	43	47,3%	25	62,5%	207	44,8%
Таргетная терапия	48	39,0%	20	15,7%	24	29,6%	16	17,6%	3	7,5%	111	24,0%
Не проводилось	7	5,7%	28	22,0%	23	28,4%	23	25,3%	7	17,5%	88	19,0%
нет данных	7	17,0%	17	13,4%	18	22,2%	9	9,9%	5	12,5%	56	12,1%

Таблица А2 - Дозы радиохирургии в зависимости от локализации очагов в головном мозге

	Медиана объема очагов (см ³)	95% ДИ для медианы объема	Медиана дозы (Гр)	95% ДИ для медианы дозы	Всего очагов
Лобные доли	0,125	от 0,01 до 0,15	24	от 23 до 24	1 136
Мозжечок	0,119	от 0,09 до 0,15	22	от 22 до 24	563
Теменные доли	0,123	от 0,08 до 0,16	24	от 23 до 24	562
Височные доли	0,143	от 0,11 до 0,17	24	от 23 до 24	517
Затылочные доли	0,150	от 0,12 до 0,18	24	от 22 до 24	511
Двигательная кора	0,174	от 0,10 до 0,36	24	от 23 до 24	133
Ствол мозга	0,185	от 0,09 до 0,46	16	от 15 до 18	101
Базальные ганглии	0,078	от 0,03 до 0,12	20	от 20 до 24	68
Пара-вентрикулярная область	0,294	от 0,07 до 0,49	24	от 23 до 24	63
Мосто-мозжечковый угол	0,226	от 0,13 до 0,60	16	от 15 до 18	28
Хиазмально - селлярная область	1,828	от 0,74 до 2,81	18	от 15 до 20	14
Пинеальная область	0,219	от 0,09 до 0,79	24	от 16 до 24	9

Таблица А3 – Дозы радиохирургии в зависимости от объема облученного очага

	Число очагов		Медиана дозы (Гр)	95% ДИ для медианы дозы
	Абс.	%		
≤ 1 см ³	2842	76,7%	24	от 23 до 24
> 1 см ³ - ≤ 5 см ³	613	16,5%	20	от 20 до 22
> 5 см ³ - ≤ 10 см ³	171	4,6%	20	от 19 до 20
> 10 см ³	79	2,1%	15	от 14 до 15

Приложение Б (к главе 3)

Таблица Б1 - Общая выживаемость пациентов с МГМ после радиохирургического лечения

Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
Абс.	%	Абс.	%	
336	72,7	126	27,3	462
Медиана общей выживаемости				
Медиана	10,1 месяцев			
95% ДИ	от 8,9 до 11,7			
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.				
12 мес.	44,5%			
24 мес.	25,9%			
36 мес.	19,2%			
48 мес.	13,6%			

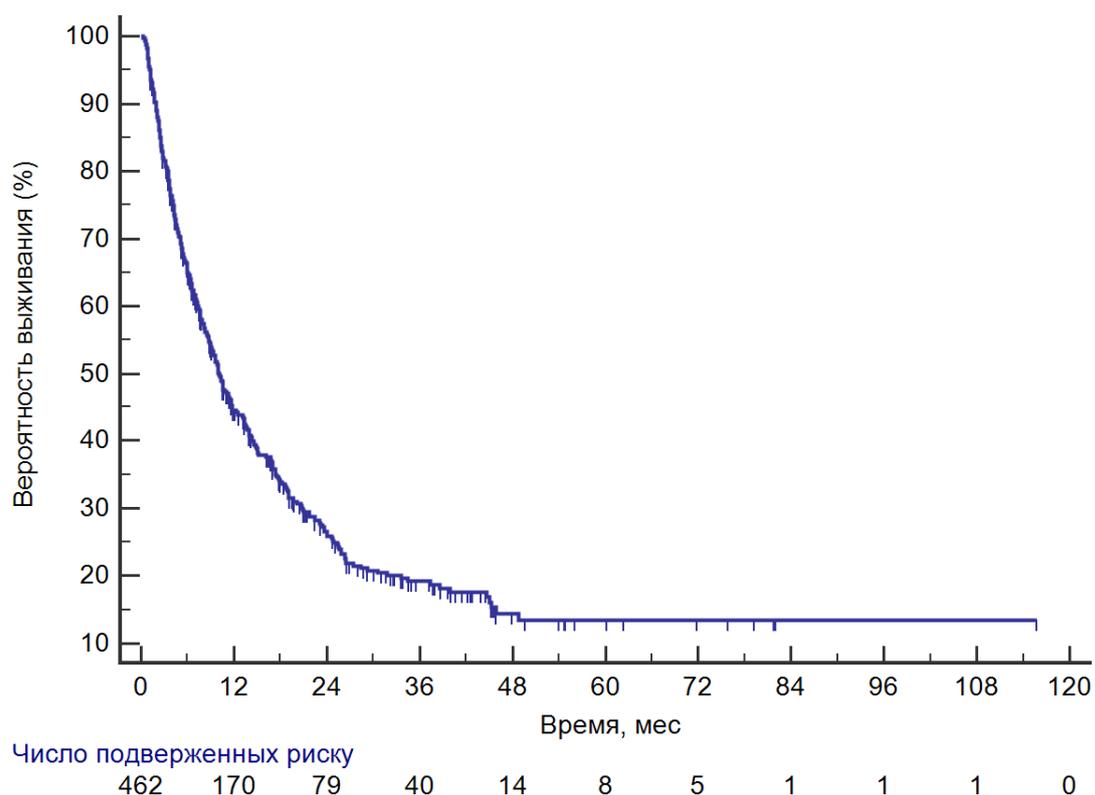
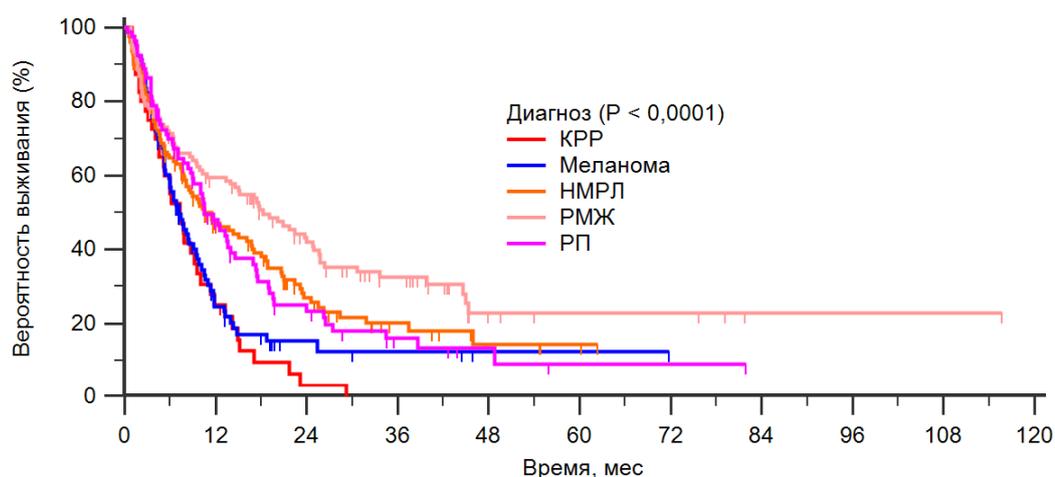


Рисунок Б1 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости пациентов с МГМ после радиохирургического лечения

Таблица Б2 – общей выживаемости пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от типа опухоли

Тип опухоли	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
КРР	37	92,5	3	7,5	40
Меланома	69	75,8	22	24,2	91
НМРЛ	90	70,9	37	29,1	127
РМЖ	77	62,6	46	37,4	123
РП	63	77,8	18	27,3	81
Медиана общей выживаемости					
	Медиана (мес.)		95% Доверительный интервал		
КРР	7,3		от 5,1 до 9,6		
Меланома	7,2		от 5,8 до 9,4		
НМРЛ	10,5		от 8,1 до 16,8		
РМЖ	18,2		от 13,4 до 24,9		
РП	10,5		от 8,7 до 14,5		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	КРР	Меланома	НМРЛ	РМЖ	РП
12 мес	25,0%	24,6%	47,1%	59,6%	48,1%
24 мес.	3,1%	15,4%	26,9%	42,0%	23,4%
36 мес	0,0%	0,0%	17,9%	32,5%	16,0%
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	31,53				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	КРР	Меланома	НМРЛ	РМЖ	РП
КРР	Референсное значение	0,79	0,55	0,4	0,58
95% Доверительный интервал		от 0,48 до 1,32	от 0,34 до 0,88	от 0,25 до 0,63	от 0,35 до 0,96



Число подверженных риску

Группа:	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Группа: КРР	40	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Группа: Меланома	91	17	5	3	1	1	0	0	0	0	0
Группа: НМРЛ	127	49	22	9	4	2	0	0	0	0	0
Группа: РМЖ	123	63	37	22	6	4	4	1	1	1	0
Группа: РП	81	32	14	6	3	1	1	0	0	0	0

Рисунок Б2 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от типа опухоли

Таблица Б3 - Общая выживаемость пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от возраста

Возраст	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>50 лет	266	75,1	88	24,9	354
≤50 лет	69	63,9	39	36,1	108
Медиана общей выживаемости					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>50 лет	9,8		от 8,1 до 11,3		
≤50 лет	12,5		от 9,1 до 19,6		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	>50 лет		≤50 лет		
12 мес.	42,5%		51,0%		
24 мес.	23,4%		33,9%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	6,33				
Значимость	P = 0,0119				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>50 лет		≤50 лет		
>50 лет	Референсное значение		0,7144		

95% Доверительный интервал

от 0,56 до 0,91

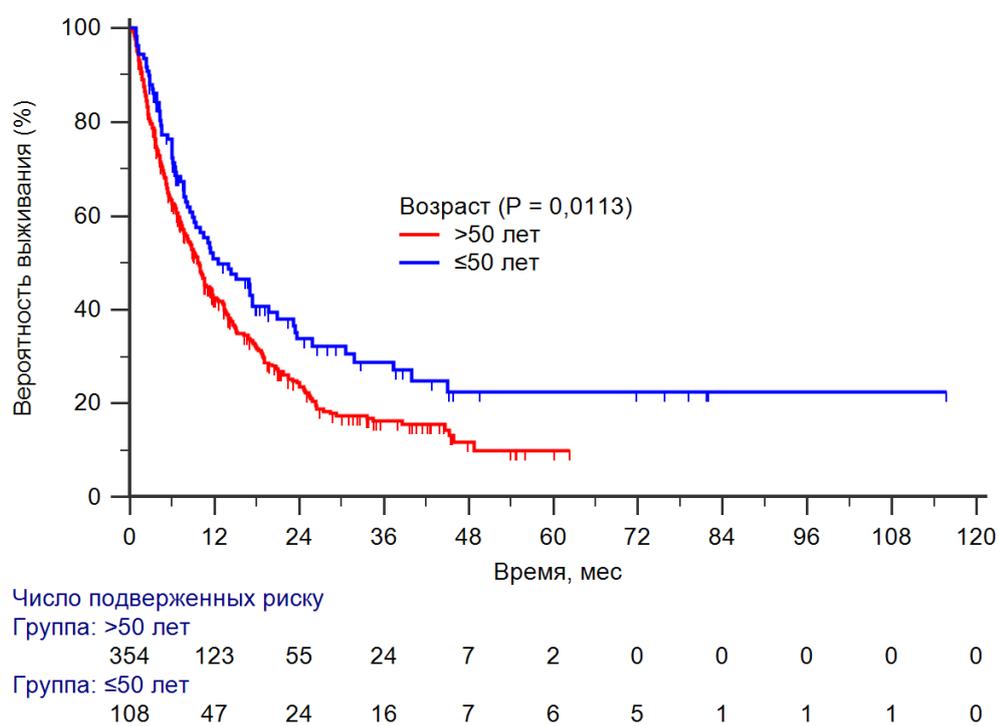
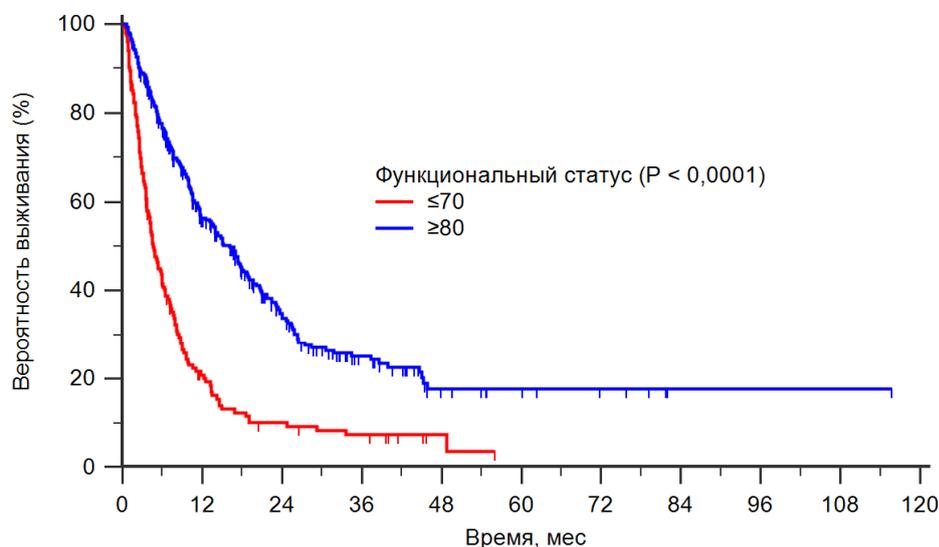


Рисунок Б3 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от возраста

Таблица Б4 - Общая выживаемость пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от функционального статуса

Индекс Карновского	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
≤70	135	88,2	18	11,8	153
≥80	200	64,7	109	35,3	309
Медиана общей выживаемости					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
≤70	4,6		от 3,9 - 6,0		
≥80	16,1		от 13,1 - 18,7		
Актуральная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	≤70		≥80		
12 мес.	20,8%		56,3%		
24 мес.	9,2%		33,8%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	72,94				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	≤70		≥80		
≤70	Референсное значение		0,4		
95% Доверительный интервал		от 0,31 до 0,52			

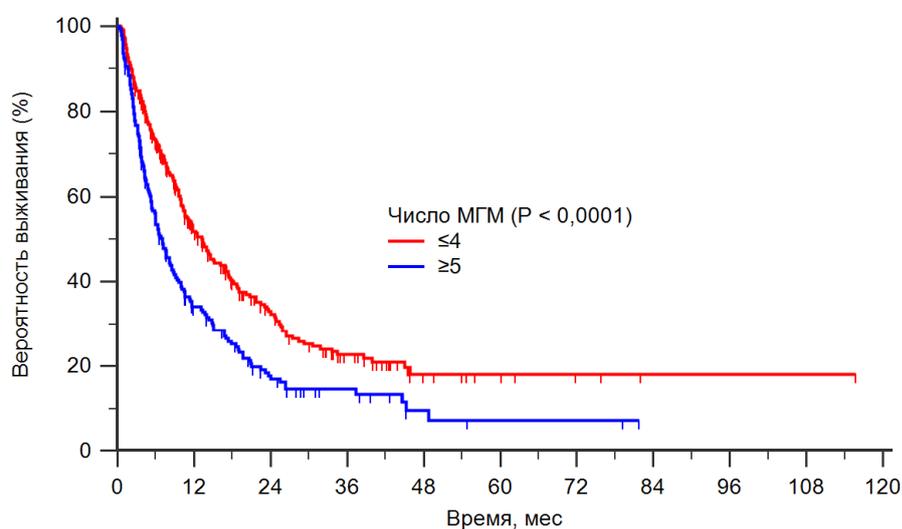


Число подверженных риску										
Группа: ≤70	153	27	12	8	2	0	0	0	0	0
Группа: ≥80	309	143	67	32	12	8	5	1	1	1

Рисунок Б4 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от функционального статуса

Таблица Б5 - Показатели общей выживаемости пациентов после радиохирургии в зависимости от числа МГМ

Число очагов	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
≤4	180	66,2	92	33,8	272
≥5	153	80,5	37	19,5	190
Медиана общей выживаемости					
Число очагов	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
≤4	13,3		от 10,5 до 17,0		
≥5	6,8		от 5,3 до 8,5		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	≤4		≥5		
12 мес.	52,1%		33,7%		
24 мес.	32,7%		16,4%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	19,54				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	≥5		≤4		
≥5	Референсное значение		1,61		
95% Доверительный интервал		от 1,29 до 2,02			

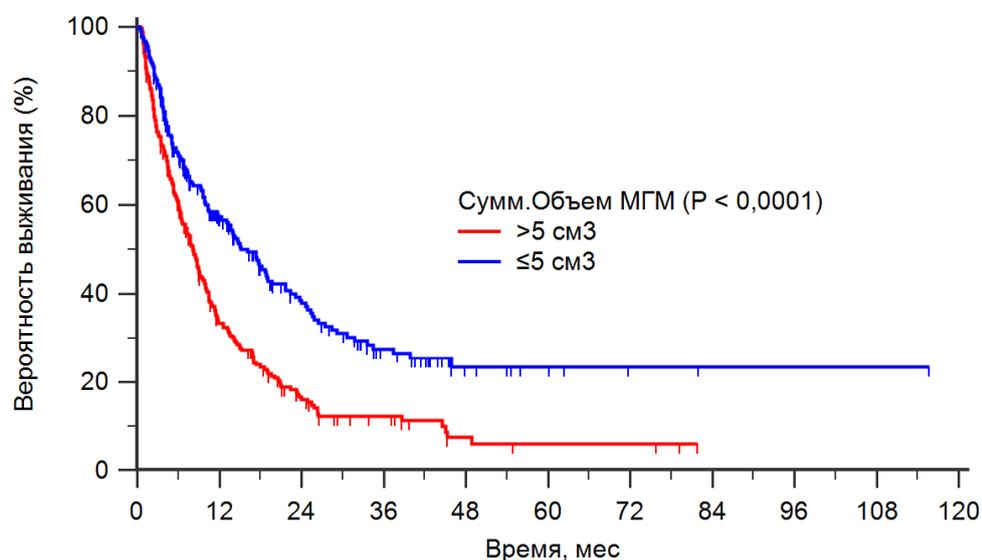


Число подверженных риску											
Группа: ≤4	272	115	56	28	10	6	3	1	1	1	0
Группа: ≥5	190	55	23	12	4	2	2	0	0	0	0

Рисунок Б5 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от числа МГМ

Таблица Б6 - Показатели общей выживаемости пациентов после радиохирургии в зависимости от суммарного объема МГМ

Суммарный объем	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>5 см ³	200	83,7	39	16,3	239
≤5 см ³	135	60,5	88	39,5	223
Медиана общей выживаемости					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>5 см ³	8,1		от 6,5 до 9,4		
≤5 см ³	16,1		от 12,3 до 19,7		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	>5 см ³		≤5 см ³		
12 мес.	33,4%		57,3%		
24 мес.	16,0%		37,8%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	27,2				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>5 см ³		≤5 см ³		
>5 см ³	Референсное значение		0,57		
95% Доверительный интервал		от 0,45 до 0,70			



Число подверженных риску

Группа: >5 см³

239 71 28 14 5 3 3 0 0 0 0

Группа: ≤5 см³

223 99 51 26 9 5 2 1 1 1 0

Рисунок Б6 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от суммарного объема МГМ

Таблица Б7 - Показатели общей выживаемости пациентов после радиохирургии в зависимости от объема максимального очага МГМ

Объем максимального очага	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>4 см ³	173	81,6	39	18,4	212
≤4 см ³	160	64,0	90	36,0	250
Медиана общей выживаемости					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>4 см ³	8,7		от 6,5 до 10,4		
≤4 см ³	13,7		от 9,8 до 17,7		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	>4 см ³		≤4 см ³		
12 мес.	36,2%		51,9%		
24 мес.	16,5%		34,6%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	14,83				
Значимость	P =0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>4 см ³		≤4 см ³		
>4 см ³	Референсное значение		0,66		
95% Доверительный интервал		от 0,53 до 0,82			

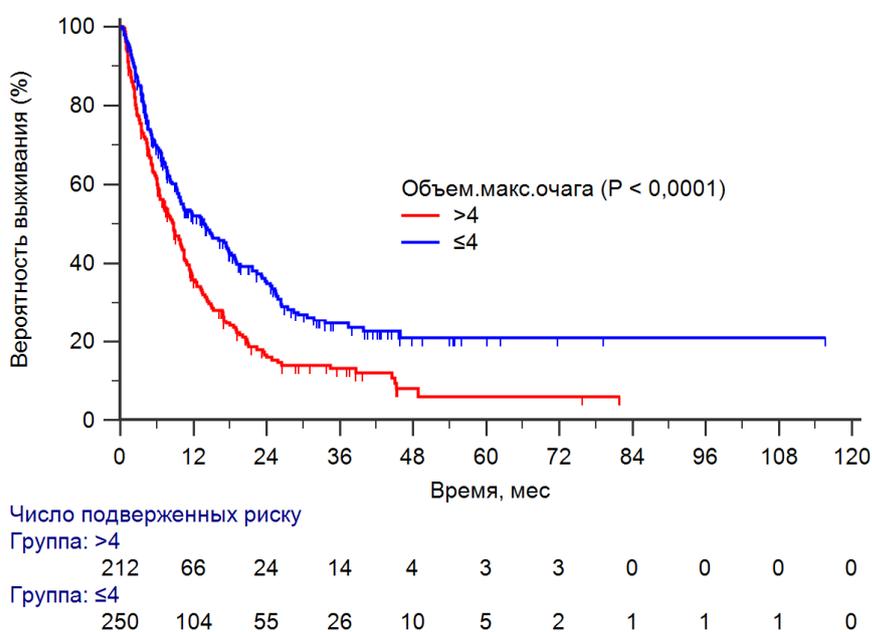
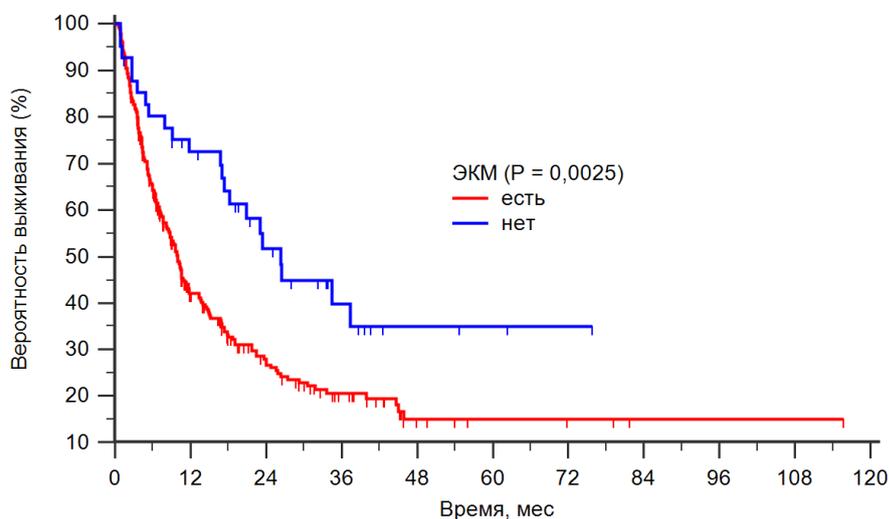


Рисунок Б7 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от объема максимального очага МГМ

Таблица Б8 - Показатели общей выживаемости пациентов после радиохирургии в зависимости от наличия экстракраниальных метастазов

Экстракраниальные метастазы	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
есть	188	69,63	82	30,37	270
нет	22	53,66	19	46,34	41
Медиана общей выживаемости					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
есть	9,9		от 8,3 до 11,7		
нет	26,3		от 17,4 до 37,4		
Актуральная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	есть ЭКМ		нет ЭКМ		
12 мес.	42,2%		72,5%		
24 мес.	26,6%		51,8%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	9,1557				
Значимость	P = 0,0025				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	есть		нет		
есть	Референсное значение		0,58		
95% Доверительный интервал		от 0,40 до 0,82			



Число подверженных риску		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Группа: есть	270	88	43	22	7	4	3	1	1	1	0	0
Группа: нет	41	27	16	8	3	2	1	0	0	0	0	0

Рисунок Б8 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии в зависимости от наличия экстракраниальных метастазов

Таблица Б9 - Многофакторный анализ клинических факторов, ассоциированных с общей выживаемостью

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

Таблица Б10 - Шкала прогноза общей выживаемости

Тип опухоли	Рак молочной железы							
ЭК метастазы	Нет							
Индекс Карновского	80 и более				70 и менее			
Число МГМ	≤ 4		≥ 5		≤ 4		≥ 5	
Возраст	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50	≤ 50	> 50
Баллы прогноза	5	4	4	3	4	3	3	2

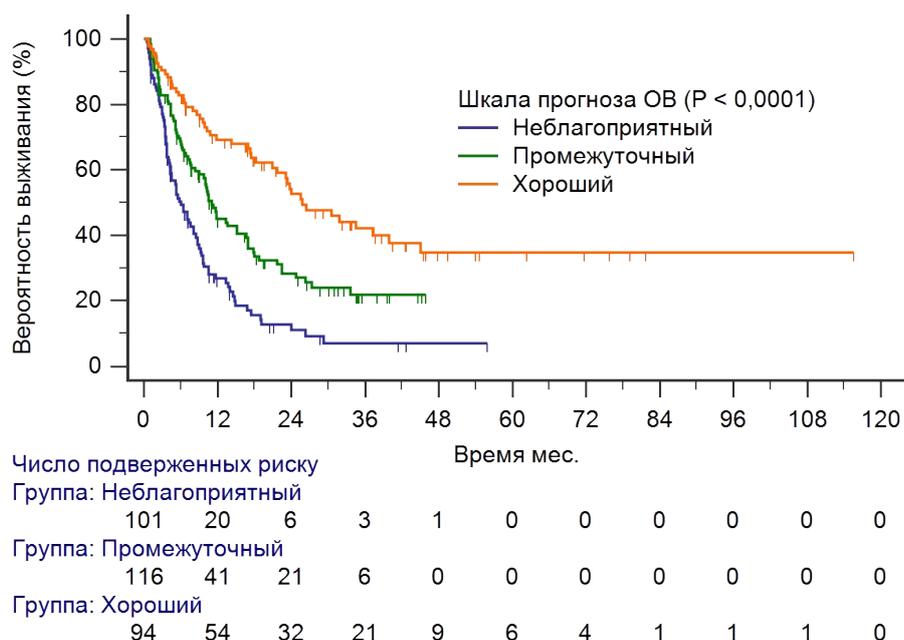
Тип опухоли	Рак молочной железы							
ЭК метастазы	Есть							
Индекс Карновского	80 и более				70 и менее			
Возраст	≤ 50 лет		> 50 лет		≤ 50 лет		> 50 лет	
Число МГМ	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5
Баллы прогноза	4	3	3	2	3	2	2	1

Тип опухоли	НМРЛ/РП/КРР/Меланома							
ЭК метастазы	Нет							
Индекс Карновского	80 и более				70 и менее			
Возраст	≤ 50 лет		> 50 лет		≤ 50 лет		> 50 лет	
Число МГМ	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5
Баллы прогноза	4	3	3	2	3	2	3	1

Тип опухоли	НМРЛ/РП/КРР/Меланома							
ЭК метастазы	Есть							
Индекс Карновского	80 и более				70 и менее			
Возраст	≤ 50 лет		> 50 лет		≤ 50 лет		> 50 лет	
Число МГМ	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5	≤ 4	≥ 5
Баллы прогноза	3	2	2	1	2	1	1	0

Таблица Б11 - Общая выживаемость пациентов согласно шкале прогноза

Баллы прогноза	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
0-1	83	84,69	15	15,31	98
2	80	66,67	40	33,33	120
3 и более	47	50,54	46	49,46	93
Медиана общей выживаемости					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
0-1	5,5		от 4,2 до 8,1		
2	11,7		от 10,0 до 16,9		
3 и более	25,8		от 20,9 до 39,9		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	0-1 балл	2 балла	≥3 баллов		
12 мес.	24,3%	47,0%	68,9%		
24 мес.	6,9%	30,0%	51,9%		
36 мес.	0%	25,5%	41,2%		
Сравнение кривых выживаемости (лог-ранговый критерий)					
Chi-квадрат	59,58				
Значимость	P < 0,0001				
Относительный риск с 95% доверительным интервалом					
	0-1	2	≥3		
0-1	Референсное значение	0,49	0,28		
95% Доверительный интервал		от 0,34 до 0,70	от 0,20 до 0,41		

**Рисунок Б9** - График (Каплан-Майер) общей выживаемости после радиохирургии согласно шкале прогноза

Приложение В (к главе 3)

Таблица В1 - Общая выживаемость без развития дистантных метастазов у пациентов с МГМ после радиохирургии

Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
Абс.	%	Абс.	%	
176	50,9	170	49,1	346
Медиана выживаемости без ДМ				
Медиана	11,0 месяцев			
95% ДИ	от 8,8 до 13,5			
Актуриальная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.				
12 мес.	47,8%			
24 мес.	27,7%			
36 мес.	21,5%			

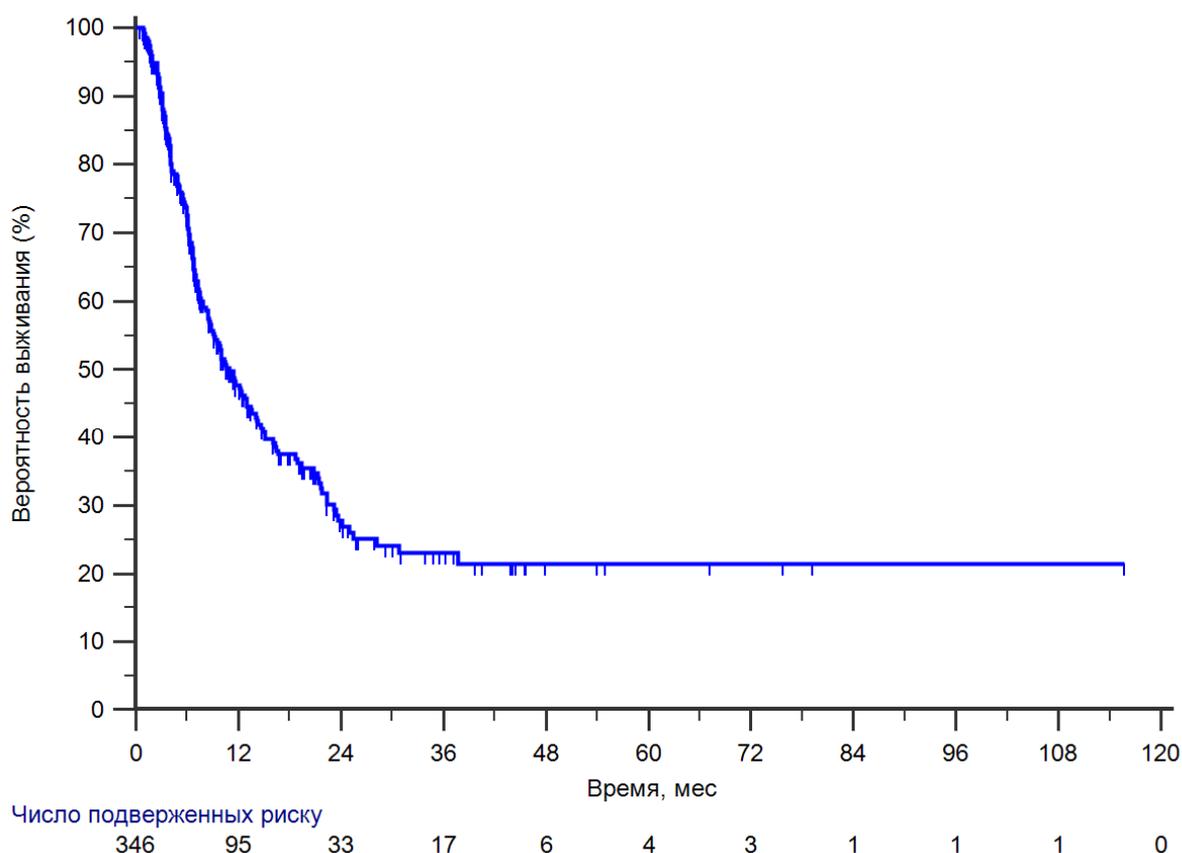
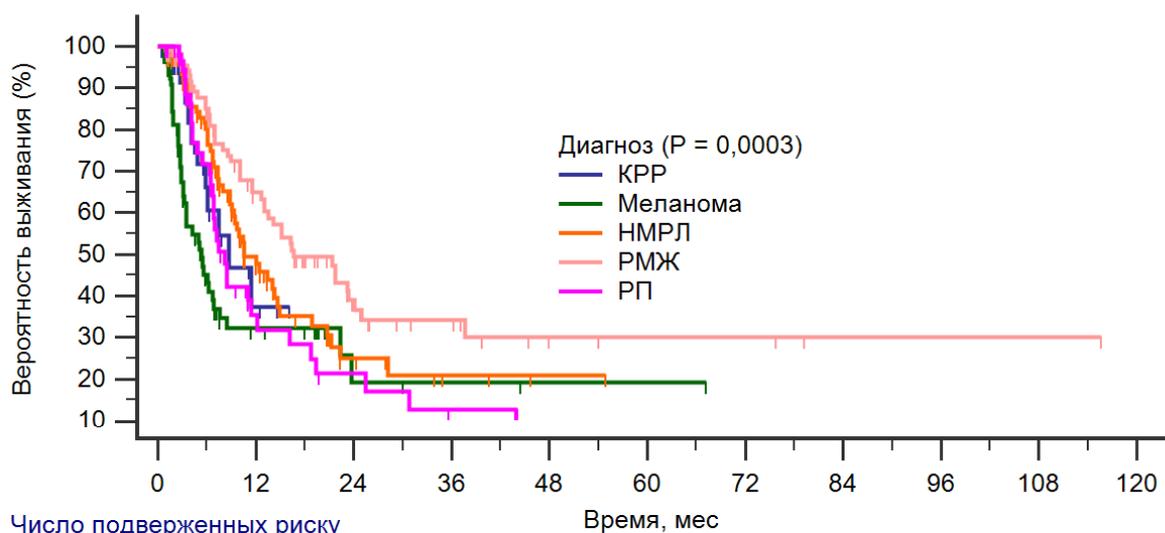


Рисунок В1 - График (Каплан-Майер) выживаемости без дистантного метастазирования после радиохирургии

Таблица В2 - Выживаемость без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от типа опухоли

Тип опухоли	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
КРР	11	39,3	17	60,7	28
Меланома	40	58,0	29	42,0	69
НМРЛ	49	51,0	47	49,0	96
РМЖ	44	46,8	50	53,2	94
РП	32	54,2	27	45,8	59
Медиана выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% Доверительный интервал		
КРР	8,7		от 5,9 до 11,4		
Меланома	5,4		от 3,2 до 6,8		
НМРЛ	10,6		от 9,1 до 14,6		
РМЖ	13,6		от 13,0 до 24,1		
РП	8,2		от 6,7 до 12,2		
Актуральная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	КРР	Меланома	НМРЛ	РМЖ	РП
12 мес	37,4%	32,2,7%	47,7%	66,4%	35,4%
24 мес	-	19,3%	24,9%	34,3%	10,0%
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	21,23				
Значимость	P <0,0003				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	КРР	Меланома	НМРЛ	РМЖ	РП
КРР	Референсное значение	1,51	0,83	0,59	1,06
95% Доверительный интервал		от 0,71 до 3,20	0,42 до 1,66	от 0,30 до 1,16	от 0,51 до 2,23



Число подверженных риску

Группа: КРР

28 4 0 0 0 0 0 0 0 0 0

Группа: Меланома

69 11 3 2 1 1 0 0 0 0 0

Группа: НМРЛ

96 28 8 3 1 0 0 0 0 0 0

Группа: РМЖ

94 42 17 10 4 3 3 1 1 1 0

Группа: РП

59 10 5 2 0 0 0 0 0 0 0

Рисунок В2 - График (Каплан-Майер) выживаемости без дистантного метастазирования после радиохирургии в зависимости от типа опухоли

Таблица В3 - Выживаемость без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от возраста

Возраст	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>50 лет	129	49,4	132	50,6	261
≤50 лет	47	55,3	38	44,7	85
Медиана выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>50 лет	10,6		от 8,5 до 14,0		
≤50 лет	12,2		от 8,2 до 20,8		
Актуральная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	>50 лет		≤50 лет		
12 мес.	46,7%		50,4%		
24 мес.	24,4%		32,6%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	0,03				
Значимость	P =0,4442				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>50 лет		≤50 лет		
>50 лет	Референсное значение		0,88		
95% Доверительный интервал		от 0,63 - 1,22			

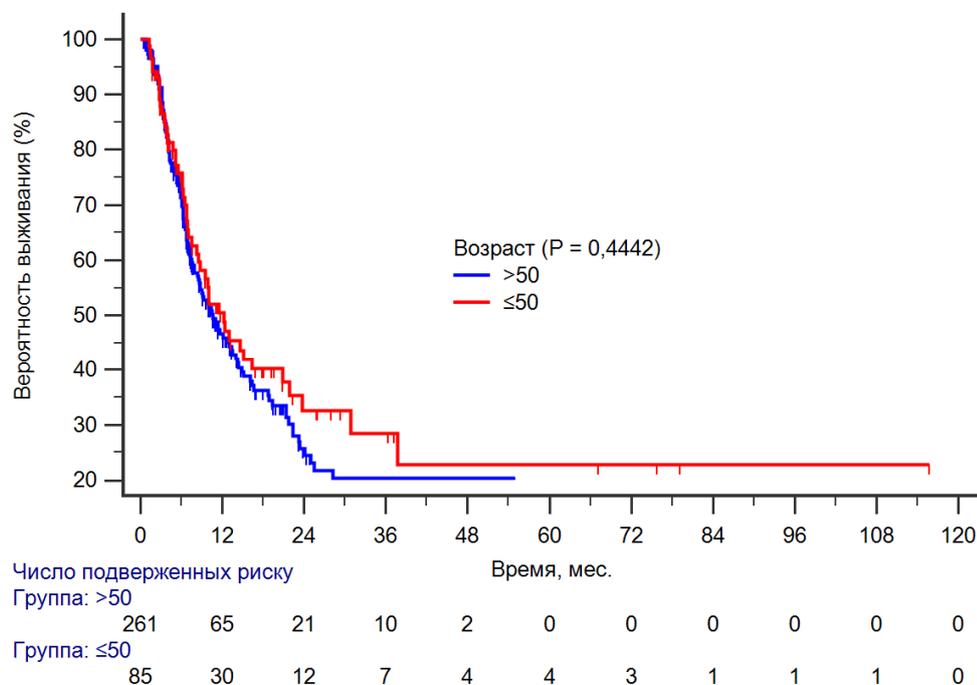


Рисунок В3 - График (Каплан-Майер) выживаемости без дистантного метастазирования после радиохирургии в зависимости от возраста

Таблица В4 - Выживаемость без дистантного метастазирования (ДМ) у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от функционального статуса

Индекс Карновского	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
≤70	45	45	55	55	100
≥80	131	53,25	115	46,75	246
Медиана выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
≤70	7,2		от 5,5 - 9,3		
≥80	12,7		от 10,0 - 16,1		
Актуральная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	≤70		≥80		
12 мес.	34,6%		59,1%		
24 мес.	14,6%		31,0%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	12,61				
Значимость	P = 0,0004				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	≤70		≥80		
≤70	Референсное значение		0,47		
95% Доверительный интервал		от 0,31 до 0,72			

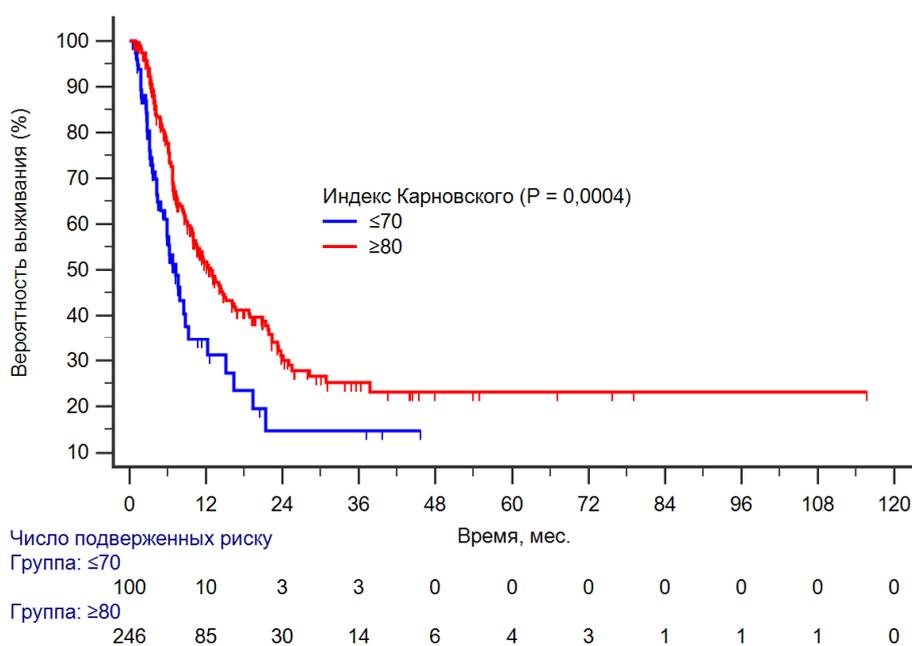


Рисунок В4 - График (Каплан-Майер) выживаемости без дистантного метастазирования (ДМ) после радиохирургии в зависимости от функционального статуса

Таблица В5 - Выживаемость без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от числа МГМ

Число очагов	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
≤ 4	89	41,98	123	58,02	212
≥ 5	87	64,93	47	35,07	134
Медиана выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
≤ 4	18,9		от 14,0 до 23,2		
≥ 5	6,5		от 5,1 до 8,2		
Актуриальная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	≤ 4		≥ 5		
12 мес.	61,2%		28,3%		
24 мес.	36,5%		11,7%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	38,42				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	≥ 5		≤ 4		
≥ 5	Референсное значение		0,35		
95% Доверительный интервал		от 0,35 до 0,49			

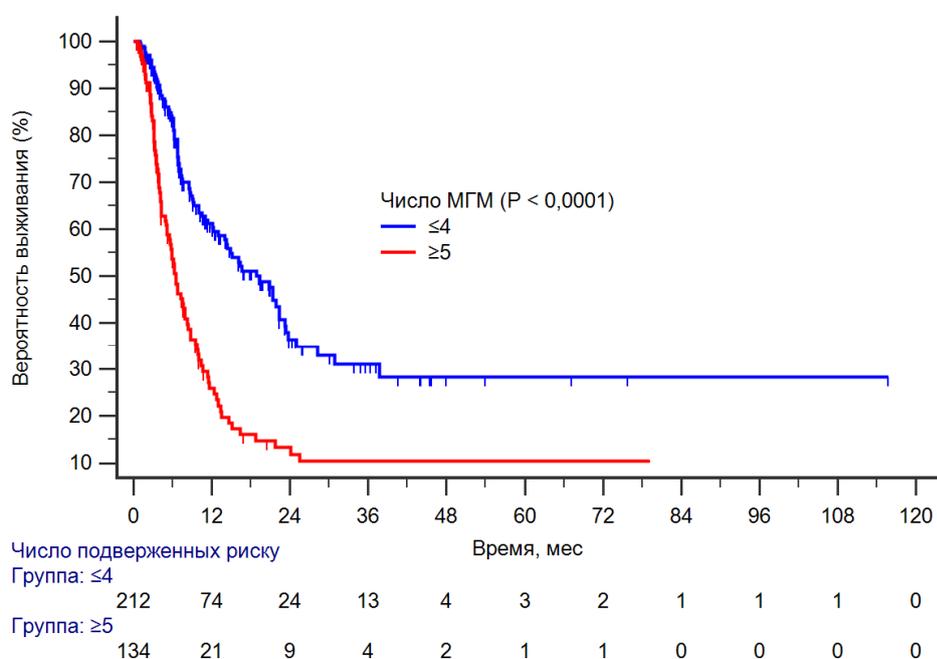


Рисунок В5 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости без дистантного метастазирования после радиохирургии в зависимости от числа МГМ

Таблица В6 - Выживаемость без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от суммарного объема МГМ

Суммарный объем МГМ	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
>5 см ³	86	49,7	87	50,3	173
≤5 см ³	90	52,0	83	48,0	173
Медиана выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>5 см ³	9,1		от 7,9 до 11,5		
≤5 см ³	14,9		от 9,3 до 21,4		
Актуральная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	>5 см ³		≤5 см ³		
12 мес.	38,6%		53,9%		
24 мес.	21,9%		30,3%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	2,9				
Значимость	P = 0,0886				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>5 см ³		≤5 см ³		
>5 см ³	Референсное значение		0,77		
95% Доверительный интервал		от 0,57 до 1,04			

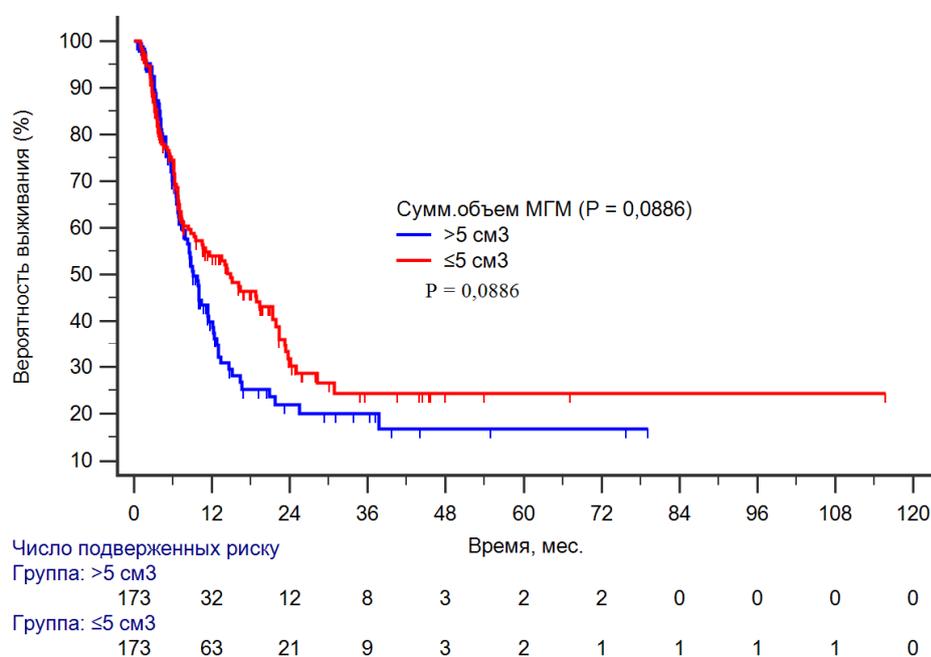


Рисунок В6 - График (Каплан-Майер) выживаемости без дистантного метастазирования после радиохирургии в зависимости от суммарного объема МГМ

Таблица В7 - Выживаемость без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от объема максимального очага

Объем макс. очага	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>4 см ³	69	44,8	85	55,2	154
≤4 см ³	107	55,7	85	44,3	192
Медиана выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>4 см ³	10		от 8,5 до 13,0		
≤4 см ³	11,6		от 7,6 до 16,1		
Актуральная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	>4 см ³		≤4 см ³		
12 мес.	43,4%		49,3%		
24 мес.	27,5%		26,3%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	0,016				
Значимость	P = 0,8990				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>4 см ³		≤4 см ³		
>4 см ³	Референсное значение		1,01		
95% Доверительный интервал		от 0,75 до 1,38			

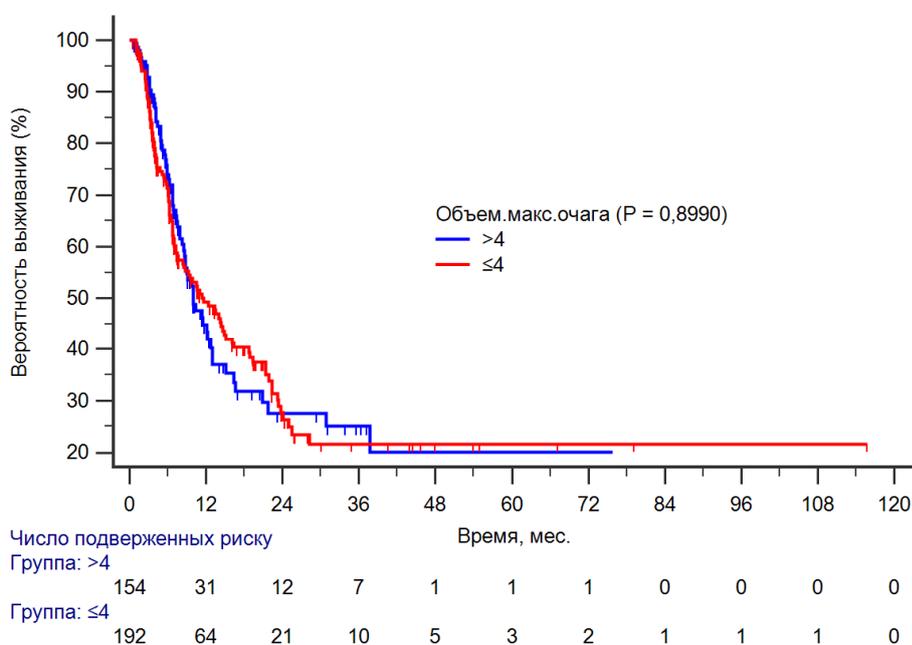


Рисунок В7 - График (Каплан-Майер) выживаемости без дистантного метастазирования после радиохирургии в зависимости от объема максимального очага

Таблица В8 - Выживаемость без дистантного метастазирования у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от наличия экстракраниальных метастазов

Экстракраниальные метастазы	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
есть	103	50,0	103	50,0	206
нет	16	50,0	16	50,0	32
Медиана выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
есть	10,6		от 7,5 до 14,6		
нет	23,2		от 14,0 до 28,2		
Актуриальная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	есть ЭКМ		нет ЭКМ		
12 мес.	45,5%		75,0%		
24 мес.	27,2%		42,2%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	4,63				
Значимость	P =0,0315				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	есть		нет		
есть	Референсное значение		0,61		
95% Доверительный интервал		от 0,39 до 0,96			

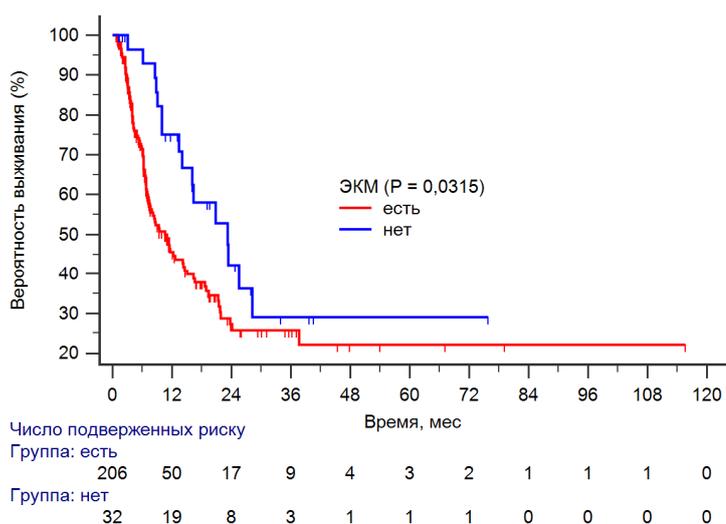


Рисунок В8 - График (Каплан-Майер) выживаемости без дистантного метастазирования после радиохирургии в зависимости от наличия экстракраниальных метастазов

Таблица В9 - Многофакторный анализ клинических факторов, ассоциированных с дистантным метастазированием

	Отношение рисков смерти	Снижение риска смерти	P	Баллы шкалы прогноза
Меланома	0,87	-13,0%	0,7546	0
НМРЛ	0,65	-35,0%	0,3153	0
РМЖ	0,38	-62,0%	0,0209	1
РП	0,78	-22,0%	0,564	0
КРР*				0
Индекс Карновского ≥ 80	0,57	-43,0%	0,0148	1
Индекс Карновского $\leq 70^*$				0
Возраст ≤ 50	0,82	-18,0%	0,3678	-
Возраст $> 50^*$				
Число МГМ ≥ 5	2,55	155,0%	<0,0001	0
Число МГМ $\leq 4^*$				1
Объем максимального очага ≤ 4 см ³	1,64	64,0%	0,0955	-
Объем максимального очага > 4 см ³ *				
Суммарный объем МГМ ≤ 5 см ³	0,86	-14,0%	0,599	-
Суммарный объем МГМ > 5 см ³ *				
ЭК. Метастазы (нет)	0,54	-46,0%	0,033	1
ЭК. Метастазы есть*				0
* - референсное значение				

Таблица В10 - Шкала прогноза дистантного метастазирования после проведения радиохирургии

Морфология	НМРЛ/РП/КРР/Меланома				РМЖ			
	≤ 4 МГМ		≥ 5 МГМ		≤ 4 МГМ		≥ 5 МГМ	
Число МГМ								
Функциональный статус	ИК ≤ 70	ИК ≥ 80	ИК ≤ 70	ИК ≥ 80	ИК ≤ 70	ИК ≥ 80	ИК ≤ 70	ИК ≥ 80
ЭКМ	есть	Нет	есть	Нет	есть	Нет	есть	Нет
Баллы прогноза	1	3	0	2	2	4	1	3
Группа высокого риска ДМ (0-1 балл) - (86 -36,1%) пациентов								
Группа низкого риска ДМ (2-4 балла) - (152 – 63,9%) пациентов								

Таблица В11 - Выживаемость без дистантного метастазирования согласно шкале прогноза дистантного метастазирования

Баллы прогноза	Число пациентов с ДМ		Продолжают наблюдаться без ДМ		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
0-1	53	61,6	33	38,4	86
2-4	66	43,4	86	56,6	152
Медиана общей выживаемости без ДМ					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
0-1	6,2		от 4,2 до 7,6		
2-4	21,3		от 14,2 до 21,4		
Актуриальная выживаемость без ДМ на разных сроках наблюдения.					
	0-1 балл		2-4 балла		
12 мес.	22,7%		62,7%		
24 мес.	3,3%		39,1%		
Сравнение кривых выживаемости без ДМ (лог-ранговый критерий)					
Chi-квадрат	50,46				
Значимость	P < 0,0001				
Относительный риск с 95% доверительным интервалом					
	0-1		2-4		
0-1	Референсное значение		0,18		
	95% Доверительный интервал		от 0,11 до 0,29		

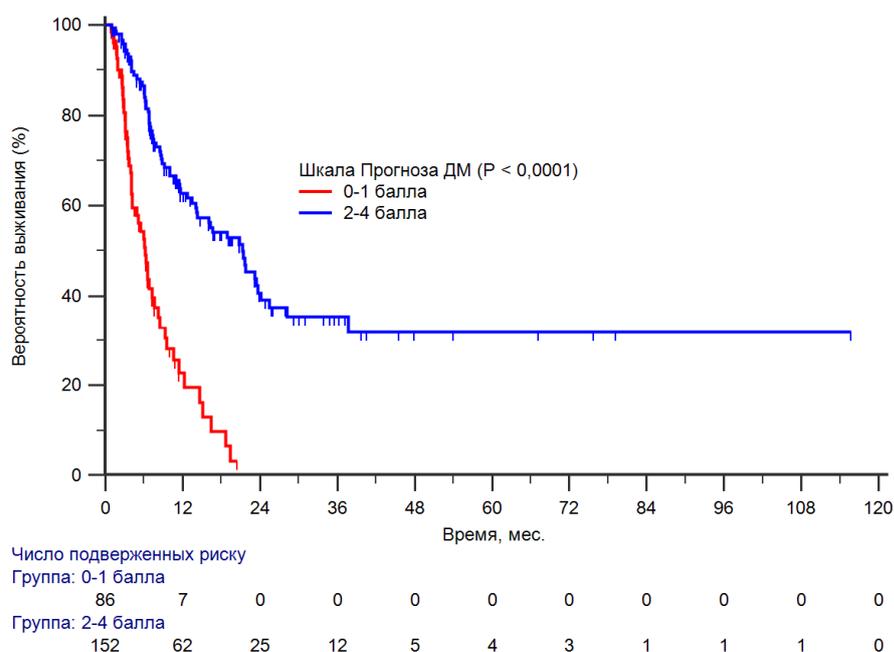


Рисунок В9. График (Каплан-Майер) график выживаемости без дистантного метастазирования согласно шкале прогноза

Приложение Г (к главе 3)

Таблица Г1 - Выживаемость без локального рецидива (ЛР) у пациентов с МГМ после радиохирургии

Число пациентов с ЛР		Продолжают		Общий размер выборки
Абс.	%	Абс.	%	Абс.
72	20,8	274	79,2	346
Медиана выживаемости без ЛР				
Медиана	Не достигнута			
95% ДИ	-			
Актуриальная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.				
6 мес.	94,2%			
12 мес.	73,3%			
24 мес.	60,1%			

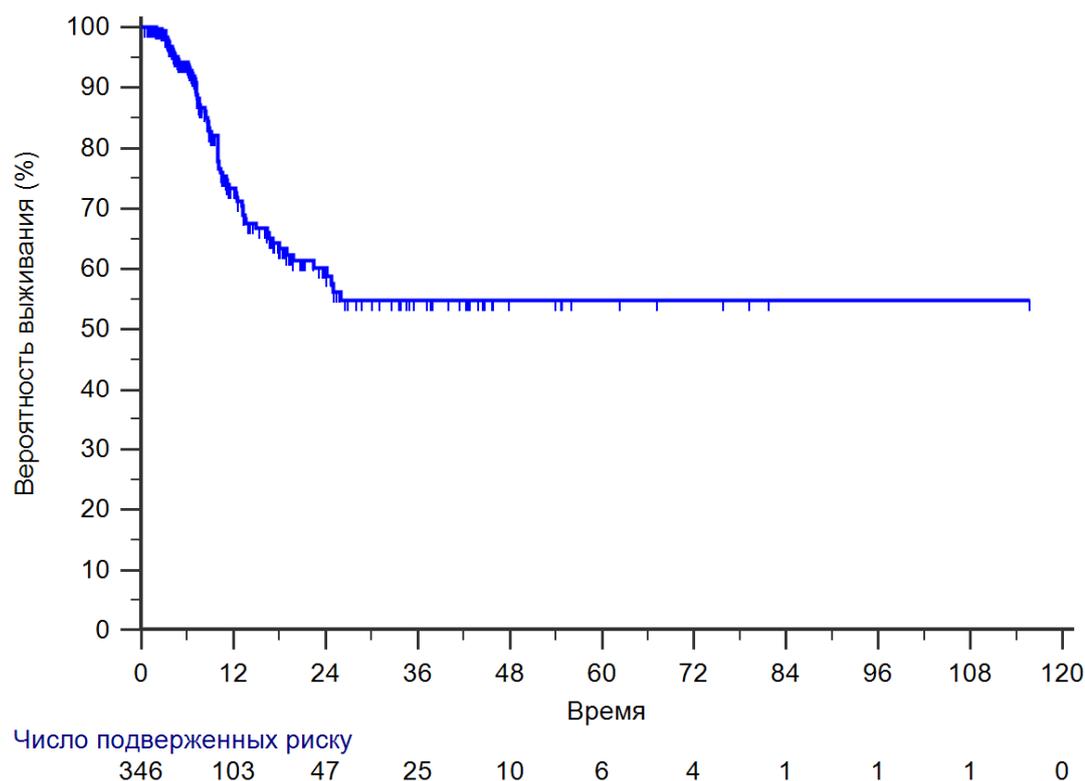


Рисунок Г1 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии (по пациентам)

Таблица Г2 - Выживаемость без локального рецидива (по очагам) у пациентов с МГМ после радиохирургии

Очаги с локальным рецидивом		Продолжают наблюдаться без локального рецидива		Общий размер выборки (количество очагов)
абс.	%	абс.	%	
155	8,63	1641	91,37	1796
Медиана выживаемости без ЛР				
Медиана	Не достигнута			
95% ДИ	Не достигнута			
Актуриальная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения				
6 мес.	96,2%			
12 мес.	90,6%			
24 мес.	82,2%			

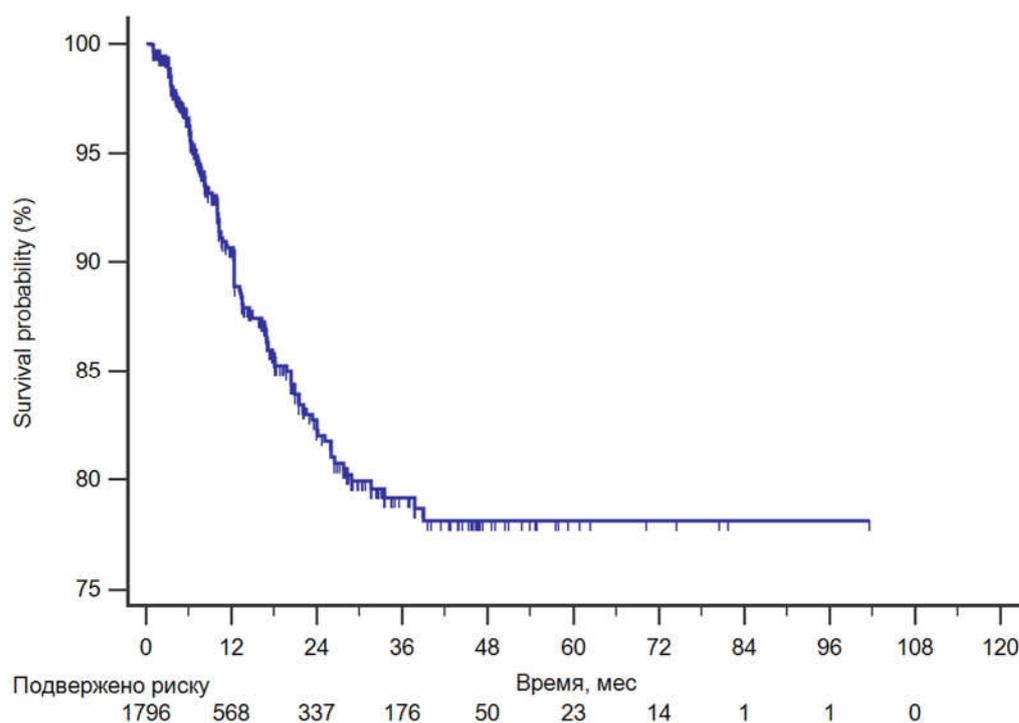


Рисунок Г2 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии (по очагам)

Таблица Г3 - Выживаемость без локального рецидива у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от типа опухоли

Тип опухоли	Число пациентов с ЛР		Продолжают наблюдаться без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
КРР	9	32,1	19	67,9	28
Меланома	16	23,2	53	76,8	69
НМРЛ	16	16,7	80	83,3	96
РМЖ	19	20,2	75	79,8	94
РП	12	20,3	47	79,7	59
Медиана выживаемости без ЛР					
	Медиана (мес.)		95% Доверительный интервал		
КРР	10		от 7,2 до 11,2		
Меланома	17,1		от 8,7 до 18,9		
НМРЛ	не достигнута		-		
РМЖ	не достигнута		-		
РП	не достигнута		-		
Актуриальная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.					
	КРР	Меланома	НМРЛ	РМЖ	РП
6 мес	84,2%	87,5%	98,6%	98,6%	90,2%
12 мес	25,5%	57,5%	82,0%	82,6%	71,0%
24 мес.	-	40,3%	64,5%	71,1%	-
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	25,5				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	КРР	Меланома	НМРЛ	РМЖ	РП
КРР	Референсное значение	0,54	0,22	0,21	0,30
95% Доверительный интервал		от 0,13 до 2,11	от 0,06 до 0,77	от 0,05 до 0,73	от 0,07 до 1,12

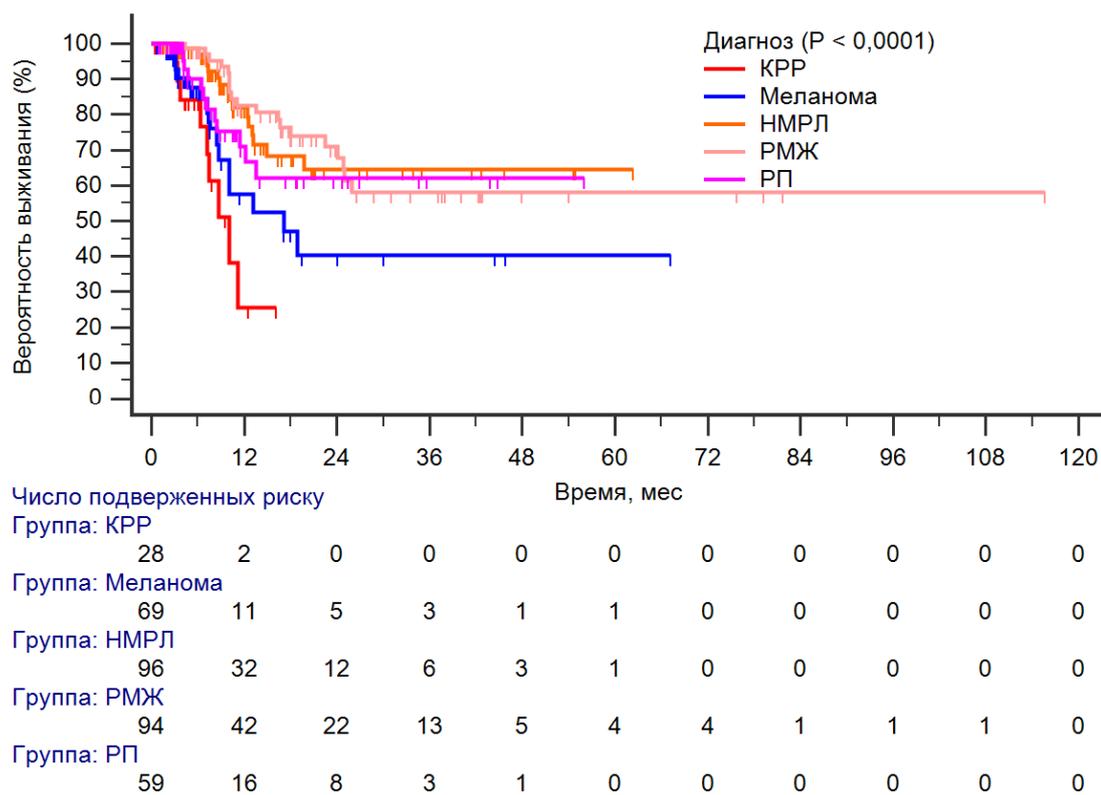


Рисунок Г3 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии в зависимости от типа опухоли

Таблица Г4 - Выживаемость без локального рецидива (ЛР) у пациентов с МГМ после радиохирургии в группах пациентов с МГМ старше и моложе 50 лет

Возраст	Число пациентов с ЛР		Продолжают наблюдаться без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>50 лет	52	19,92	209	80,08	261
≤50 лет	20	23,53	65	76,47	85
Медиана выживаемости без ЛР					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>50 лет	не достигнута		-		
≤50 лет	не достигнута		-		
Актуриальная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.					
	>50 лет		≤50 лет		
6 мес.	94,40%		94,00%		
12 мес.	73,3%		71,1%		
24 мес.	58,3%		59,9%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	0,1358				
Значимость	P = 0,7125				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>50 лет		≤50 лет		
>50 лет	Референсное значение		0,9		
	95% Доверительный интервал		от 0,54 - 1,50		

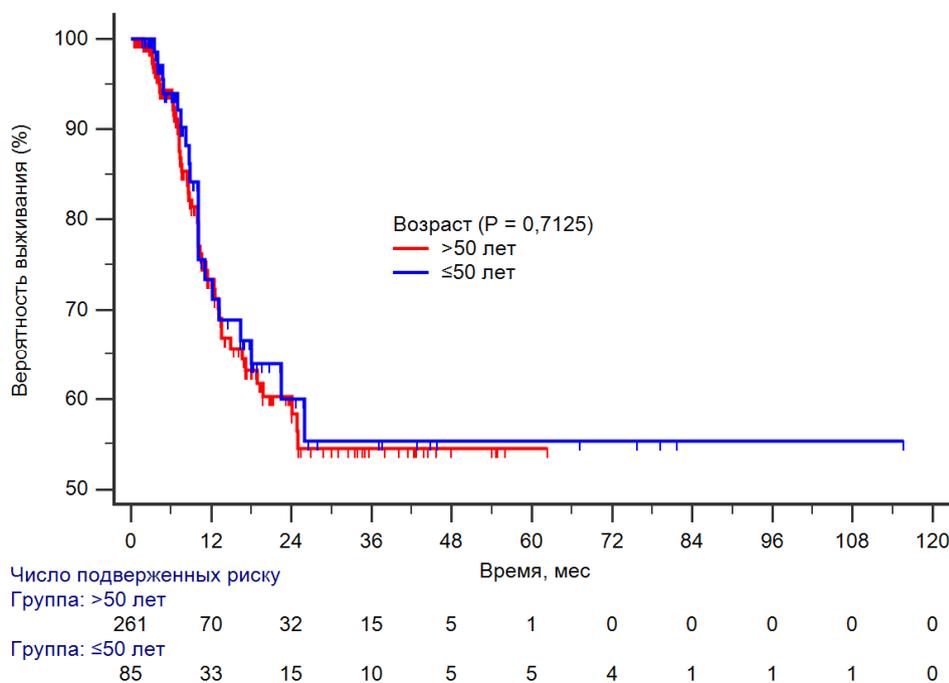


Рисунок Г4 - График (Каплан-Майер) выживаемости после радиохирургии в зависимости от возраста

Таблица Г5 - Выживаемость без локального рецидива у пациентов с МГМ в зависимости от функционального статуса

Индекс Карновского	Число пациентов с ЛР		Продолжают наблюдаться без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
≤70	18	18,0	82	82,0	100
≥80	54	22,0	192	78,1	246
Медиана выживаемости без ЛР					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
≤70	16,4		от 9,9 - 17,1		
≥80	не достигнута		-		
Актуральная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.					
	≤70		≥80		
6 мес.	88,3%		95,7%		
12 мес.	56,0%		76,7%		
24 мес.	38,0%		64,1%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	8,37				
Значимость	P = 0,0038				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	≤70		≥80		
≤70	Референсное		0,36		
95% Доверительный интервал		от 0,18 до 0,72			

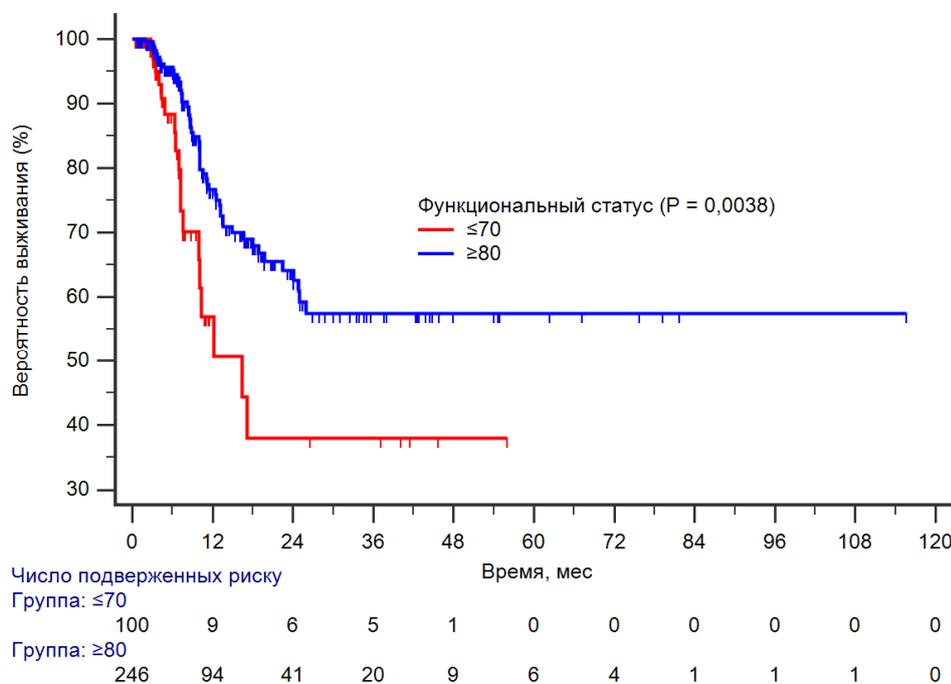


Рисунок Г5 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии в зависимости от функционального статуса

Таблица Г6 - Выживаемость без локального рецидива в зависимости от числа МГМ

Число очагов	Число пациентов с ЛР		Продолжают наблюдаться без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
≤ 4	48	22,6	164	77,4	212
≥ 5	24	17,9	110	82,1	134
Медиана выживаемости без ЛР					
Число очагов	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
≤ 4	не достигнута		-		
≥ 5	не достигнута		-		
Актуральная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.					
	≤ 4		≥ 5		
6 мес.	95,3%		92,3%		
12 мес.	74,6%		70,8%		
24 мес.	61,3%		53,4%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	0,25				
Значимость	P = 0,6005				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	≥ 5		≤ 4		
≥ 5	Референсное		1,14		
95% Доверительный		от 0,69 до 1,89			

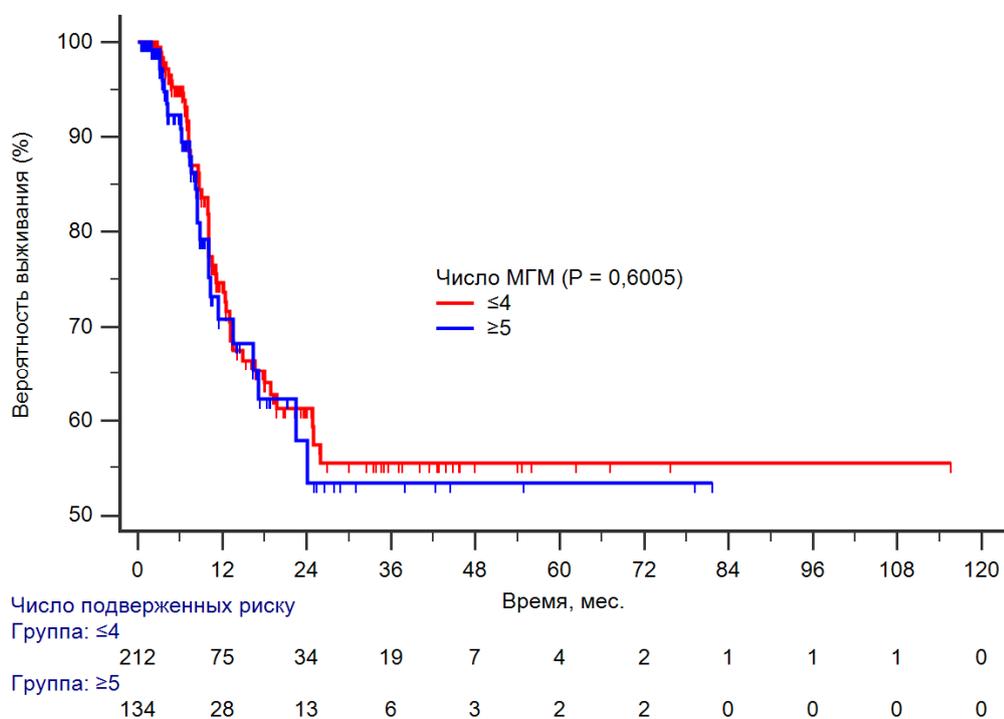


Рисунок Г6 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии в зависимости от числа МГМ

Таблица Г7 - Выживаемость без локального рецидива (ЛР) у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от суммарного объема МГМ

Суммарный объем МГМ	Число пациентов с ЛР		Продолжают наблюдаться без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>5 см ³	39	22,5	134	77,5	173
≤5 см ³	33	19,1	140	80,9	173
Медиана выживаемости без ЛР					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>5 см ³	18,0		от 12,2 до 22,5		
≤5 см ³	не достигнута		-		
Актуральная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.					
	>5 см ³		≤5 см ³		
6 мес.	93,20%		95,10%		
12 мес.	62,0%		81,5%		
24 мес.	45,9%		68,3%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	5,0				
Значимость	P = 0,0253				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>5 см ³		≤5 см ³		
>5 см ³	Референсное значение		0,58		
	95% Доверительный интервал		от 0,36 до 0,93		

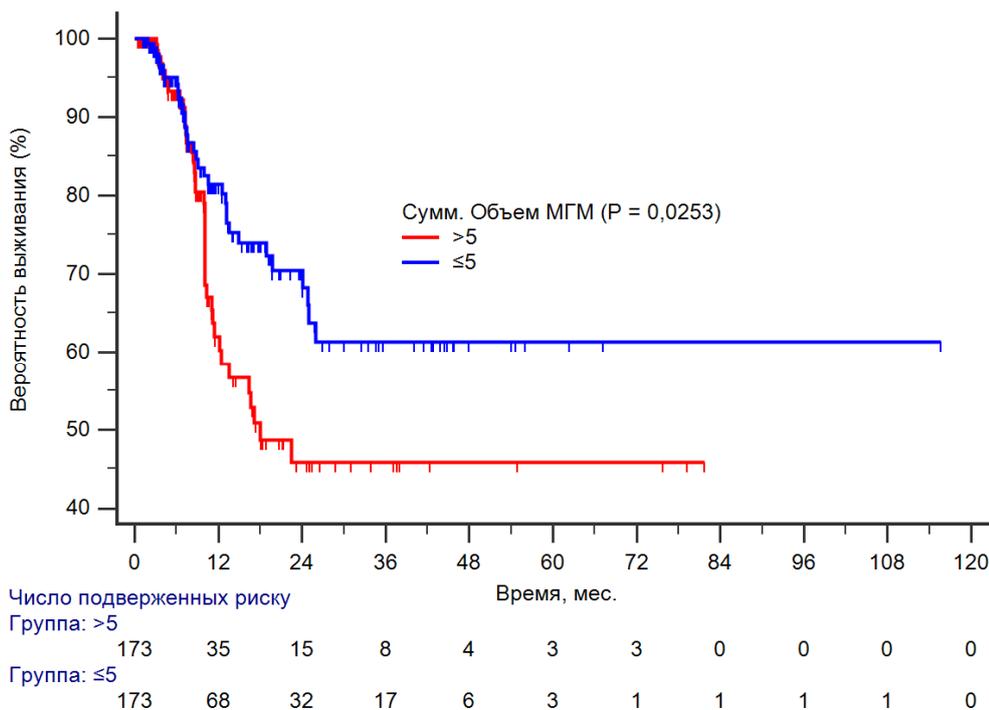


Рисунок Г7 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии в зависимости от суммарного объема МГМ

Таблица Г8 - Выживаемость без локального рецидива (ЛР) у пациентов в зависимости от объема максимального очага

Объем максимального очага	Число пациентов с ЛР		Продолжают наблюдаться без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>4 см ³	40	26,0	114	74,0	154
≤4 см ³	32	16,7	160	83,3	192
Медиана выживаемости без ЛР					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
>4 см ³	16,6		от 11,1 до 22,5		
≤4 см ³	не достигнута		-		
Актуриальная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.					
	>4 см ³		≤4 см ³		
6 мес.	91,7%		95,2%		
12 мес.	58,7%		83,0%		
24 мес.	40,7%		70,6%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	11,6				
Значимость	P = 0,0007				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	>4 см ³		≤4 см ³		
>4 см ³	Референсное значение		0,43		
	95% Доверительный интервал		от 0,26 до 0,7		

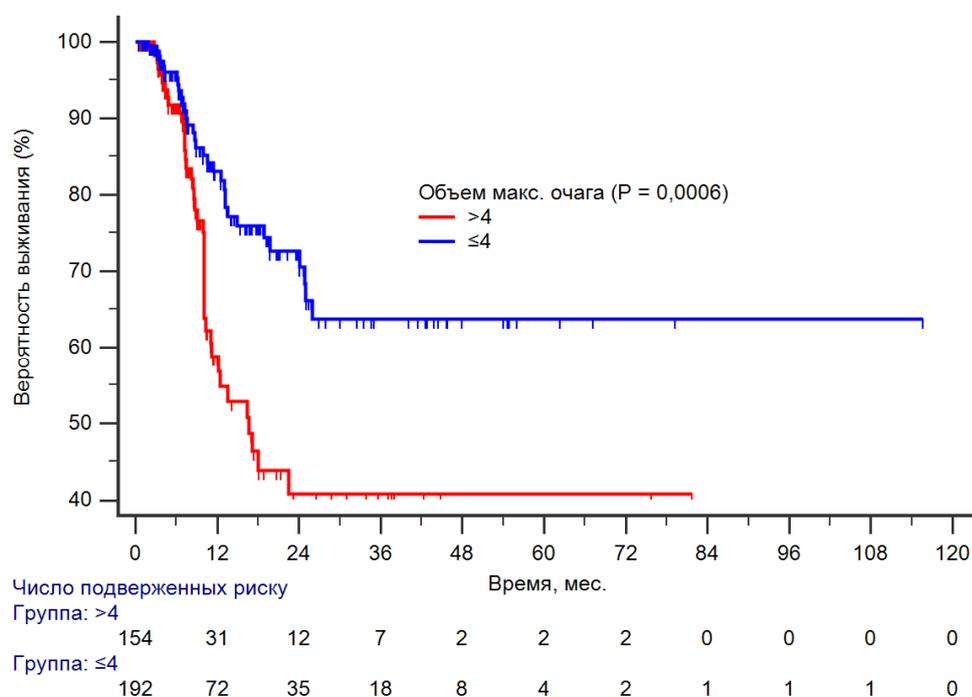


Рисунок Г8 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии в зависимости от объема максимального очага

Таблица Г9 - Выживаемость без локального рецидива у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от наличия экстракраниальных метастазов

Экстракраниальные метастазы	Число пациентов с ЛР		Продолжают наблюдаться без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
есть	41	19,9	165	80,1	206
нет	10	31,3	22	68,8	32
Медиана выживаемости без ЛР					
	Медиана		95% ДИ для медианы		
есть	не достигнута		-		
нет	не достигнута		-		
Актуриальная выживаемость без ЛР на разных сроках наблюдения.					
	есть ЭКМ		нет ЭКМ		
6 мес	92,4%		96,3%		
12 мес.	74,7%		68,2%		
24 мес.	58,9%		56,7%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	0,0682				
Значимость	P = 0,7939				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	есть		нет		
есть	Референсное		0,91		
95% Доверительный интервал		от 0,46 до 1,79			

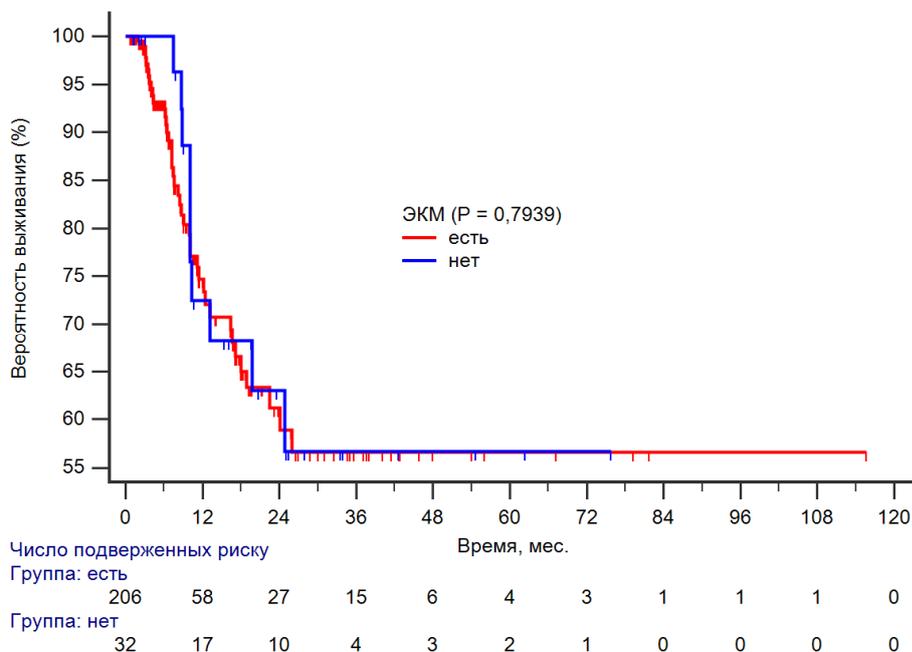


Рисунок Г9 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии в зависимости от наличия экстракраниальных метастазов

Таблица Г10 - Локальный контроль (по очагам) у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от типа опухоли

Тип опухоли	Число очагов с локальным рецидивом		Число очагов без локального рецидива		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
РМЖ, НМРЛ	72	9,3	700	90,7	772
РП, КРР, Меланома	83	8,1	941	91,9	1024
Медиана выживаемости без локального рецидива					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
РМЖ, НМРЛ			Не достигнута		
РП, КРР, Меланома			Не достигнута		
Актуриальная выживаемости без локального рецидива на разных сроках наблюдения.					
	РП, КРР, Меланома		РМЖ, НМРЛ		
6 мес.	92,4%		98,2%		
12 мес.	82,1%		94,4%		
24 мес.	73,9%		85,9%		
Сравнение кривых выживаемости без локального рецидива (лог-ранговый критерий)					
Chi-квадрат	30,39				
Значимость	p < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	РП, КРР, Меланома		РМЖ, НМРЛ		
РП, КРР, Меланома	Референсное значение		0,43		
95% Доверительный интервал		от 0,30 до 0,61			

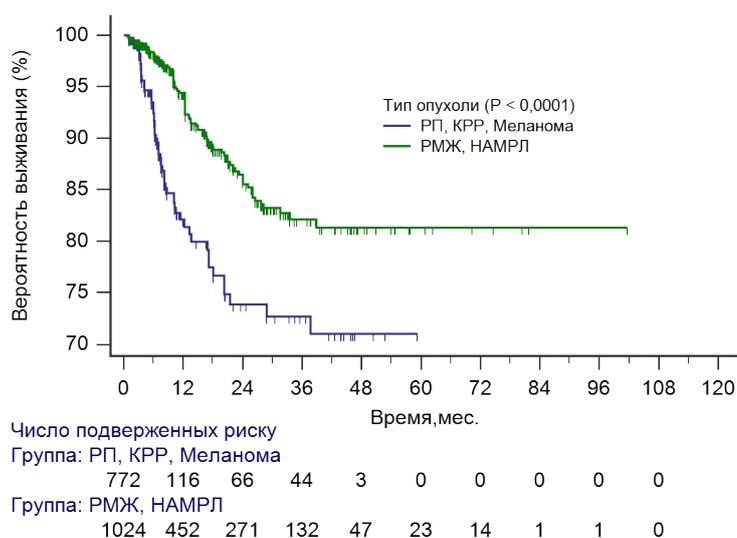


Рисунок Г10 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива (по очагам) после радиохирургии в зависимости от онкологического диагноза

Таблица Г11 - Выживаемость без локального рецидива у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от дозы радиации

Сводка клинических событий					
Краевая доза	Число очагов с локальным рецидивом		Число очагов без локального рецидива		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
≥ 18 Гр	107	7,09	1402	92,91	1509
≤ 17 Гр	48	16,72	239	83,28	287
Медиана выживаемости без локального рецидива					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
≥ 18 Гр			Не достигнута		
≤ 17 Гр			Не достигнута		
Актуральная выживаемости без локального рецидива на разных сроках					
	≥18 Гр		≤17 Гр		
6 мес.	96,7%		94,0%		
12 мес.	92,8%		80,1%		
24 мес.	85,5%		64,4%		
Сравнение кривых выживаемости без локального рецидива (лог-ранговый					
Chi-квадрат	30,80				
Значимость	P < 0,0001				
Отношение рисков с 95% доверительным интервалом					
	17 Гр и менее		18 Гр и более		
17 Гр и менее	Референсное значение		0,39		
	95% Доверительный интервал		от 0,25 до 0,61		

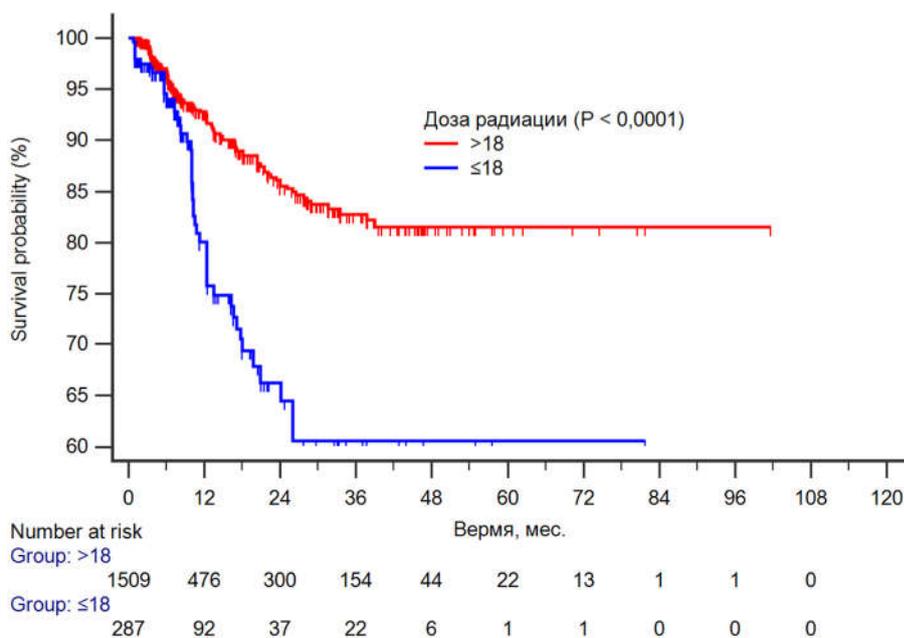


Рисунок Г11. - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива после радиохирургии в зависимости от дозы радиации

Таблица Г12 - Локальный контроль (по очагам) у пациентов с МГМ после радиохирургии в зависимости от объема очага

Объем очага	Число очагов с локальным рецидивом		Число очагов без локального рецидива		Общий размер выборки
	N	%	N	%	
1 см ³ и менее	83	5,7	1375	94,3	1458
1-4 см ³	34	15,9	180	84,1	214
Более 4 см ³	38	30,7	86	69,4	124
Медиана выживаемости без локального рецидива					
	Медиана (мес.)		95% ДИ для медианы		
1 см ³ и менее	Не достигнута				
1-4 см ³	Не достигнута				
Более 4 см ³	26,0		от 16,6 до 26,0		
Актуриальная выживаемости без локального рецидива на разных сроках наблюдения					
	< 1 см ³	1-4 см ³	> 4 см ³		
6 мес.	96,6%	98,2%	88,5%		
12 мес.	93,2%	90,0%	68,8%		
24 мес.	87,5%	73,0%	52,0%		
Сравнение кривых выживаемости без локального рецидива (лог-ранговый критерий)					
Chi-квадрат	82,72				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	> 4 см ³	1-4 см ³	< 1 см ³		
> 4 см ³	Референсное	0,47	0,20		
95% Доверительный интервал		от 0,21 до 0,89	от 0,11 до 0,37		

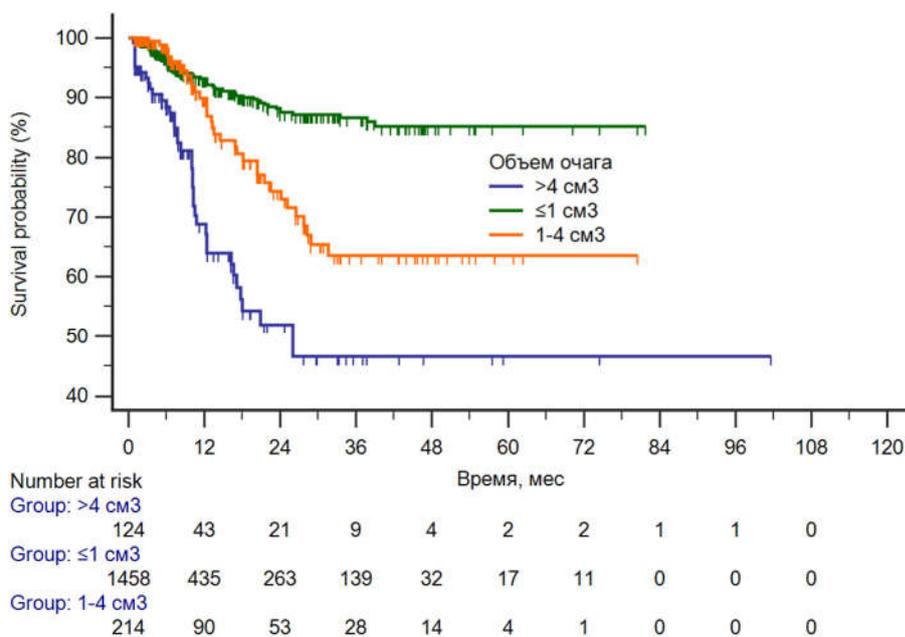


Рисунок Г12 - График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива (по очагам) после радиохирургии в зависимости от объема очага

Таблица Г13 - Многофакторный анализ клинических факторов, ассоциированных с локальным рецидивом у пациентов с МГМ после радиохирургии

		Отношение рисков локального рецидива	Изменение риска локального рецидива	Уровень значимости	Баллы шкалы прогноза
Анализ по пациентам	КРР*				0
	Меланома	0,8147	-18,5%	0,6851	0
	НМРЛ	0,2484	-75,2% ↓	0,0166	1
	РМЖ	0,2569	-74,3% ↓	0,0071	1
	РП	0,3703	-63,0%	0,0694	0
	ИК ≤70*				
	ИК ≥80	0,5977	-0,40%	0,1126	
	Возраст >50*				
	Возраст ≤50	1,3849	38,5%	0,2629	
	Число МГМ ≤4*				
	Число МГМ ≥5	1,6042	60,4%	0,1152	
	Объем макс. очага >4 см ³ *				
	Объем макс. очага ≤4	0,5337	-46,6%	0,1259	
	Сумм. объем МГМ >5 см ³ *				
	Сумм. объем МГМ	0,7542	-24,6%	0,5009	
	ЭК. Метастазы - «есть» *				
ЭК. метастазы =нет	1,2556	25,6%	0,5036		
Анализ по очагам	Морфология очага: КРР, РП, Меланома*				0
	РМЖ, НМРЛ	0,3645	-63,6% ↓	<0,0001	1
	Объем очага > 4 см ³ *				0
	Объем очага ≤ 1 см ³	0,2611	-73,9% ↓	<0,0001	2
	Объем очага 1-4 см ³	0,585	-41,5% ↓	0,05	1
	Краевая доза ≥18 Гр*				0
	Краевая доза <18Гр	1,6328	63,3% ↑	0,0335	1
* - референсное значение					

Таблица Г14 – Баллы прогноза локальных рецидивов

	НМРЛ, РМЖ					
	≤18Гр			>18Гр		
Краевая доза						
Объем очага	<1 см ³	1-4 см ³	>4 см ³	<1 см ³	1-4 см ³	>4 см ³
Баллы прогноза	3	2	1	4	3	2
	КРР, РП, Меланома					
	≤18Гр			>18Гр		
Краевая доза						
Объем очага	<1 см ³	1-4 см ³	>4 см ³	<1 см ³	1-4 см ³	>4 см ³
Баллы прогноза	2	1	0	3	2	1

Таблица Г15 - Выживаемость без локального рецидива согласно шкале прогноза локального контроля у пациентов с МГМ после радиохирургии

Баллы прогноза ЛР	Число очагов с ЛР		Число очагов без ЛР		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
0-2 балла	60	23,62	194	76,38	254
3 балла	64	7,36	806	92,64	870
4 балла	31	4,61	641	95,39	672
Медиана общей выживаемости					
	Медиана		95% ДИ для медианы		
0-2	28,0		от 20,3 до 28,8		
3	Не достигнута				
4	Не достигнута				
Актуриальная выживаемость без локального рецидива на разных сроках наблюдения.					
	0-2 балла	3 балла	4 балла		
6 мес.	91,4%	95,3%	98,7%		
12 мес.	74,7%	88,8%	97,3%		
24 мес.	56,3%	82,7%	91,2%		
Сравнение кривых выживаемости без локального рецидива (лог-ранговый критерий)					
Chi-квадрат	99,50				
Значимость	p < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
Баллы	0-2	3	4		
0-2	Референсное значение	0,40	0,14		
95% Доверительный интервал		от 0,25 до 0,67		от 0,88 до 0,23	

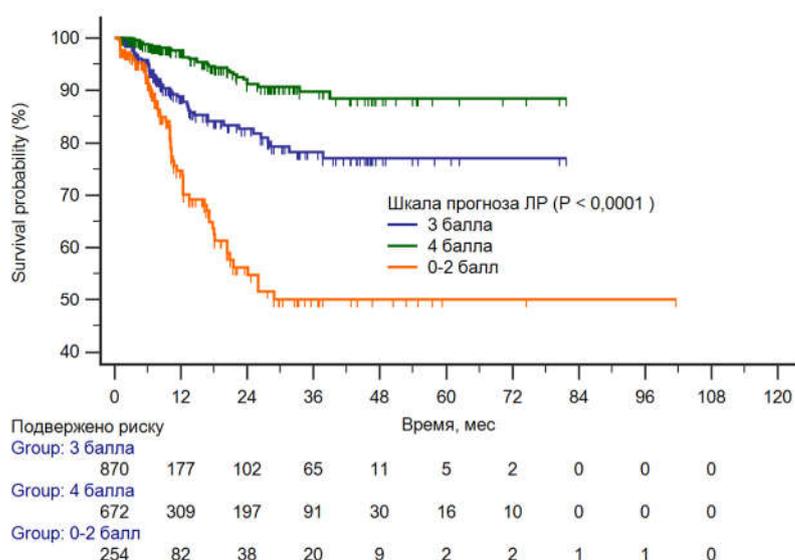


Рисунок Г13 – График (Каплан-Майер) выживаемости без локального рецидива согласно шкале прогноза после радиохирургии

Таблица Г16 - Анализ клинических факторов, влияющих на развитие радионекроза после проведения радиохирургического лечения

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	P	OR	95% ДИ	P	OR	95% ДИ для
Возраст ($\leq 50 / > 50^*$)	0,1742	0,65	0,35 - 1,21	-	-	-
Меланома/КРР*	0,0013	0,27	0,04 - 1,62	-	-	-
НМРЛ/КРР*		0,34	0,06 - 1,79	-	-	-
РМЖ/КРР*		0,15	0,02 - 0,09	0,0016	0,25	0,10 - 0,59
РП/КРР*		0,23	0,04 - 1,31	-	-	-
ИК $\geq 80 / \leq 70^*$	0,2125	0,58	0,25 - 1,36	-	-	-
Число МГМ $\leq 4 / > 5$	0,8921	1,04	0,55 - 1,97	-	-	-
Объем макс. очага $\leq 4\text{см}^3 / > 4\text{см}^3$	0,0058	0,42	0,23 - 0,78	0,003	0,31	0,15 - 0,67
Суммарный объем МГМ $\leq 5\text{см}^3 / > 5\text{см}^3$	0,0494	0,55	0,30 - 0,99	-	-	-
Экстракраниальные метастазы	0,5599	0,78	0,34 - 1,79	-	-	-
*-референсное значение						

Таблица Г17 - Анализ клинических факторов, влияющих на развитие отека после проведения радиохирургического лечения

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	P	OR	95% ДИ	P	OR	95% ДИ для
Возраст ($\leq 50 / > 50^*$)	0,4159	0,77	0,41 - 1,45	0,7465	1,15	0,28 - 1,54
Меланома/КРР*	0,001	1,37	0,29 - 6,40	0,8819	1,11	0,28 - 4,39
НМРЛ/КРР*		0,45	0,11 - 1,86	0,2352	0,38	0,07 - 1,87
РМЖ/КРР*		0,36	0,09 - 1,45	0,045	0,22	0,05 - 0,97
РП/КРР*		0,41	0,09 - 1,80	0,4229	0,55	0,13 - 2,38
ИК $\geq 80 / \leq 70^*$	0,0006	0,36	0,20 - 0,65	0,3367	0,66	0,28 - 1,54
Число МГМ $\leq 4 / > 5$	0,0290	1,98	1,07 - 3,67	0,0171	2,70	1,19 - 6,09
Объем макс. очага $\leq 4\text{см}^3 / > 4\text{см}^3$	0,0314	0,52	0,28 - 0,94	0,4753	0,65	0,20 - 2,11
Суммарный объем МГМ $\leq 5\text{см}^3 / > 5\text{см}^3$	0,0046	0,54	0,36 - 0,83	0,7316	0,81	0,25 - 2,62
Экстракраниальные метастазы	0,5666	0,77	0,32 - 1,87	0,943	1,04	0,37 - 2,94
*-референсное значение						

Таблица Г18 - Неврологическая симптоматика у пациентов с МГМ на момент проведения радиохирургии

Абс.	%	
63	14,48%	без очаговой симптоматики
22	5,06%	нарушения речи (сенсорная афазия, моторная афазия, персеверации и пр.)
16	3,68%	нарушение чувствительности (анестезия, гипестезия, дизестезия, гиперпатия)
79	18,16%	пирамидная симптоматика (гемипарез, тетрапарез, монопарез, парапарез)
6	1,38%	экстрапирамидная симптоматика (тремор, миоклонии, хорей, баллизм, гипокинезии)
114	26,21%	мозжечковая симптоматика (нистагм, туловищная атаксия, динамическая атаксия)
2	0,46%	гипосмия (I нерв)
12	2,76%	нарушения зрения (II нерв, хиазма, тракты, латеральные коленчатые тела, зрительная лучистость, затылочная кора: снижение остроты, сужение полей)
13	2,99%	глазодвигательные нарушения (III, IV, VI нервы; средний мозг)
12	2,76%	нарушение чувствительности на лице (V нерв, мост: гипестезия, анестезия, невралгия, невропатия)
24	5,52%	слабость мимической мускулатуры (VII нерв, мост)
5	1,15%	нарушения слуха (VIII нерв: нейросенсорная тугоухость, мост)
6	1,38%	бульбарная симптоматика (IX, X, XII нервы, продолговатый мозг: бульбарный и псевдобульбарный синдромы; нарушения глотания, дыхания, осиплость голоса, девиация языка, асимметрия мягкого нёба)
46	10,57%	симптоматическая эпилепсия (лобная, височная, теменная, затылочная, другая; фокальные и/или вторично-генерализованные приступы)
13	2,99%	нарушения ВНД (память, эмоции, мотивация)
2	0,46%	болевого синдром (нейропатические боли, гипертензионные головные боли)

Приложение Д (к главе 4)

Таблица Д1 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от различных вариантов локального лечения

Опции локального лечения	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
>1РХ	64	58,2	46	41,8	110
1РХ	262	78,4	72	21,6	334
1РХ→Оп/СРТ	7	38,9	11	61,1	18
Медиана общей выживаемости					
	Медиана		95% ДИ для медианы		
>1РХ	22,4		от 17,4 до 28,4		
1РХ	6,8		от 5,7 до 7,9		
1РХ→Оп/СРТ	27,4		от 18,8 до 27,4		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	1РХ		>1РХ		1РХ→Оп/СРТ
12 мес.	31,2%		75,0%		89,2%
24 мес.	16,5%		47,2%		54,9%
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	69,97				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	Референсное значение	>1РХ	1РХ→Оп/СРТ		
Референсное значение	1РХ	0,38	0,22		
95% Доверительный интервал		от 0,3 до 0,48	от 0,14 до 0,35		

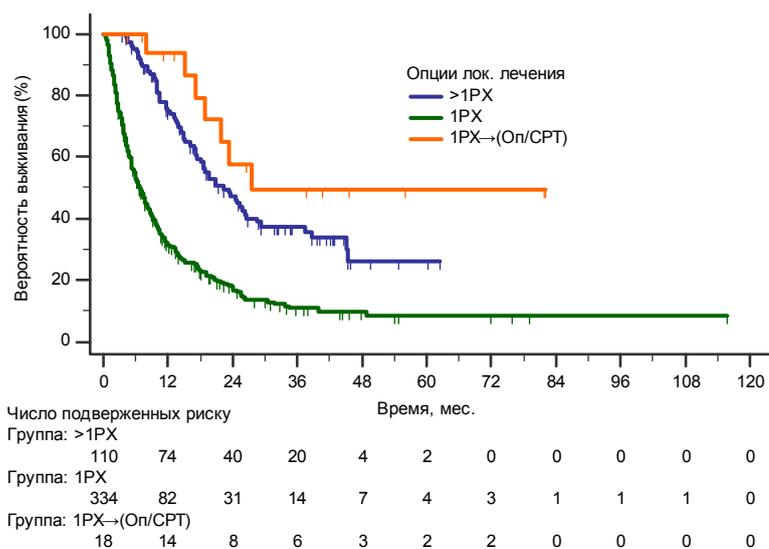


Рисунок Д1 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости в зависимости от различных вариантов локального лечения

Таблица Д2 - Общая выживаемость пациентов в зависимости от лекарственного лечения

Опции локального лечения	Число умерших		Продолжают наблюдаться		Общий размер выборки
	Абс.	%	Абс.	%	
БЛЛ	78	88,6	10	11,4	88
ПХТ	156	75,4	51	24,6	207
ТТ	60	54,0	51	46,0	111
Медиана общей выживаемости					
	Медиана		95% ДИ для медианы		
БЛЛ	4,1		от 3,5 до 5,2		
ПХТ	9,8		от 7,9 до 11,5		
ТТ	17,7		от 13,3 до 24,9		
Актуриальная выживаемость на разных сроках наблюдения.					
	БЛЛ	ПХТ	ТТ		
12 мес	7,2%	41,2%	62,7%		
24 мес.	0,0%	24,2%	41,5%		
Сравнение кривых выживаемости (логранговый критерий)					
Хи-квадрат	80,38				
Значимость	P < 0,0001				
Отношения рисков с 95% доверительным интервалом					
	Референсное значение	ПХТ	ТТ		
Референсное значение	БЛЛ	0,42	0,26		
95% Доверительный интервал		от 0,29 до 0,61	от 0,17 до 0,38		

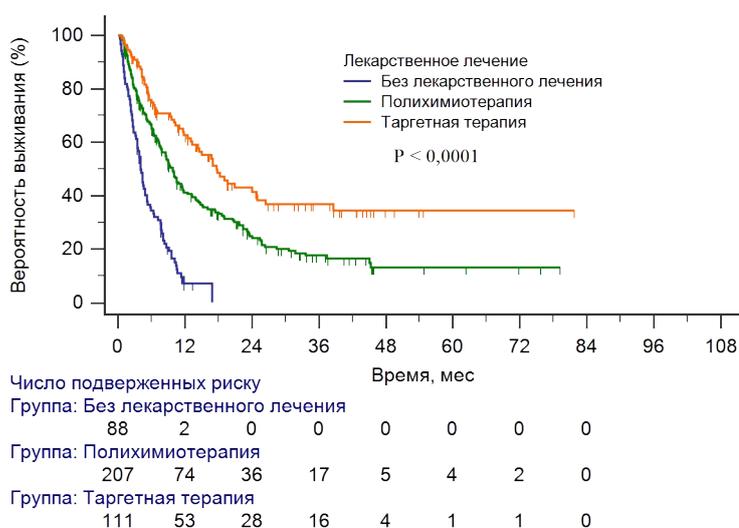


Рисунок Д2 - График (Каплан-Майер) общей выживаемости в зависимости от вида лекарственного лечения

Таблица ДЗ - Общая выживаемость пациентов с МГМ с различным типом опухоли зависимости от вида локального лечения интракраниальных рецидивов

Диагноз	Сроки дожития	1РХ	>1РХ	1РХ→Оп/СРТ	Уровень значимости
НМРЛ	Медиана ОВ	5,9 мес.	24,6 мес.	18,8 мес.	<0,0001
	12 мес.	30,5%	86,9%	75,0%	
	24 мес.	18,4%	50,6%	25,0%	
РМЖ	Медиана ОВ	9,0 мес.	45,0 мес.	не достигнута	<0,0001
	12 мес.	43,30%	93,10%	80,00%	
	24 мес.	26,20%	74,30%	-	
РП	Медиана ОВ	8,7 мес.	19,6 мес.	не достигнута	0,001
	12 мес.	37,20%	75,30%	66,70%	
	24 мес.	13,20%	41,10%	-	
Меланома	Медиана ОВ	6,0 мес.	9,8 мес.	не достигнута	0,0353
	12 мес.	19,10%	38,90%	66,70%	
	24 мес.	11%	12,70%	-	
КРР	Медиана ОВ	5,1 мес.	10,0 мес.	15,2	0,0248
	12 мес.	11,70%	46,70%	50,00%	
	24 мес.	0%	11,80%	-	
Уровень значимости		0,0426	<0,0001	0,056	

Таблица Д4 - Общая выживаемость пациентов с МГМ с различным типом опухоли в зависимости от вида лекарственного лечения

		Без лекарственного лечения	Полихимио- терапия	Таргетная терапия	Уровень значимости
НМРЛ	Медиана ОВ	3,8 мес.	11,6 мес.	17,0 мес.	<0,0001
	12 мес.	8,5%	49,0%	68,9%	
	24 мес.	0,0%	29,3%	43,8%	
РМЖ	Медиана ОВ	1,9 мес.	21,7 мес.	20,9 мес.	<0,0001
	12 мес.	0,0%	60,4%	63,7%	
	24 мес.	-	43,0%	47,7%	
РП	Медиана ОВ	4,9 мес.	8,7 мес.	19,1 мес.	0,0003
	12 мес.	14,9%	29,1%	67,3%	
	24 мес.	0,0%	8,3%	34,2%	
Меланома	Медиана ОВ	4,4 мес.	6,8 мес.	11,8 мес.	0,0073
	12 мес.	11,70%	19,10%	38,50%	
	24 мес.	0,00%	10,10%	25,60%	
КРР	Медиана ОВ	2,8 мес.	7,3 мес.	4,0 мес.	0,1148
	12 мес.	0,00%	23,70%	33,00%	
	24 мес.		0,00%	-	

Таблица Д5 - Эффективность противоопухолевого лекарственного лечения и повторной радиохирургии у пациентов с МГМ

	Медиана ОВ (мес.)	12 мес. общая выживаемость	24 мес. общая выживаемость	Уровень значимости
В целом по группе	10,1	44,50%	25,90%	
Без лекарственного лечения	4,1	7,16%	0%	P < 0,0001
Противоопухолевая химиотерапия	9,8	41,20%	24,20%	
Таргетная терапия	17,7	62,70%	41,50%	
Однократная радиохирургия	6,8	30,70%	15,80%	P < 0,0001
Повторная радиохирургия	23,6	77,40%	49,20%	
ГРУППА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ				
В целом по подгруппе	5,5	24,30%	6,90%	
Без лекарственного лечения	4,1	14,9%	0%	P = 0,088
Противоопухолевая химиотерапия	5,1	19,1%	4,0%	
Таргетная терапия	7,0	39,2%	14,9%	
Однократная радиохирургия	4,1	14,2%	2,4%	P = 0,0001
Повторная радиохирургия	9,6	33,7%	11,8%	
ГРУППА ПРОМЕЖУТОЧНОГО ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ				
В целом по подгруппе	11,0	47,0%	30,0%	
Без лекарственного лечения	5,2	7,7%	0%	P = 0,0004
Противоопухолевая химиотерапия	10,3	41,7%	24,5%	
Таргетная терапия	17,8	58,2%	45,3%	
Однократная радиохирургия	7,2	27,8%	16,10%	P < 0,0001
Повторная радиохирургия	24,8	76,2%	47,9%	
ГРУППА ХОРОШЕГО ПРОГНОЗА ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ				
В целом по подгруппе	25,6	68,50%	51,90%	
Без лекарственного лечения	-	-	-	P = 0,4664
Противоопухолевая химиотерапия	25,6	69,4%	51,3%	
Таргетная терапия	н/д*	66,6%	51,9%	
Однократная радиохирургия	21,7	58,1%	41,1%	P = 0,0001
Повторная радиохирургия	н/д*	90,2%	78,5%	
* – не достигнута				

Таблица Д6 - Многофакторный анализ эффективности лечебных опций в отношении общей выживаемости пациентов с МГМ в целом по анализируемой группе

	Отношение рисков смерти	Снижение риска смерти	P
В целом по группе исследования			
Без лекарственного лечения*	0,4534	-54,7%	<0,0001
Противоопухолевая химиотерапия			
Таргетная терапия	0,3088	-69,1%	<0,0001
Однократная радиохirurgия*	0,3242	-67,6%	<0,0001
Повторная радиохirurgия			
Группа неблагоприятного прогноза ОВ			
Без лекарственного лечения*	0,943	-5,7%	0,8389
Противоопухолевая химиотерапия			
Таргетная терапия	0,5652	-43,5%	0,1048
Однократная радиохirurgия*	0,3276	-67,2%	0,0033
Повторная радиохirurgия			
Группа промежуточного прогноза ОВ			
Без лекарственного лечения*	0,5749	-42,5%	0,0765
Противоопухолевая химиотерапия			
Таргетная терапия	0,3398	-66,0%	0,0021
Однократная радиохirurgия*	0,2551	-74,5%	<0,0001
Повторная радиохirurgия			
Группа хорошего прогноза ОВ			
Противоопухолевая	1,0987	9,9%	0,7918
Таргетная терапия			
Однократная радиохirurgия*	0,2502	-75,0%	0,0005
Повторная радиохirurgия			
* - референсное значение			

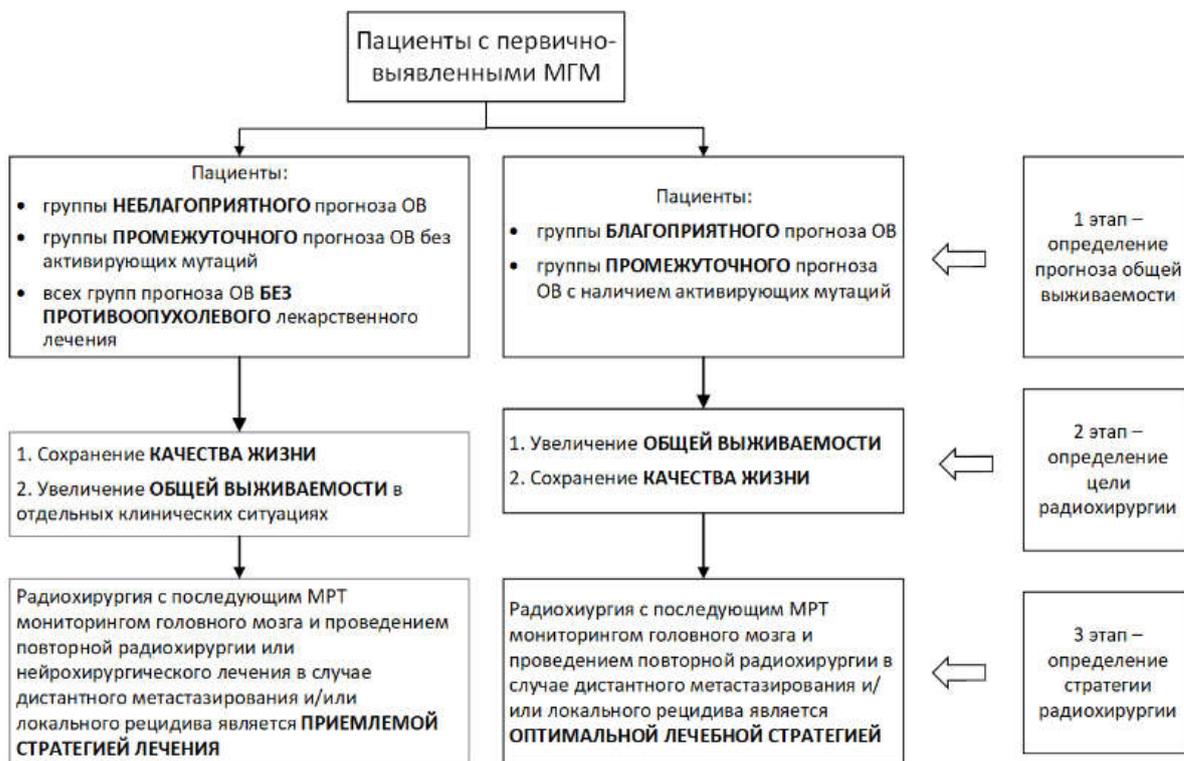


Рисунок Д3 - Алгоритм радиохирургического лечения (общая выживаемость)

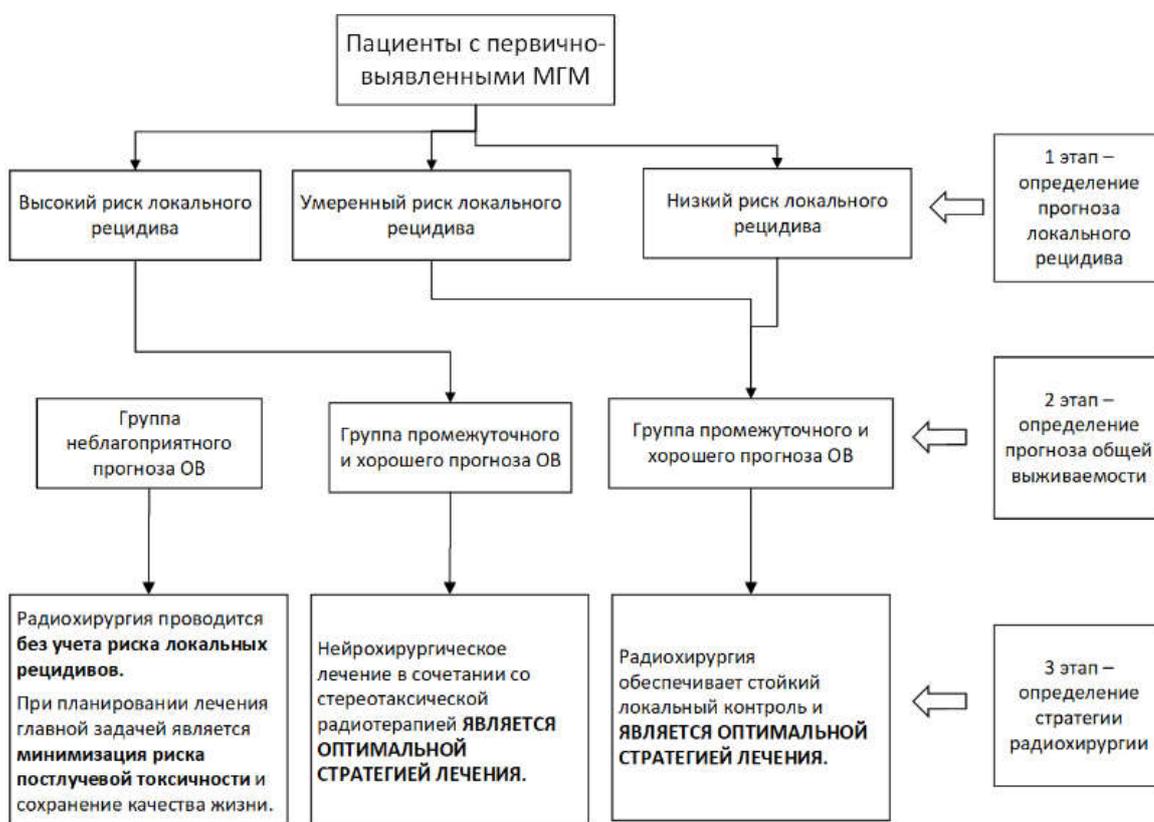


Рисунок Д4 - Алгоритм радиохирургического лечения (локальный рецидив)